

TOXIKOLOGISCHE PRÜFUNG >



< PRÄKLINISCHE PHARMAKOLOGIE

< FRÜHE KLINISCHE PRÜFUNG



< REGISTRIERUNG UND
RISIKOBEWERTUNG



UMWELT-, ARBEITS- UND VERBRAUCHERSCHUTZ >



HERSTELLUNG VON BIOPHARMAKA
FÜR DIE KLINISCHE FORSCHUNG >



JAHRESBERICHT
2013



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

Geschäftsfelder des Fraunhofer ITEM

Geschäftsfeld 1 **Toxikologische Prüfung**

Geschäftsfeld 2 **Präklinische Pharmakologie**

Geschäftsfeld 3 **Frühe klinische Prüfung**

Geschäftsfeld 4 **Registrierung und Risikobewertung**

Geschäftsfeld 5 **Umwelt-, Arbeits- und Verbraucherschutz**

Geschäftsfeld 6 **Herstellung von Biopharmaka für die klinische Forschung**

FRAUNHOFER-INSTITUT FÜR TOXIKOLOGIE UND EXPERIMENTELLE MEDIZIN ITEM

LEISTUNGEN UND ERGEBNISSE

**JAHRESBERICHT
2013**

Inhalt

Worte an den Leser	4
Das Institut im Profil	6
Organisationsstruktur	9
Kompetenzen	10
GXP – Qualitätssicherung nach internationalen Standards	12
Personal und Betriebshaushalt	14
Kuratorium	15
Das neue Zentrum für frühe klinische Studien – Clinical Research Center Hannover	16
Projektgruppe Regensburg	18

Geschäftsfelder des Fraunhofer ITEM	20	Fraunhofer-Gesellschaft	62
		Fraunhofer-Verbund Life Sciences	63

Geschäftsfeld 1

Toxikologische Prüfung

Schwerpunkte im Jahr 2013	22	Namen, Daten, Ereignisse	
Projekte	26	Publikationen	64
		Promotionen	67
		Diplomarbeiten	68

Geschäftsfeld 2

Präklinische Pharmakologie

Schwerpunkte im Jahr 2013	30	Masterarbeiten	68
Projekte	34	Bachelorarbeiten	68
		Geladene Vorträge auf Kongressen und Tagungen	68
		Beiträge zu Kongressen und Tagungen	70
		Mitarbeit in Gremien	72

Geschäftsfeld 3

Frühe klinische Prüfung

Schwerpunkte im Jahr 2013	36	Forschungsprojekte	74
Projekte	40	Kooperationen mit Institutionen und Hochschulen	75
		Messen, Kongresse und Seminare	77
		Impressum	78

Geschäftsfeld 4

Registrierung und Risikobewertung

Schwerpunkte im Jahr 2013	42
Projekte	46

Geschäftsfeld 5

Umwelt-, Arbeits- und Verbraucherschutz

Schwerpunkte im Jahr 2013	50
Projekte	54

Geschäftsfeld 6

Herstellung von Biopharmaka für die klinische Forschung

Schwerpunkte im Jahr 2013	56
Projekte	60

WORTE AN DEN LESER

Liebe Leserinnen und Leser,

Ein Fraunhofer-Institut zeichnet sich durch Forschungs- und Entwicklungsarbeiten mit und für die Industrie sowie durch exzellente anwendungsorientierte Grundlagenforschung, die sogenannte Vorlaufforschung, aus. Um beide Kriterien erfolgreich realisieren zu können, müssen die Institute den aktuellen und zukünftigen Bedarf ihrer Kunden aus der Wirtschaft gut kennen, sodass die Leistungsprofile der Institute diesem Bedarf möglichst optimal angepasst und die für die Leistungsprofile relevanten Wissenschaftsfelder entsprechend weiterentwickelt werden können. Dabei ist es nicht unüblich, einen Bedarf durch neue innovative Leistungsangebote zu wecken.

Die Leistungsprofile, die in den Geschäftsfeldern des Fraunhofer ITEM beschrieben sind, werden getragen durch die institutspezifischen Kernkompetenzen mit Alleinstellungsmerkmalen. Produkte und Märkte sind sehr dynamisch und werden u. a. von der Nachfrage, dem Kunden, der Mitbewerbersituation und auch von den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen bestimmt. Dieser Dynamik muss sich das Institut kontinuierlich stellen. Eine ständige Markt- und Kundenbeobachtung und entsprechende Analyse und eine ständige Weiterentwicklung der wissenschaftlichen Kompetenzen sind die Voraussetzungen für eine wissenschaftlich und wirtschaftlich erfolgreiche Arbeit des Instituts.

Das Fraunhofer ITEM hat sich 2012/2013 einem Prozess unterzogen, in dem Kompetenzen, Leistungen, Geschäftsfelder, Märkte, Kunden und Mitbewerber in einer Stärken-Schwächen-Analyse auf den Prüfstand gestellt und in einem intensiven, institutsweiten Diskussionsprozess auf Aktualität und Zukunftsfähigkeit überprüft worden sind. Auf dieser Basis wurden die Kernkompetenzen und Geschäftsfelder angepasst und wenn notwendig neu entwickelt. In einem 5-Jahres-Strategieplan für das Institut und seine Geschäftsfelder wurden Ziele definiert und Roadmaps mit Meilensteinen für die Umsetzung dieser Ziele festgelegt.

In einem Audit mit Vertretern aus der Wirtschaft und öffentlichen Institutionen, die das Fraunhofer ITEM als Interessenten für sein Leistungsangebot sieht, und in einem intensiven Diskussionsprozess mit den Kuratoren des Instituts wurde der Strategieplan besonders hinsichtlich seiner nationalen und internationalen Marktattraktivität und seinem Anspruch auf wissenschaftliche Kompetenz und auf Vernetzung in der regionalen, nationalen und internationalen Wissenschaftslandschaft weiterentwickelt.

Die Marketing-Abteilung, die gemeinsam mit den Geschäftsfeldsprechern die Geschäftsfeld-basierte Projektakquisition betreibt und das Leistungsangebot mit dem Marktbedarf abgleicht, führt gemeinsam mit der Institutsleitung eine regelmäßige Diskussion und Prüfung der Roadmaps nicht nur hinsichtlich der adäquaten Umsetzung durch, sondern besonders auch hinsichtlich der Überprüfung, ob die gesetzten Ziele der zukünftigen Bedarfs- und Marktlage noch entsprechen.

In diesem Tätigkeitsbericht sind die derzeitigen sechs Geschäftsfelder des Instituts beschrieben und es werden Beispiele für geschäftsfeldtypische Auftrags- und Vorlaufforschung gegeben.

Ich hoffe, dass wir unseren derzeitigen und unseren zukünftigen Kunden die Bedeutung und den Mehrwert unserer Leistungsprofile in den verschiedenen Geschäftsfeldern wie auch geschäftsfeldübergreifend für ihre neuen Produkt- und Technologieentwicklungen noch deutlicher ersichtlich machen können.

Ich bedanke mich bei den Kunden, die unsere Leistungen im vergangenen Jahr in Anspruch genommen haben, und freue mich auf neue Kooperationen, für die wir die Entwicklung kundenspezifischer Leistungen anbieten.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern danke ich für die professionelle und kundenorientierte Bearbeitung von Aufträgen, für die engagierte Mitarbeit im Strategieprozess und für die hervorragenden national und international anerkannten Forschungsleistungen.



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

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





Schutz der Gesundheit

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

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

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

Therapie von Erkrankungen des Respirationstrakts: präklinische Forschung und Entwicklung

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

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

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

Herstellung von Biopharmaka: von der Zelllinie bis zum Prüfpräparat

Am Standort Braunschweig unterstützt und begleitet ein Team aus Wissenschaftlern, Ingenieuren und Technikern Kunden und Kooperationspartner bei der Entwicklung von neuen biopharmazeutischen Wirkstoffen – angefangen von der Entwicklung rekombinanter Produktionszelllinien über die Herstellung



von Master- und Working-Zellbanken, die Bioprozessentwicklung und das Scale-Up bis hin zur Herstellung von Pilotchargen dieser Wirkstoffe und der Sterilherstellung klinischer Prüfpräparate als Infusionslösungen oder abgefüllt in Vials bzw. Ampullen (entsprechend den GMP-Richtlinien).

Therapie von Erkrankungen des Respirationstrakts: klinische Studien

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

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

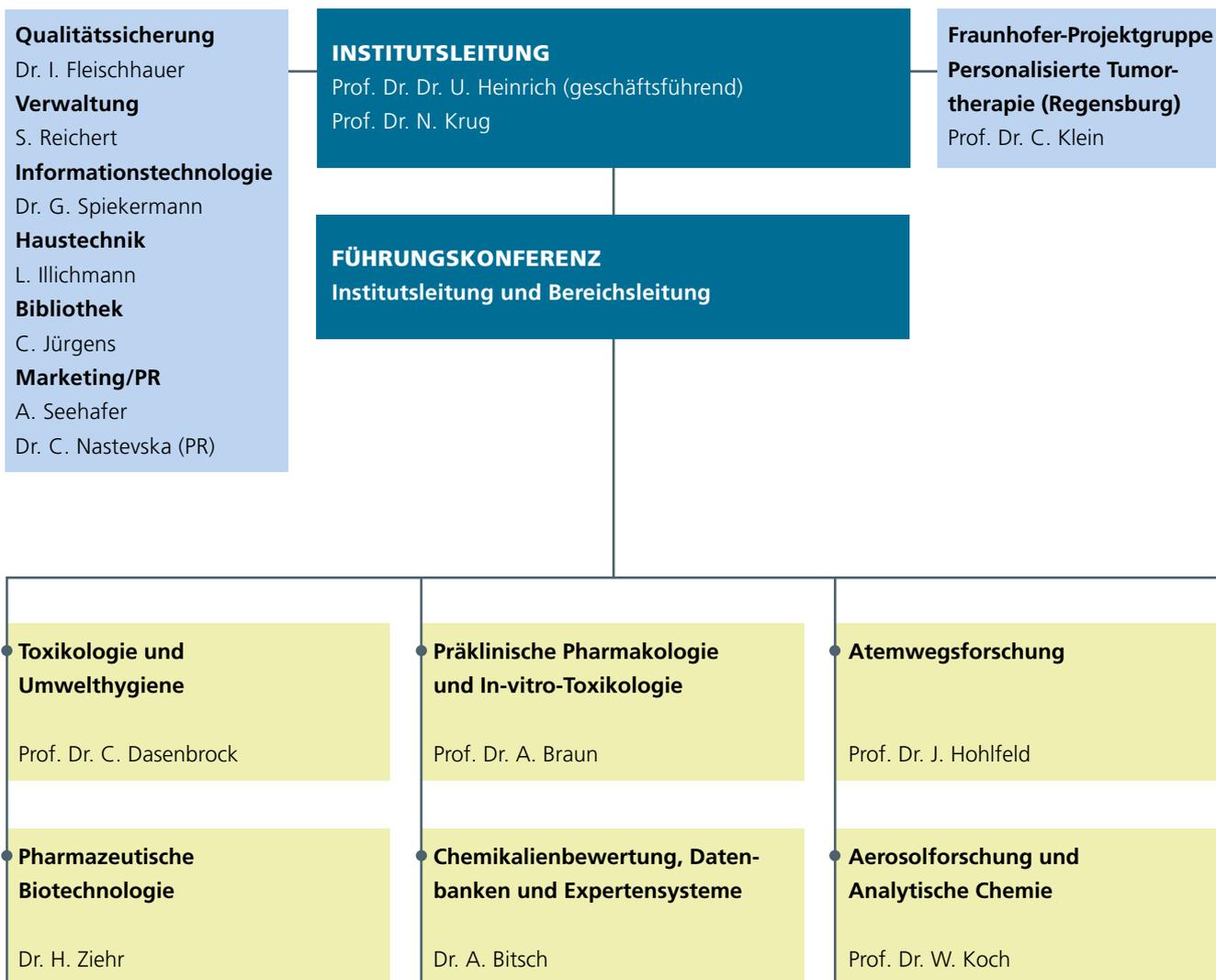
Aerosoltechnologie in der Medizin

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

Frühe klinische Prüfungen im Clinical Research Center Hannover

Gemeinsam mit der Medizinischen Hochschule Hannover und dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig 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 damit die Voraussetzungen schaffen, dass der wesentliche Schritt der medizinischen Translationsforschung, die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprüfung neuer Medikamente beim Menschen, durchgeführt werden kann. Im Herbst 2014 sollen die ersten klinischen Studien beginnen.

ORGANISATIONSTRUKTUR



Stand: Februar 2014

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

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

KOMPETENZEN

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

Toxikologie und Umwelthygiene

Inhalationstoxikologie

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

Allgemeine und Regulatorische Toxikologie

Dr. R. Fuhst

Reproduktionstoxikologie

Dr. J. Buschmann

Pathologie

Priv.-Doz. Dr. S. Rittinghausen

Transgene Technologien

Dr. R. Halter

Tierhaus

Dr. T. Tillmann

Präklinische Pharmakologie und In-vitro-Toxikologie

Atemwegspharmakologie

Dr. H.-G. Hoymann

Immunpharmakologie und Immuntoxikologie

Dr. K. Sewald

Experimentelle Immunologie

Prof. Dr. A. Braun

Mikrobiologie und Infektion

Dr. S. Rochlitzer

Genetische Toxikologie und Epigenetik

Dr. C. Ziemann

Präklinische Biomarker und ADME

Dr. T. Hansen

In-vitro-Inhalationstoxikologie

Dr. J. Knebel

Molekulare Toxikologie und Pharmakologie

Dr. M. Niehof

Primatenforschung

Tierarzt S. Knauf, Ph. D.

Atemwegsforschung

Klinische Atemwegsforschung

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

Klinische Methodenentwicklung

Dr. O. Holz

Klinische Pharmakologie

Prof. Dr. J. Frölich
Dr. P. Badorrek

Biomarkeranalytik und -entwicklung

Dr. M. Müller

Pharmazeutische Biotechnologie

Qualitätskontrolle

Dr. L. Baydoun
Dr. U. Pägelow

Zellkulturtechnik

Dr. S. Duvar
Dr. V. Hecht

Mikrobielle Kultivierung

Dr. A. Ross
Dr. K. Bohle

Aufarbeitungstechnik

Dr. J. Paulsen
Dr. C. Lüer

Aseptische Abfüllung

Dr. J. Paulsen
Dr. L. Baydoun

Chemikalienbewertung, Datenbanken und Expertensysteme

Chemikalien/REACH

Dr. G. Könnecker
Dr. O. Licht

Biozide

Dr. A. Bitsch

Tierarzneimittel

Dr. G. Könnecker
Dr. A. Wibbertmann

Expositionsabschätzungen

Dr. S. Hahn

Teststrategien und Struktur-Wirkungsbeziehungen

Dr. S. Escher
Dr. M. Batke

Datenbanken und Informationssysteme

Dr. R. Kellner

Risikobewertung von Nanomaterialien

Dr. K. Schröder

Aerosolforschung und Analytische Chemie

Aerosoltechnologie

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

Medizinische Inhalationstechnologie

Dr. G. Pohlmann

Bio- und Umweltanalytik

Dr. S. Schuchardt
Dr. E. Berger-Preiß

Strukturanalytik

Dr. S. Schuchardt

GXP – QUALITÄTSSICHERUNG NACH INTERNATIONALEN STANDARDS

Das Fraunhofer ITEM erfüllt für seine Dienstleistungen und Produkte hohe Qualitätsansprüche und gewährleistet den bestmöglichen Schutz für die Teilnehmer der intern durchgeführten klinischen Studien. Die einschlägigen gesetzlichen Bestimmungen werden eingehalten und die regulatorischen Anforderungen konsequent berücksichtigt. Um sicherzustellen, dass die Arbeit des Fraunhofer ITEM in Übereinstimmung mit international anerkannten Qualitätsstandards erfolgt, hat das Fraunhofer ITEM die GXP-Qualitätssicherungssysteme implementiert. Sie umfassen:

- die »Gute Laborpraxis« (»Good Laboratory Practice«, GLP),
- die »Gute Klinische Praxis« (»Good Clinical Practice«, GCP) und
- die »Gute Herstellpraxis« (»Good Manufacturing Practice«, GMP).

Die zentrale Service-Einheit »Qualitätssicherung« ist für die Umsetzung des entsprechenden Qualitätssicherungsprogramms zuständig.

GLP-Konformität für nicht-klinische Sicherheitsprüfungen

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

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

Die Service-Einheit »Qualitätssicherung« überprüft kontinuierlich die Einhaltung dieser Prinzipien in den toxikologischen und analytischen Fachbereichen. Die zuständige Überwachungsbehörde hat im Rahmen von Regelinspektionen während der letzten zwei Jahrzehnte die GLP-Konformität des Fraunhofer ITEM für ein breites Prüfungsspektrum bescheinigt.

GCP-Standard für klinische Prüfungen

Die in der Deklaration von Helsinki festgelegten ethischen Prinzipien für die biomedizinische Forschung bilden die Basis für die GCP-Grundsätze, die die Qualitätsanforderungen an klinische Prüfungen beschreiben. Im Fraunhofer ITEM wird durch umfangreiche Maßnahmen sichergestellt, dass diese Anforderungen sowohl bei Prüfungen, die in der Abteilung »Klinische Atemwegsforschung« im Auftrag von internationalen Sponsoren durchgeführt werden, als auch bei Prüfungen, die durch

Im GMP-Labor des Fraunhofer ITEM am Standort Hannover können Prüfartzneimittel in unmittelbarer räumlicher Nähe zur klinischen Abteilung des Instituts patientenspezifisch verdünnt aseptisch abgefüllt werden.



Fraunhofer-Forscher initiiert werden (sogenannte Investigator-Initiated Trials), erfüllt werden können. Die Service-Einheit »Qualitätssicherung« unterstützt dabei die Prüfer bei der Wahrnehmung ihrer Pflichten. Sowohl die Überwachungsbehörde als auch Auftraggeber bewerteten das erreichte Qualitätsniveau als GCP-konform.



KONTAKT

Dr. Ilona Fleischhauer
Telefon +49 511 5350-304
ilona.fleischhauer@item.fraunhofer.de

GMP-Einrichtungen an den Standorten Hannover und Braunschweig

Alle Herstellungs- und Qualitätskontrollschritte für die in klinischen Prüfungen eingesetzten Prüfpräparate – dazu zählen auch Provokationsagenzien – unterliegen strengen GMP-Anforderungen. Um eine patientenspezifische Verdünnung und aseptische Abfüllung von Prüfpräparaten in räumlicher Nähe zu der klinischen Abteilung zu ermöglichen, wurde am Fraunhofer ITEM in Hannover eine entsprechende GMP-Einrichtung erfolgreich etabliert. Dies hatte die zuständige Überwachungsbehörde mit der Erteilung einer GMP-Herstellungserlaubnis bestätigt.

Der Bereich »Pharmazeutische Biotechnologie« am Standort Braunschweig ist in der Lage, biopharmazeutische Wirkstoffe und klinische Prüfpräparate GMP-konform herzustellen. Das umfangreiche Know-how des GMP-Personals erlaubt die GMP-konforme Bearbeitung einer breiten Palette von Projekten. Eine Herstellungserlaubnis für die Betriebsstätte Braunschweig besteht seit 1998 und wurde im Verlauf der Jahre mehrfach erweitert. Die letzte behördliche Inspektion fand im Dezember 2012 statt.

PERSONAL UND BETRIEBSHAUSHALT

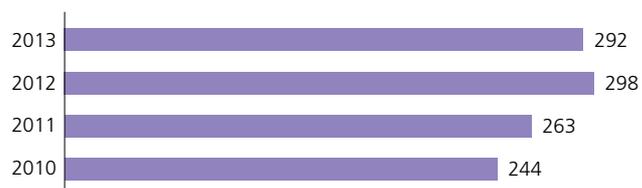
Am Jahresende 2013 waren am Fraunhofer ITEM 292 Personen tätig. Das Personal gliedert sich nach verschiedenen Beschäftigungsgruppen wie folgt:

- 87 Wissenschaftler
- 75 graduierte Mitarbeiter
- 73 technische Mitarbeiter
- 4 Doktoranden
- 24 wissenschaftliche Hilfskräfte
- 19 sonstige Hilfskräfte
- 10 Auszubildende

Der Betriebshaushalt hat im Jahr 2013 ein Volumen von 22,8 Millionen Euro* erreicht. Die Finanzierung aus selbst erwirtschafteten Mitteln belief sich auf 72,9 Prozent. Der Anteil der Industrieerträge am Betriebshaushalt betrug 40,0 Prozent – bezogen auf den Standort Hannover waren es 47,0 Prozent. Die Investitionen des Fraunhofer ITEM beliefen sich auf rund 1,5 Millionen Euro.

Das Personal des Fraunhofer ITEM

Anzahl der Mitarbeiter



Gesamthaushalt des Fraunhofer ITEM

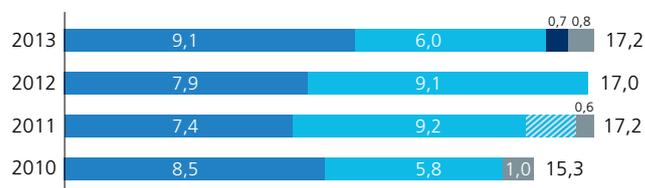
in Mio. €



- Betriebshaushalt
- Investitionen

Auftraggeber und externe Erträge des Fraunhofer ITEM

in Mio. €



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

* vorläufige Zahlen zum Zeitpunkt der Drucklegung

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 2013:

Dr. Eckhard von Keutz

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

Professor Dr. Dieter Bitter-Suermann

Stellvertretender Kuratoriumsvorsitzender
Ehemals: 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

Professor Dr. Ulrich Deschl

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

Professor Dr. Paul-Georg Germann

Head Preclinical Safety Germany, AbbVie Deutschland GmbH

Professor Dr. Thomas Jung

Chief Medical Officer, Delenex Therapeutics AG,
Schweiz

Dr. Günther Karmann

Geschäftsführer, Karmann Consulting GmbH

Professor Dr. Hillel S. Koren

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

Dr. Edgar Leibold

Vice President Product Stewardship,
BASF SE

Professor Dr. Reinhard Pabst

Niedersachsenprofessur für Immunmorphologie,
Medizinische Hochschule Hannover

Professor Dr. Klaus F. Rabe

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

Professor Dr. Gerhard Schlüter

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

Ministerialrat Dr. Hans Schroeder

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

Dr. Thor A. Voigt

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

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



CRC HANNOVER

Das Clinical Research Center Hannover (CRC Hannover) steht kurz vor der Fertigstellung. Mit dem neuen Zentrum auf dem Gelände des Fraunhofer ITEM wird den Gesundheitswissenschaften in der Region Hannover-Braunschweig ab 2014 eine Infrastruktur für klinische Prüfungen zur Verfügung stehen. Mit diesem Zentrum wird es möglich, neue medizinische Verfahren, Arzneimittel und Diagnostika innerhalb der akademischen Landschaft weiter zu entwickeln als bisher. Damit ist das CRC Hannover ein weiterer Baustein, der die Lücke zwischen Gesundheitsforschung und medizinischer Anwendung schließt.





Eine Plattform für forschungsintensive Studien

Das Fraunhofer ITEM betreibt das CRC Hannover in Kooperation mit der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) und dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig (HZI). Es ist eine Plattform für Sicherheits- und Wirksamkeitsprüfungen auf dem Weg zur Zulassung für neue Medikamente und Verfahren. Durch die intensive Verknüpfung der Partner entsteht ein klinisches Testzentrum, das akademisches Know-how mit den infrastrukturellen Möglichkeiten verbindet, die sonst privatwirtschaftliche Testzentren bieten. Damit ist das CRC Hannover besonders prädestiniert für die Durchführung forschungsintensiver Studien.

Einzigartiges Umfeld für klinische Studien durch starke Partner

Das Fraunhofer ITEM wird den bereits jetzt von klinischen Studien geprägten Forschungsbereich Atemwegsforschung in das CRC Hannover verlagern. Diese Erweiterung der Kapazitäten ermöglicht es, das Geschäftsfeld »Frühe klinische Prüfungen« auf diesem Gebiet auszuweiten. Klinische Studien aus Forschungsbereichen der MHH, die Anbindung der MHH-Biobank sowie die Integration der epidemiologischen Expertise des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung schaffen ein in Deutschland einmaliges wissenschaftliches Umfeld für klinische Studien. Das CRC Hannover ist zudem Bestandteil der Translationsallianz in Niedersachsen (TRAIN). TRAIN ist ein vom

Niedersächsischen Ministerium für Wissenschaft und Kultur geförderter interdisziplinärer Verbund von universitären und außeruniversitären Instituten in Niedersachsen mit dem Ziel, neue Medikamente und Impfstoffe zu entwickeln und auf kurzen Wegen aus der Forschung in die Praxis zu überführen.

Infrastruktur für breites Studien-Portfolio

Für die Durchführung von Phase-I-Studien, in denen die Sicherheit von Medikamenten erstmals an menschlichen Probanden getestet wird, und Phase-II-Studien, die die Wirkung neuer Wirkstoffe und Therapien beim Menschen nachweisen müssen, stehen insgesamt 50 Betten zur Verfügung, von denen 30 intensivmedizinisch überwacht werden können. Die technische Ausstattung des Gebäudes erlaubt eine umfassende Diagnostik, die durch die Infrastrukturen der Partner noch ergänzt wird. Noch im Jahr 2014 wird das CRC Hannover seine Arbeit aufnehmen: Im Mai beginnt die durch das HZI betreute bundesweite Studie zu Gesundheit und Volkskrankheiten in Deutschland »Nationale Kohorte« und im Laufe des Jahres werden die ersten Probanden, die an Studien der MHH und aus dem Bereich der Atemwegsforschung des Fraunhofer ITEM teilnehmen, in dem neuen Gebäude begrüßt.



KONTAKT

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

Infrastruktur

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

PROJEKTGRUPPE REGENSBURG

Seit 2011 gehört die Regensburger Projektgruppe »Personalisierte Tumorthherapie« zum Fraunhofer ITEM. Ihr Schwerpunkt liegt auf der Diagnostik von Tumoren, insbesondere von einzelnen gestreuten Tumorzellen und der Entwicklung von neuen Tumorthérapien. Geleitet wird die Gruppe, die mittlerweile aus neun Wissenschaftlern und sechs technischen Assistenten besteht, von Prof. Dr. Christoph Klein, der auch den Lehrstuhl für Experimentelle Medizin und Therapieverfahren an der Universität Regensburg führt. Im Jahr 2013 lagen die Forschungsschwerpunkte auf der Charakterisierung einzelner gestreuter Tumorzellen und auf der Entwicklung von diagnostischen Verfahren zur Detektion zirkulierender Tumorzellen für die routine-taugliche Anwendung in der Klinik.

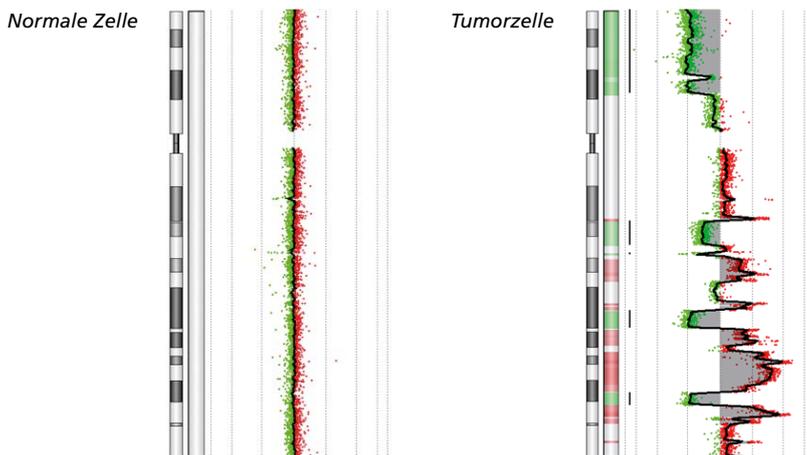
Hochauflösende Genomanalyse einzelner Zellen

Die Analyse kleinster Mengen an genomischer DNA ist für Fragestellungen in Onkologie, Humangenetik und Gerichtsmedizin von immer größerer Relevanz. Gerade die hohe molekulare Heterogenität von individuellen Krebszellen stellt Forscher und auch Kliniker vor große Herausforderungen. Eine robuste gesamtgenomische Analyse dieser Zellen würde neue Möglichkeiten für Diagnostik und Therapie von Tumorerkrankungen eröffnen. Besonders bei Betrachtung der systemischen Krebserkrankung, bei welcher bis zu mehrere Jahre nach der Operation Metastasen in anderen Organen entstehen, ist

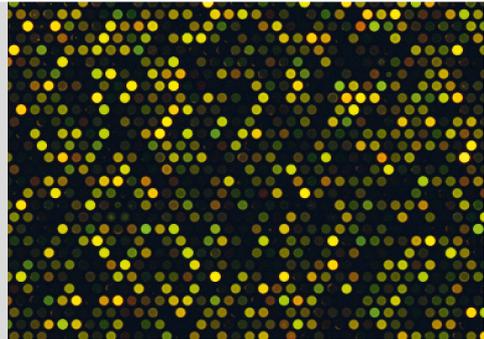
die genomische Heterogenität Grundlage für Anpassung und Selektion aggressiver Tumorzellen.

Um die zu Grunde liegenden Mechanismen aufdecken zu können, haben Forscher der Projektgruppe »Personalisierte Tumorthérapie« eine Methode entwickelt, die es erlaubt – nach gesamtgenomischer Amplifikation mit *Ampli1*TM –, die gesamte Erbinformation einer einzelnen Zelle zu analysieren. Anhand einzelner Zellen gesunder Spender und gut charakterisierter Krebszelllinien konnte gezeigt werden, dass das entwickelte Protokoll zur hochauflösenden, vergleichenden Genomhybridisierung auf Microarrays (arrayCGH) einzelner Zellen DNA-Gewinne und -Verluste mit hoher Spezifität und Genauigkeit detektiert (Abb. 1). So war es möglich, kleine genomische Ver-

Abb. 1: Die vergleichende Genomhybridisierung auf Microarrays (arrayCGH) ist eine Methode, mit der die genetischen Veränderungen eines Tumors untersucht werden können. Die Abbildung zeigt das genomische Profil (arrayCGH-Profil) von Chromosom 17 einer normalen Zelle (linker Teil der Abbildung) verglichen mit dem der Brustkrebszelllinie MDA-MB-453 (rechter Teil der Abbildung). Während das Profil der normalen Zelle keine Abweichung von der Mittellinie zeigt, finden sich entlang des Chromosoms der Tumorzelle viele Abweichungen nach rechts (rot), die DNA-Gewinne zeigen, und nach links (grün), die DNA-Verluste abbilden.



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



änderungen von bis zu 100 kb zuverlässig zu definieren. Für eine Anwendung in der klinischen Forschung oder Diagnostik ist es essenziell, dass die für die Fixierung und Anfärbung von Krebszellen notwendigen und potenziell DNA-schädigenden Schritte keinen negativen Einfluss auf die Methode haben. Dies konnte durch die Analyse der gesamtgenomischen Profile einzelner gestreuter Krebszellen einer metastasierten Brustkrebspatientin demonstriert werden. Hierbei wurden der Patientin zu mehreren Zeitpunkten während wechselnden systemischen Hochdosis-Chemotherapien Knochenmarksproben entnommen und es wurde nach einzelnen gestreuten Krebszellen gesucht. Diese Zellen wurden isoliert, die DNA wurde vervielfältigt und schließlich die klonale Evolution der Krebserkrankung mittels arrayCGH analysiert. Hierbei konnten Unterschiede zwischen einzelnen gestreuten Zellen, aber vor allem auch zum ebenfalls analysierten Primärtumor gefunden werden.

In Zukunft könnte die Identifizierung eines charakteristischen Genomprofils von hochaggressiven Subklonen gestreuter Krebszellen praktische Bedeutung für die prognostische Abschätzung des Überlebens, aber auch für neue Therapieansätze haben.



KONTAKT

Zbigniew T. Czyz

Telefon +49 941 298480-53

zbigniew.czyz@item.fraunhofer.de

Molekularanalyse zirkulierender Tumorzellen in der klinischen Diagnostik

Weltweit sind mehr als 40 000 Patienten an über 200 klinischen Studien beteiligt, in denen eine klinische Anwendung der Detektion zirkulierender Tumorzellen (circulating tumor cells, CTCs) im Sinne einer sogenannten »liquid biopsy« untersucht wird. In der Zukunft könnte die Molekularanalyse dieser seltenen CTCs hierbei einen wichtigen Beitrag bei der Selektion geeigneter Krebstherapien liefern. Für den Einsatz solcher

diagnostischer Verfahren in der Klinik ist es allerdings unerlässlich, standardisierte, routinetaugliche Analyseverfahren zu entwickeln.

In einer internationalen Studie kombinierten wir das weitverbreitete CellSearch®-System zur Anreicherung und Detektion von CTCs mit dem DEPArray™-System zur automatisierten Isolation einzelner Zellen und *Ampli1*™, einer von uns entwickelten Methode zur Vervielfältigung der Erbinformation (DNA) einer einzelnen Zelle. Im Rahmen dieser Studie haben wir 510 einzelne CTCs und als Kontrolle 189 einzelne Leukozyten von 66 Brustkrebspatientinnen isoliert. Wir entwickelten eine Methode zur Festlegung eines sogenannten Genomintegritätsindex (GII), der zuverlässig den Erfolg anschließender zielgerichteter Molekularanalysen an einzelnen Zellen vorher sagt. Des Weiteren konnten wir den GII mit der Morphologie der isolierten CTCs korrelieren. Bei der gezielten Suche nach molekulargenetischen Veränderungen wurden therapierrelevante Mutationen in den Genen HER2 und PIK3CA in 17 bzw. 37 Prozent der untersuchten Patienten gefunden. Interessanterweise wurden diese Mutationen in den meisten Fällen nicht im Primärtumor des jeweiligen Patienten gefunden, was auf eine nach der Operation stattgefundene Selektion dieser für Krebszellen vorteilhaften Veränderungen in gestreuten Zellen hinweist.

Zusammenfassend ermöglicht das entwickelte Verfahren eine Molekularanalyse einzelner Krebszellen zum ersten Mal in einem klinisch diagnostischen Rahmen. Durch die Anwendung in kontrollierten klinischen Therapiestudien soll nun geklärt werden, ob anhand der molekularen Veränderungen der CTCs eines Patienten die Wirksamkeit zielgerichteter Therapien vorhergesagt und entstehende Resistenzmechanismen frühzeitig entdeckt werden können.



KONTAKT

Dr. Bernhard Polzer

Telefon +49 941 298480-23

bernhard.polzer@item.fraunhofer.de

GESCHÄFTSFELDER DES FRAUNHOFER ITEM

Kompetenz gebündelt in sechs Geschäftsfeldern

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

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

Geschäftsfeld 1 **Toxikologische Prüfung**

Geschäftsfeld 2 **Präklinische Pharmakologie**

Geschäftsfeld 3 **Frühe klinische Prüfung**

Geschäftsfeld 4 **Registrierung und Risikobewertung**

Geschäftsfeld 5 **Umwelt-, Arbeits- und Verbraucherschutz**

Geschäftsfeld 6 **Herstellung von Biopharmaka für die klinische Forschung**

TOXIKOLOGISCHE PRÜFUNG

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

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

Schwerpunkte im Jahr 2013

Toxikologische Studien zu Nanomaterialien gehören zu den Schwerpunktthemen des Geschäftsfelds »Toxikologische Prüfung« im Jahr 2013. Denn Nanomaterialien haben das Potenzial, gefährlich für Mensch und Umwelt zu sein, wegen ihrer besonderen Eigenschaften, z. B. ihrer großen spezifischen Oberfläche und ihrer hohen Reaktivität, und auch, weil sie in so großem Umfang hergestellt und angewendet werden. Ausgewählte Studien zu dieser Thematik finden Sie im Folgenden dargestellt.

Toxische Wirkungen von mehrwandigen Kohlenstoff-Nanoröhren

Mehrwandige Kohlenstoff-Nanoröhren (MWCNT) stehen im Verdacht, ein toxisches Potenzial zu haben: Aufgrund ihrer Länge und ihrer faserartigen Struktur könnten sie ähnlich reagieren wie Asbestfasern. Da diese Nanotubes ein sehr breites Anwendungsgebiet haben, sollte ein validiertes In-vitro-Screening-Verfahren entwickelt werden, mit dem die sehr unterschiedlichen MWCNT schnell und kostengünstig auf ihr gesundheitliches Gefährdungspotenzial untersucht werden können. In einem BMBF-Projekt untersuchen Wissenschaftler



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

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

GESCHÄFTSFELDSPRECHER

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

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

am Fraunhofer ITEM die biologischen Effekte von MWCNT unterschiedlichen Durchmessers und unterschiedlicher Länge in vivo an der Ratte und in vitro an menschlichen peritonealen Mesothelzellen. Die Daten aus diesen Versuchen werden verglichen mit denen von langen Amosit-Asbestfasern als Positivkontrolle; als Negativkontrolle dienen gemahlene MWCNT sowie ein granulärer Staub.

Für die Untersuchungen hat das Leibniz-Institut für Festkörper- und Werkstoffforschung in Dresden mehrwandige MWCNT unterschiedlicher Längen und Durchmesser hergestellt. Um das krebserregende Potenzial zu untersuchen, wurden sie in den Bauchraum von Ratten injiziert und das kanzerogene

Potenzial für zwei Jahre beobachtet. Zusätzlich zur Frage der Tumorbildung wurden die Proliferation der Zellen des Bauchfells und der Gewebezuwachs als frühe Marker für eine chronisch-toxische Wirkung nach 3, 6 und 12 Monaten kontrolliert. Außerdem wurde in einer Inhalationsstudie das Migrationsverhalten der MWCNT im Lungengewebe zur Pleura untersucht. In vitro wurde die Zytotoxizität und die Gentoxizität an Mesothelzellen des Menschen bestimmt, wobei die Größe und die Verteilung der MWCNT in der Suspension jeweils elektronenmikroskopisch gemessen wurden. Die vorläufigen Ergebnisse zeigen: Mehrwandige, nadelförmige MWCNT mit bestimmten Längen und Durchmessern, die nicht zu Agglomeraten verklumpt sind, können nach Applikation in hoher Anzahlkonzentration in den

Bauchraum der Ratte eine verstärkte Zellproliferation, einen Gewebezuwachs und auch eine Tumorbildung induzieren. Einige in vitro gemessene zytotoxische und genotoxische Endpunkte korrelierten mit den In-vivo-Befunden.

Prädiktion humantoxikologischer Wirkung synthetischer Carbon-Black-Nanopartikel

Das vom BMBF geförderte Verbundprojekt »CarbonBlack« zielt darauf ab, ein Prüfsystem mit Testmodellen zunehmender Komplexität zu etablieren, um die toxische Wirkung von modifizierten und gut charakterisierten Carbon-Black-Nanopartikeln (CBNP) in den Atemwegen und der Lunge zu überprüfen. Das mehrstufige Prüfsystem reicht vom einfachen Zellkultur-Modell über Gewebekultur-Modelle bis hin zur Überprüfung im Tiermodell mit einer Inhalationsstudie.

Das Fraunhofer ITEM untersucht die Effekte synthetischer CBNP-Modellpartikel an humanen Zelllinien aus unterschiedlichen Regionen des Respirationstrakts, primären Bronchialepithelzellen und Präzisionslungenschnitten (PCLS). Für die Untersuchungen werden reine Kohlenstoff-Nanopartikel (Printex 90®) und Partikel, die gezielt mit polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen beladen wurden, eingesetzt. Dies soll klären, ob die Toxizität von CBNP primär durch Größe und Geometrie oder durch die Oberflächenchemie bestimmt wird. In den In-vitro- und Ex-vivo-Modellen werden neben Endpunkten zur Zellvitalität auch die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies und Zytokinen, Integrität der Tight-Junctions und Gentoxizität untersucht. Erste Ergebnisse zeigen, dass CBNP in Zellkulturen und PCLS nur in sehr hohen Dosen toxische Effekte hervorrufen. Zellen aus verschiedenen Bereichen des Respirationstrakts reagieren unterschiedlich auf die Modellpartikel. In einer abschließenden Nose-only-Inhalationsstudie an der Ratte soll die Übertragbarkeit der In-vitro- und Ex-vivo-Ergebnisse auf die In-vivo-Situation überprüft werden.

25 Jahre RITA-Datenbank

Gemeinsam mit Experten aus führenden Pharma- und Chemieunternehmen feierten Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Fraunhofer ITEM am 10. Juni 2013 das 25-jährige Jubiläum der RITA-Datenbank. RITA steht für »Registry of Industrial Toxicology Animal-data« und ist eine Datenbank zur Speicherung und Auswertung von sogenannten »historischen Kontrolldaten«, die spontan auftretende proliferative Veränderungen in Langzeitstudien an Ratten und Mäusen umfassen. Nach 25 Jahren der Datensammlung enthält die RITA-Datenbank validierte historische Kontrolldaten aus

Fraunhofer ITEM untersucht neue Flammhemmer aus Nanostrukturen

Ziel des EU-Projekts PHOENIX ist es, neuartige Nanomaterialien mit neuen Funktionalitäten als halogenfreie Flammhemmer zu entwickeln. Nanostrukturierte Flammhemmer werden nicht nur die halogenierten ersetzen, sondern darüber hinaus den damit produzierten Nanoverbundwerkstoffen verbesserte thermische Eigenschaften und eine höhere Stoßfestigkeit verleihen. Produziert wurden die neuen Flammhemmer mit einem wasserbasierten nachhaltigen Herstellungsverfahren, aus dem Nanoplättchenstrukturen, hohle Nanopartikel und modifizierte Lignine hervorgegangen waren.

Als Partner in diesem Projekt führen Wissenschaftler am Fraunhofer ITEM hierzu toxikologische Studien und Gesundheitsanalysen durch. Sie untersuchen die biologischen Wirkungen verschiedener Nanomaterialien im Hinblick auf Zelltoxizität in der Lunge und auf Gentoxizität. Die gewonnenen Ergebnisse dienen dazu, das potenzielle Risiko bei der Herstellung und Verarbeitung nanostrukturierter Flammhemmer zu bewerten. Für Endverbraucher der produzierten Nanoverbundwerkstoffe ist derzeit kein offenkundiges Risiko absehbar.

mehr als 260 Langzeitstudien. Demnächst wird die Marke von 100 000 Einzelbefunden überschritten sein. Mit Jahresbeginn 1988 startete das Projekt am Fraunhofer-Institut in Hannover – damals noch Fraunhofer ITA – unter dem vorläufigen Namen »Registry« mit elf Industriepartnern aus Deutschland und der Schweiz. Heute ist die Gruppe mit führenden Pharma- und Chemieunternehmen aus sieben europäischen Ländern, den USA und Japan zu einer globalen und im Fachgebiet einzigartigen Kooperation von Firmen angewachsen.

Nähere Informationen zur RITA-Datenbank finden Sie unter:
<http://reni.item.fraunhofer.de/reni/public/rita/index.php>



Teilnehmer an der Jubiläumsfeier im Juni 2013.

Prüfung und Bewertung der Sicherheit von Nanomaterialien

Im CEFIC-Projekt N1 »Tiered Approach to Testing and Assessment of Nanomaterial Safety to Human Health« wurden die nanostrukturierten Materialien Zinkoxid und amorphes Siliziumdioxid umfassend untersucht: für Zinkoxid wurde die inhalative bzw. dermale und für amorphes Siliziumdioxid die inhalative bzw. orale Expositionsroute erforscht. Das übergeordnete Ziel bestand darin zu prüfen, ob die derzeit gültigen OECD-Richtlinien auch auf nanoskalige Partikel anwendbar sind oder ob eine Erweiterung des Endpunktespektrums erforderlich ist. Für eine ausreichende Charakterisierung der Toxizität von Nano-

materialien sind zusätzliche Endpunkte wichtig, beispielsweise eine anfängliche physikalisch-chemische Analyse und die Toxikokinetik (Lösungsverhalten in verschiedenen pH-Umgebungen, chemische Analyse, TEM-Analyse) in der Toxizitätsprüfung. Grundsätzlich wollten die Wissenschaftler prüfen, ob sich In-vivo-Wirkungen mithilfe von In-vitro-Tests zuverlässig vorher-sagen lassen. Dafür untersuchten sie die gleichen Endpunkte in In-vitro- und In-vivo-Tests. Generell ergänzten sich In-vitro- und In-vivo-Tests und bestätigten damit das Projekt-Konzept.



KONTAKT SCHWERPUNKTE

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

Ausstattungs-Highlights

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

PROJEKTE

OECD-konforme Testung flüchtiger Prüfsubstanzen

Die Testung einer flüchtigen Prüfsubstanz ist mit den in der OECD-Richtlinie 471 beschriebenen gängigen Standardmethoden nicht durchführbar. Grund dafür ist, dass die Prüfsubstanz erwartungsgemäß bereits zum Zeitpunkt der ersten Verfahrensschritte (Herstellung der Suspension), spätestens aber im Verlauf der Inkubation der Standard-Agarplatten aufgrund des hohen Dampfdrucks in die Gasphase übertritt und aus dem Testsystem entweicht. Stoffe mit hohem Dampfdruck und/oder unpolaren Eigenschaften zeigen zudem eine hohe Flüchtigkeit aus wässrigen Systemen sowie eine hohe Mobilität in der Gasphase. Um eine adäquate Prüfung gasförmiger oder flüchtiger Substanzen zu gewährleisten, entwickelten und etablierten Fraunhofer-Wissenschaftler ein Testverfahren, das auf einem von Zeiger et al. 1992 beschriebenen Experiment aufbaut. Das standardisierte

biologische Testsystem wurde hinsichtlich Applikationsverfahren, Dosierung und Konzentrationsmonitoring optimiert und gewährleistet zudem ein Richtlinien-konformes und GLP-auditierbares Bearbeiten von flüchtigen Prüfsubstanzkandidaten. Das Einhalten aller Akzeptanzkriterien erfordert neben den stamm-spezifischen Positiv- und Negativsubstanzen eine positive Kontrollsubstanz mit hohem Dampfdruck, mit der die Funktions-tüchtigkeit des kompletten Testprinzips (einschließlich Applika-tionsmethode, Dosierung und Analytik) verifiziert werden kann. In einer ersten Studie am Fraunhofer ITEM wurde die zulassungs-relevante GLP-Prüfung eines Substanzkandidaten auf Grundlage des entwickelten Verfahrens erfolgreich durchgeführt.



KONTAKT

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

Prävalidierung des Ex-vivo-Modells PCLS zur Vorhersage der Inhalationstoxizität

In Studien zur akuten Inhalationstoxizität inhalieren Tiere Substanzen in bestimmten Konzentrationen. Ohne zusätzliche Informationen ist eine Abschätzung der richtigen Anfangskonzentration für In-vivo-Inhalationsstudien schwierig. Unter REACH und nach dem 3-R-Prinzip werden von der Öffentlichkeit zunehmend alternative Methoden gefordert. Das Fraunhofer ITEM hat an der Standardisierung und Prävalidierung von vitalen Lungenschnitten (Precision-Cut Lung Slices, kurz PCLS) als Alternativmethode zur Reduzierung der Versuchstierzahlen in der Inhalationstoxikologie mitgewirkt. Dazu wurde Lungengewebe in serumfreiem Medium unter normalen Kulturbedingungen gegenüber 20 Industriechemikalien in steigenden Konzentrationen exponiert. Als Endpunkte wurden Toxizität (WST-1-, LDH-, BCA-Assay für den Gesamtproteingehalt) und Entzün-

dung (Zytokin IL-1 α) beurteilt. Für jeden Endpunkt wurden Kriterien für die Bewertung der Tests festgelegt. Die Resultate stimmten in den beteiligten Labors für alle Endpunkte sehr gut überein. Bei den meisten Substanzen wurden toxische Wirkungen festgestellt. Einige der Substanzen bewirkten einen signifikanten Anstieg von IL-1 α . Die Reproduzierbarkeit war besonders für den WST-1-Assay und den BCA-Assay sehr gut. Die Ergebnisse zeigen, dass sich das in dieser Studie verwendete Versuchsprotokoll gut auf Anwendungen in der Praxis übertragen lässt und dass das Gewebemodell mit dem Endpunkt WST-1 verlässliche Aussagen zur Zelltoxizität ermöglicht. Ob das Modell eine verlässliche Vorhersage der In-vivo-Toxizität erlaubt, ist noch offen.



KONTAKT

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

Kosmetika enthalten häufig Parabene als Konservierungsmittel. Das EU-Projekt ACTICOSPACK hat zum Ziel, alternative Verpackungen für Kosmetikprodukte zu entwickeln und herzustellen, die natürliche Konservierungsmittel wohl dosiert in das Kosmetikprodukt freisetzen. Aufgabe des Fraunhofer ITEM in diesem Projekt ist es, die antimikrobielle Wirkung und die Toxizität neuer Konservierungssysteme zu untersuchen.



Etablierung Pathway-spezifischer Genexpressionsanalysen

Ziel dieser Studie war es, Pathway-spezifische Arrays (Qiagen/ SABiosciences) zu etablieren, mit denen die Expression mehrerer Gene gleichzeitig beurteilt werden kann. Diese Arrays vereinen die Leistungsfähigkeit von Echtzeit-PCR mit den Möglichkeiten von Mikroarrays und sollen als schnelle, wissensbasierte Alternative zur genomweiten Genexpressionsanalyse in toxikogenomischen Studien dienen.

Als Testsubstanz wurde am Fraunhofer ITEM das Herbizid Paraquat verwendet, dessen toxische Wirkung auf der Bildung von Sauerstoffradikalen beruht. Diese können zur Aktivierung von Transkriptionsfaktoren führen, die Gene mit Einfluss auf die Entzündungsantwort, Zellwachstum, Differenzierung oder Apoptose regulieren. Paraquat reichert sich vorzugsweise in Alveolarepithelzellen des Typs II an. Wissenschaftler am

Fraunhofer ITEM verwendeten daher die Alveolarepithelzelllinie A549 für diese Studie. Wegen der Wirkung von Paraquat auf die Entzündungsreaktion wurde für die Etablierung ein Array des NF κ B-Signalwegs verwendet, der 84 Gene abdeckt. Etwa 40 Prozent dieser Gene waren signifikant reguliert. Eine Gruppierung der Gene nach Funktion zeigte, dass erwartungsgemäß eine große Anzahl von Zytokinen hochreguliert war, die an der Entzündungsreaktion beteiligt sind. Zur Validierung des Arrays wurden 15 Prozent der Gene ausgewählt. Die Expression dieser Gene konnte durch Echtzeit-RTqPCR ausnahmslos bestätigt werden. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Etablierung dieser Arrays erfolgreich war und dass ihre Genauigkeit und Qualität sehr hoch ist.



KONTAKT

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

Neue Konservierungssysteme für Kosmetikprodukte im Test

Das Hauptziel des EU-Projekts ACTICOSPACK ist es, den Gehalt an Konservierungsmitteln, insbesondere an Parabenen, in Kosmetikprodukten zu senken, dabei aber gleichzeitig die Qualität und Sicherheit der Produkte für die gleiche Haltbarkeitsdauer oder sogar länger sicherzustellen. Derzeit werden Parabene als Konservierungsmittel in Verpackungsmaterialien für Kosmetikprodukte verwendet. Parabene stehen auf der Liste der Verbindungen, deren Verwendung laut EU-Gesetzgebung künftig reduziert werden soll. Um die aktuell eingesetzten Parabenkonzentrationen verringern zu können, wird in dem Projekt ACTICOSPACK an der Entwicklung und Herstellung neuer Verpackungen gearbeitet, die in der Lage sind, im richtigen Tempo eine geeignete Menge natürlicher Konservierungsmittel in das Kosmetikprodukt freizusetzen. Das

Fraunhofer ITEM hat innerhalb des ACTICOSPACK-Konsortiums die Aufgabe, die antimikrobielle Wirksamkeit und die Toxizität der neuen Konservierungssysteme zu beurteilen. Die keimtötende Wirkung auf eine Reihe von Bakterien und Pilzen wird gemäß ISO- und Pharmakopöe-Vorschriften geprüft. Eine eventuelle zytotoxische Wirkung auf menschliche Hautzellen wird mit den üblichen Labormethoden (LDH, WST, Zytokinausschüttung) untersucht. Schließlich werden die vielversprechendsten Konservierungssysteme auf Gentoxizität geprüft: im Rückmutationstest mit Bakterien (Ames Test, OECD 471), im Säugerzell-Chromosomenaberrationstest in vitro (OECD 473) und im Säugerzell-Genmutationstest in vitro (OECD 476).



KONTAKT

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

Studie zur Rolle von extrem niederfrequenten Magnetfeldern bei Krebs

Es gibt Vermutungen, dass extrem niederfrequente Magnetfelder (ELF-MF) eine mögliche Ursache für die Ausbildung von Leukämie im Kindesalter sind. Im EU-Projekt ARIMMORA (Advanced Research on Interaction Mechanisms of electro-Magnetic exposures with Organisms for Risk Assessment) haben sich mehrere Forschungsinstitute in Europa zusammengeschlossen, um mit unterschiedlichen Ansätzen zur Aufklärung der Rolle von ELF-MF bei Krebserkrankungen beizutragen. Aufgabe des Fraunhofer ITEM war es, in der Milz ELF-MF-exponierter Mäuse Gene, deren Expression verändert wurde, sowie epigenetische Veränderungen zu identifizieren. Eine statistisch signifikant veränderte Genexpression wiesen die Wissenschaftler nicht

nach. Andererseits fanden sie bei einer ausgewählten Anzahl an Genen individuelle epigenetische Veränderungen, die zu einer veränderten Expression von Genen führen können. Da diese Ergebnisse im Gewebeextrakt der Milz beobachtet wurden, war es nicht möglich, die Ergebnisse einem bestimmten Zelltyp zuzuordnen. Eine Risikobewertung war deshalb nicht möglich. Makroskopisch zeigten die Tiere keine histologischen Befunde. Ebenso gab es keine Hinweise auf Gentoxizität im peripheren Blut.



KONTAKT

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

Validierung des Tests zur Entwicklungsneurotoxizität

Der Test zur Entwicklungsneurotoxizität (Developmental-Neurotoxicity-Test nach OECD 426) wird zur funktionellen und morphologischen Untersuchung möglicher Substanzeffekte auf das sich entwickelnde Nervensystem eingesetzt. Dieser Test ist technisch anspruchsvoll und wird künftig auch als eines der Module der erweiterten Ein-Generationsstudie (OECD 445) zur Anwendung kommen. Am Fraunhofer ITEM sind die Voraussetzungen für die Durchführung sowohl der funktionellen als auch der morphologischen Untersuchungen gegeben. Im Vorfeld wurden dafür Basisdaten erstellt und der Nachweis erbracht, dass die Tests in der Lage sind, die zu erwartenden Wirkungen einer Positivkontrolle korrekt abzubilden (pharmakologische Validierung). Diese umfassten unter anderem Wurfgröße, Lebensfähigkeit und Gewichtsentwicklung der Jung-

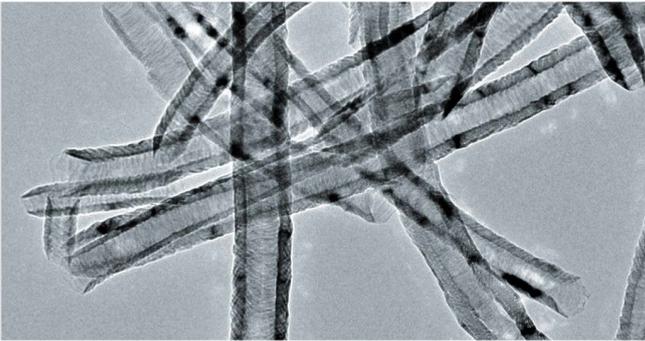
tiere, Reflexentwicklung, vor allem Verhaltensparameter (lokomotorische Aktivität, Auditory-Startle-Response, Lernverhalten), die zu unterschiedlichen Zeitpunkten ermittelt wurden (um Tag 20, Tag 30, Tag 70).

Für die morphologischen Untersuchungen wurden Hirngewichte gemessen und es erfolgten eine vertiefte Histopathologie des Gehirns (z. T. nach Perfusionsfixierung) sowie morphometrische Untersuchungen am Nervensystem.



KONTAKT

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



Kohlenstoff-Nanoröhren spielen in vielen Forschungsprojekten am Fraunhofer ITEM eine Rolle. Die Röhren mit Durchmessern von wenigen Nanometern werden unter dem Elektronenmikroskop sichtbar (Copyright: Leonhardt, Leibniz-Institut Dresden).

Studie zur Wirkungsweise von MWCNT auf humane Bronchialepithelzellen

Aufgrund ihrer Asbest-ähnlichen Struktur werden Bedenken über die Sicherheit von mehrwandigen Kohlenstoff-Nanoröhren (MWCNT) geäußert. Da der wahrscheinlichste Expositionspfad des Menschen gegenüber MWCNT die Inhalation ist, sind Untersuchungen zum Einfluss von MWCNT auf das Bronchialsystem erforderlich. Zur Etablierung eines prädiktiven Toxizitätsscreenings haben Wissenschaftler am Fraunhofer ITEM daher Zytotoxizitätsassays und Genexpressionsanalysen mit MWCNT mit definierter Länge und bestimmtem Durchmesser an der humanen Bronchialepithelzelllinie Calu-3 durchgeführt.

Die Induktion von oxidativem Stress gilt als wichtig für die Ausbildung faservermittelter Entzündungen. Diese Studie zeigte jedoch keinen MWCNT-abhängigen Anstieg von reaktiven

Sauerstoffspezies. Um den Einfluss von MWCNT auf die Genexpression bestimmen zu können, wurden Pathway-spezifische Real-Time-PCR-Arrays durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass die Regulation einiger Gene, die an der Regulation von oxidativem Stress beteiligt sind, verändert war. Darüber hinaus wurden durch MWCNT das Tumorsuppressorgen EGR1 herunterreguliert und die Expressionsraten einiger Gene verändert, die an der DNA-Reparatur oder der Regulation des Immunsystems beteiligt sind. Es zeigte sich, dass Calu-3-Zellen relativ unempfindlich gegenüber der Exposition mit MWCNT sind. Für die Etablierung eines prädiktiven Toxizitätsscreenings ist die Wahl eines sensitiveren Zellmodells essentiell.



KONTAKT

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

Kinetik von Kohlenstoff-Nanoröhren nach Kurzzeitinhalation

Toxikologen des Fraunhofer ITEM war es wichtig, mehr über die Kinetik von mehrwandigen Kohlenstoff-Nanoröhren (MWCNT) zu erfahren. Daher führten Sie eine Kurzzeitinhalationsstudie durch, bei der Ratten gegenüber MWCNT exponiert wurden. Ziel der Untersuchung war es, die Verteilung der MWCNT im Körper zu erfassen und die Ausscheidungsprozesse und mögliche Ablagerungen im Körper zu erforschen. Zunächst führten die Forscher die Exposition mit unmarkierten MWCNT durch. In einer Lungenlavage wiesen sie einen Tag nach der Exposition eine entzündliche Reaktion nach, die nach 28 Tagen verschwunden war. Im hochauflösenden Lichtmikroskop konnten einzelne MWCNT in Leber und Nieren und im Agaroseabguss des Pleuraspalts nachgewiesen werden.

Im weiteren Studienverlauf wurde die Exposition mit Kobalt-60-markierten MWCNT durchgeführt. Die Gamma-Aktivität wurde in verschiedenen Organen, Körperflüssigkeiten und Ausscheidungsprodukten gemessen. Durch die Untersuchung der Lungenspülflüssigkeit zeigten die Wissenschaftler, dass die meisten MWCNT bereits einen Tag nach der Exposition von Makrophagen phagozytiert waren. Die Messungen ergaben Hinweise auf eine sehr schnelle Wanderung der MWCNT aus der Lunge in den Pleuraspalt (Tag 0 und 1) und eine anschließende, relativ schnelle Abwanderung aus dem Pleuraspalt (Tag 14 und 28).



KONTAKT

Anja Hackbarth
Telefon +49 511 5350-415
anja.hackbarth@item.fraunhofer.de

PRÄKLINISCHE PHARMAKOLOGIE

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

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

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

Schwerpunkte im Jahr 2013

Wirksamkeitsprüfungen von Pharmaka stehen beim Geschäftsfeld »Präklinische Pharmakologie« im Fokus. Die Wissenschaftler untersuchen darüber hinaus aber auch die Wirksamkeit verschiedener Verfahren, die in der Medizin eine Rolle spielen. Eine dieser Studien ist im Folgenden dargestellt. Hier ging es darum, zu prüfen, ob eine Bestrahlung von Blutprodukten mit UVC-Licht dazu beitragen kann, eine transfusionsbedingte Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion, sprich Graft-versus-Host-Reaktion, zu verhindern.

Effizienzprüfung der Bestrahlung von Blutprodukten mit UVC-Licht

Werden Blutkomponenten, beispielsweise Thrombozyten-, Erythrozyten- und Plasmakonzentrate, für Transfusionen aufbereitet, können darin in sehr geringen Mengen mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBMC) verbleiben. Diese Zellen können mit einer Transfusion in den Empfänger gelangen und dort eine Reihe von unerwünschten Reaktionen auslösen. Eine für immunsupprimierte Patienten häufige Nebenwirkung ist die Ausbildung einer transfusionsassoziierten Graft-versus-Host-Krankheit (TA-GVHD). Sie wird durch Lymphozyten (eine Untergruppe der PBMC),



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

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

GESCHÄFTSFELDSPRECHER

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

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

die zusammen mit der Bluttransfusion übertragen werden, ausgelöst. Diese Zellen vermehren sich im Empfänger und führen zu einer starken immunologischen Reaktion gegen Zellen und Organe des Empfängers. Eine Standardmethode zur Inaktivierung dieser reaktiven Blutzellen und damit zur Prävention der Erkrankung ist derzeit eine prophylaktische Bestrahlung der Blutkomponenten mit Gammastrahlen. Als Alternative für diese Bestrahlung entwickelt der Blutspendedienst Springe eine Methode zur Inaktivierung der reaktiven PBMC aus Blutprodukten mit UVC-Licht (254 nm). Bevor ein Verfahren zur Prophylaxe einer GVHD beim Menschen eingesetzt werden darf, muss jedoch belegt werden, dass die Bestrahlung geeignet ist, die Anzahl von reaktiven Lymphozyten in einem Präparat deutlich zu redu-

zieren. Das Fraunhofer ITEM wurde beauftragt, die Effizienz der neuen Bestrahlungsmethode zu prüfen.

Wirkung der UVC-Bestrahlung in vitro belegt

Dafür führten die Wissenschaftler In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen durch. In Zellkulturen untersuchten sie den Einfluss von verschiedenen Strahlungsarten – herkömmliche Gamma-Bestrahlung versus neuartige UVC-Behandlung – auf PBMC, die vor der Bestrahlung in großer Anzahl in Thrombozytenkonzentrate eingebracht wurden. Nach der Bestrahlung wurde der Immunstatus, die proliferierende Aktivität und die Zytokinsekretion der behandelten PBMC im Vergleich zu unbehandelten PBMC untersucht. Dass die Bestrahlung geeignet ist, die

Anzahl von reaktiven Lymphozyten in einem Präparat deutlich zu reduzieren, zeigte ein In-vitro-Test, der sogenannte »Limiting Dilution Assay«: Nach einer Kultur von bis zu 21 Tagen wurde die Anzahl von reaktiven, sich teilenden Lymphozyten vor und nach Bestrahlung gemessen und darüber die Effizienz der Abreicherung ermittelt. Die Ergebnisse zeigten in eindrucksvoller Weise eine gute Effizienz der UVC-Bestrahlung.

In-vivo-Studie bestätigt In-vitro-Ergebnisse

Zur Bestätigung dieser Ergebnisse führten die Wissenschaftler eine In-vivo-Studie in Mäusen durch. Ziel war es, zu prüfen, ob die UVC-Bestrahlung die Entwicklung einer GVHD in Mäusen verhindern kann und ob sich in den Mäusen überlebende humane Zellen finden lassen. Die Resultate: Bei der Kontroll-

gruppe, die unbehandelte PBMC erhielt, fanden die Wissenschaftler die Symptomatik einer GVHD und eine signifikante Besiedlung der Mausorgane durch humane Zellen. Bei der behandelten Gruppe stellten sie fest, dass die transplantierten Zellen durch Bestrahlung mit UVC-Licht inaktiviert, die proliferative Kapazität unterdrückt und keine humanen Zellen in den betroffenen Organen nachweisbar waren.

Diese Ergebnisse der Fraunhofer-Wissenschaftler zeigen, dass eine Behandlung von Blutkomponenten mit UVC-Strahlen vor der Transfusion zur Prophylaxe einer GVHD geeignet ist.



KONTAKT

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

Ausstattungs-Highlights

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

12. Workshop »Models of Asthma and COPD«

Der Workshop »Models of Asthma and COPD« ist mittlerweile eine Institution am Fraunhofer ITEM: Über 100 internationale Experten aus der Industrie und aus dem akademischen Bereich diskutierten im Januar 2013 bereits zum 12. Mal neue Forschungsansätze und -erkenntnisse.

Zwei zentrale Themen waren diesmal die Prädiktivität der Modelle und die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Da herkömmliche Modelle, z. B. Mausmodelle, als Asthma-Modelle nicht die erhofften Ergebnisse gezeigt haben, war eine Erkenntnis, dass neue Modelle entwickelt werden müssen, die dem Menschen möglichst nah sind. Nicht zuletzt auch deshalb, weil die Hälfte aller neu entwickelten Pharmaka Biopharmaka sind, die oft sehr spezifisch für humane Zielstrukturen sind. Dabei haben menschliche Gewebeschnitte wie die Präzisionslungenschnitte (PCLS) als Ex-vivo-Modell ein großes Potenzial. Nach Meinung von Prof. Dr. Armin Braun, dem Initiator und Organisator des Workshops, sind auch nicht-menschliche Primaten, wie



z. B. Weißbüschelaffen, für zukünftige Teststrategien sehr interessant. »Auf dem Gebiet der Modelle für Asthma und COPD gibt es auch in den kommenden Jahren noch viel Forschungsbedarf«, sagt Braun. Und wenn kommende Workshops im neuen Clinical Research Center Hannover stattfinden werden, werde sicher auch der klinische Aspekt stärker in den Vordergrund rücken.



PROJEKTE



Verbessertes Lungenfibrosemodell mit repetitiven Lungenfunktionsmessungen

Die Bleomycin-induzierte Lungenfibrose in Nagern ist ein Modell zur Wirkungsprüfung von Medikamenten für die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF). Am Fraunhofer ITEM wurde ein Modell in Ratten etabliert, bei dem invasive, aber wiederholbare Lungenfunktionstests eingesetzt werden. Wistar-Ratten wurden mithilfe eines MicroSprayers® an einem oder zwei Tagen intratracheal mit einem Bleomycin-Aerosol behandelt. An Tag 14 wurden die Lungen-Compliance und -Resistance der narkotisierten, spontan atmenden Ratten gemessen, mit anschließendem »Recruitment«-Manöver. An Tag 21 wurde die Lungenfunktion erneut gemessen, die Lungen wurden anschließend lavagiert und fixiert. An Tag 21 zeigte sich histologisch in beiden Bleomycin-Gruppen eine ausgeprägte alveoläre/interstitielle Fibrose mit erhöhtem Kollagenanteil sowie erhöhte Werte für

Makrophagen, Neutrophile und Lymphozyten. Zu beiden Zeitpunkten war die Dehnbarkeit der Lunge deutlich vermindert und der Gewebe- und/oder Atemwegswiderstand erhöht. Das »Recruitment«-Manöver zeigte eine verminderte Lungen-Compliance und damit eine viel geringere Rekrutierbarkeit der Alveolen. Das 2-Dosen-Schema ergab eine homogenere Fibrose-Ausprägung. Die Lungenfunktionstests bewährten sich beim Monitoring der Fibroseentwicklung ohne Zerstörung des Organismus und können möglicherweise eine Abnahme der Lungensteifigkeit anzeigen, bevor diese histologisch nachweisbar ist. In Kombination mit pathologischen Untersuchungen verbessern sie dieses Modell zur präklinischen Prüfung neuer Medikamente gegen IPF.



KONTAKT

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

Inhalierbarer Influenza-Impfstoff

Obwohl klassische Impfungen der einzig wirksame Schutz gegen eine Influenza sind, nutzt nur ungefähr ein Fünftel der Bevölkerung diese Präventionsmöglichkeit. Die hohe Variabilität von Grippeviren erfordert zudem Impfstoffe, die im Fall einer drohenden Pandemie schnell und kostengünstig produziert und einfach verabreicht werden können. Gemeinsam mit dem HZI und dem Fraunhofer CMB in den USA entwickeln und testen Fraunhofer-Wissenschaftler daher einen neuartigen Grippeimpfstoff, der an Nanopartikel gebunden ist und inhaliert wird. Der Vorteil dieses Impfstoffs ist, dass er die Immunantwort am Ort der Infektion, also in der Lunge induziert und dass er Nadel-frei per Inhalation appliziert werden kann und damit von Patienten wahrscheinlich besser akzeptiert wird.

Der neuartige Impfstoff besteht im Wesentlichen aus dem wirksamen Influenza-Antigen, das am Fraunhofer CMB in Pflanzen produziert und am Fraunhofer ITEM an inhalierbare Nanopartikel aus Siliziumdioxid gebunden wurde. Die toxikologische und pharmakologische Wirksamkeit des Nano-Vakzins wurde am Fraunhofer ITEM an menschlichen Präzisions-Lungenschnitten getestet. Die verwendeten niedrigen Konzentrationen zeigten kaum unerwünschte Nebenwirkungen. Der neue Impfstoff reaktivierte eine deutliche T-Zell-Immunantwort gegen das Influzaprotein. Dabei haben die Nanopartikel zwei wesentliche Funktionen: sie stabilisieren den Wirkstoff und sie verstärken seine Wirkung (Neuhaus, V. et al., 2013).



KONTAKT

Dipl.-Ing. Vanessa Neuhaus
Telefon +49 511 5350-202
vanessa.neuhaus@item.fraunhofer.de

Obwohl die klassische Impfung einen guten Schutz gegen Influenza bietet, nutzen vergleichsweise wenige Menschen diese Präventionsmöglichkeit. Bessere Akzeptanz verspricht man sich von einer Nadel-freien Alternative: einem neuartigen, an Nanopartikel gebundenen Grippeimpfstoff, der inhaliert wird.

Weltweit erster Lungenfunktionsmessplatz für Weißbüschelaffen

Wissenschaftler der Fraunhofer-ITEM-Forschungsgruppe haben am Deutschen Primatenzentrum in Göttingen den weltweit ersten Lungenfunktionsmessplatz errichtet, mit dem umfangreiche Lungenparameter bei Weißbüschelaffen (*Callithrix jacchus*) erfasst werden können. Lungenfunktionsmessungen an translationalen Modellen in nichtmenschlichen Primaten (NMP) sind unerlässlich, da sie Bestandteil der Sicherheits- und Wirksamkeitsprüfung neuer Arzneimittelkandidaten sind. An dem neu entwickelten Lungenfunktionsmessplatz kann eine festgelegte Dosis einer Provokationssubstanz inhalativ verabreicht und gleichzeitig die Lungenfunktion gemessen werden. Wie beim Menschen verwendeten die Forscher das Lungenfunktionsmessgerät, um die Reaktion der Atemwege auf eine die

Bronchien verengende Substanz (Methacholin) in den beiden vorhandenen Modellen der akuten und der allergischen Lungenentzündung zu untersuchen. In beiden Weißbüschelaffen-Modellen für obstruktive Lungenerkrankung des Menschen konnten sie so eine Atemwegshyperreagibilität (AHR) gegenüber Methacholin nachweisen. Damit wurde für die Modelle im nichtmenschlichen Primaten ein neuer, für den Menschen relevanter Untersuchungsparameter definiert. Bei umfangreichen Lungenfunktionsmessungen erwies sich der Weißbüschelaffe als vielversprechendes translationales Modell zur Prüfung humanspezifischer entzündungshemmender Medikamente (Curths, C. et al., 2014).



KONTAKT

Tierarzt Sascha Knauf, Ph. D.
Telefon +49 551 3851-259
sascha.knauf@item.fraunhofer.de

Virale Infektion im chronischen Asthmodell

Bei Asthmatikern können virale Infektionen zu einer deutlichen Verschlimmerung der Symptome führen bis hin zur Notwendigkeit einer Behandlung im Krankenhaus. Primär assoziiert mit solchen sogenannten Asthma-Exazerbationen ist das humane Rhinovirus (HRV). In dem EU-Projekt U-BIOPRED sollte die viral induzierte Asthma-Exazerbation untersucht werden. Die Abteilung Atemwegsimmunologie des Fraunhofer ITEM beteiligt sich in einer U-BIOPRED-Arbeitsgruppe an der Entwicklung eines Mausmodells, das eine virale Exazerbation im chronischen Asthma abbilden kann. Hierfür haben Wissenschaftler in Mäusen mit einer durch Hausstaubmilben-Allergene ausgelösten chronischen allergischen Atemwegsentzündung zusätzlich eine akute virale Infektion durch HRV gesetzt. Obwohl durch die sekundäre Infektion in der chronischen »Asthma-Phase« in diesem Modell keine Exazerbationen aus-

gelöst wurde, zeigte sich, dass die anti-virale Immunantwort in den Tieren mit chronischer Atemwegsentzündung deutlich verringert war. Dies spiegelt das klinische Bild der bei Patienten beobachteten supprimierten Immunantwort wider und könnte eine veränderte Anfälligkeit für Virusinfektionen und damit einhergehend eine Grundlage für spätere Exazerbationen darstellen. Das Modell stellt mit der induzierten geschwächten Immunantwort auf Virusinfektionen im chronischen Asthma somit ein wertvolles Prüfsystem dar, mit dem zugrundeliegende Mechanismen weiter untersucht und therapeutische Wirkstoffe für eine verbesserte Abwehr bei viralen Infekten entwickelt werden können (Rochlitzer, S. et al., 2014).



KONTAKT

Dr. Sabine Rochlitzer
Telefon +49 511 5350-444
sabine.rochlitzer@item.fraunhofer.de

FRÜHE KLINISCHE PRÜFUNG

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

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

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

Schwerpunkte im Jahr 2013

Eines der Schwerpunktthemen des Geschäftsfelds »Frühe klinische Prüfung« im Jahr 2013 war die Prüfung eines neuen Therapiekonzepts zur Behandlung des Asthma bronchiale in einer multizentrischen Studie unter der Leitung des Fraunhofer ITEM. Außerdem interessierten sich die Forscher dafür, ob sich eine lokale Entzündungsreaktion in der Lunge, wie sie durch eine segmentale Verabreichung von Allergenen in die Lunge ausgelöst wird, mit der Kernspintomographie erfassen lässt. Näheres zu beiden Studien lesen Sie hier.

Neues Therapieprinzip beim Asthma: Proof-of-Concept-Studie im Netzwerk deutscher Studienzentren

Die Therapie schwerer Verlaufsformen von Asthma bronchiale ist immer noch unbefriedigend und erfordert neue Therapieprinzipien, um die Atemwegsentzündung zu kontrollieren und den Krankheitsverlauf zu stabilisieren. Das Fraunhofer ITEM hat in den vergangenen Jahren intensiv das Entwicklungsprogramm der Firma sterna biologicals GmbH & Co. KG zu einem neuartigen Therapieprinzip begleitet und eine Vielzahl präklinischer Experimente und klinischer Studien durchgeführt.



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

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

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

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

GESCHÄFTSFELDSPRECHER

Dr. med. Philipp Badorrek
Telefon +49 511 5350-681
philipp.badorrek@item.fraunhofer.de

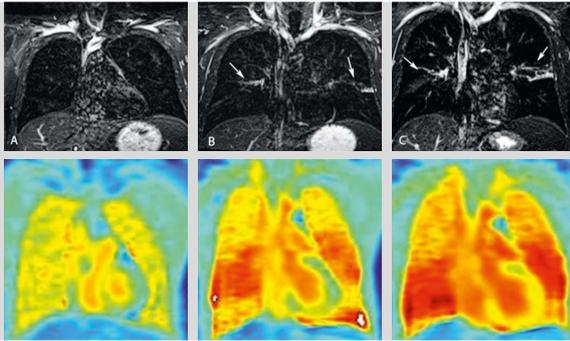
Prof. Dr. med. Jens Hohlfeld
Telefon +49 511 5350-604
jens.hohlfeld@item.fraunhofer.de

Das neue Therapieprinzip besteht in der Hemmung des Transkriptionsfaktors GATA-3 durch ein sogenanntes DNAzyme. Dieses bindet als Oligonukleotid an den Transkriptionsfaktor, spaltet ihn durch enzymatische Aktivität und inaktiviert ihn damit. Nach Komplettierung des präklinischen Entwicklungsprogramms in Zusammenarbeit mit den Geschäftsfeldern »Toxikologische Prüfung« und »Präklinische Pharmakologie« konnten wir die ersten Studien im Menschen initiieren. Wir haben das neue Medikament, das auf inhalativem Wege verabreicht wird, erstmals bei Patienten mit Asthma bronchiale eingesetzt und in einer ersten klinischen Studie zunächst die Sicherheit der Einmalgabe aufsteigender Dosierungen bei Patienten mit definierter Überempfindlichkeit geprüft. Am Fraunhofer ITEM wurden

monozentrisch 24 Patienten mit leichtem bis moderatem Asthma bronchiale und einer bronchialen Hyperreagibilität ($PC_{20} MCh \leq 4$ mg/ml) eingeschlossen. Es zeigte sich, dass die inhalative Gabe gut verträglich und bei Patienten mit Asthma bronchiale sicher ist. Die Ergebnisse der klinischen Prüfung wurden auf dem Kongress der European Respiratory Society präsentiert (<http://www.ers-education.org/events/annual-congress.aspx?idParent=125498>).

Im nächsten Schritt des klinischen Entwicklungsprogramms wurde im Jahr 2013 die Sicherheit, Verträglichkeit und grundsätzliche Wirksamkeit einer Hemmung des Transkriptionsfaktors GATA-3 bei Patienten mit Asthma bronchiale untersucht

Frühe klinische Prüfung



Kernspintomographische Darstellung der lokalen Entzündungsreaktion bei einem Patienten mit allergischem Asthma bronchiale vor (linke Bilder) sowie 6 (mittlere Bilder) und 24 Stunden (rechte Bilder) nach segmentaler Allergenprovokation. In der oberen Bildreihe sind Aufnahmen mittels TIRM-Sequenz (Turbo-Inversion Recovery-Magnitude magnetic resonance imaging) dargestellt. Die untere Bildreihe zeigt Intensitätskarten der Sauerstofftransferfunktion T1-gewichteter Aufnahmen bei 21 und 100 Prozent Sauerstoffatmung. Die Intensitätsunterschiede korrelieren gut mit der Entzündungsreaktion in der bronchoalveolären Lavage.

(tägliche Gabe des neuen Medikaments über vier Wochen). Für die Beurteilung der Wirksamkeit im Sinne eines Proof-of-Concept wurde bei jedem Patienten eine standardisierte inhalative Allergenprovokation vor und nach Therapie durchgeführt, um die durch die Provokation induzierte Lungenfunktionseinschränkung vor und nach Therapie zu vergleichen. Insgesamt wurden über 40 Patienten in die klinische Prüfung eingeschlossen. Wegen der großen Patientenzahl wurde die klinische Prüfung als multizentrische Studie unter der wissenschaftlichen Leitung des Fraunhofer ITEM konzipiert. Hierzu war es notwendig, in den beteiligten 7 deutschen Zentren für die Durchführung der inhalativen Allergenprovokation gleiche apparative Ausstattungen und einheitliche Verfahrensanweisungen zu implementieren. Darüber hinaus hat das Fraunhofer ITEM als Einsendelabor die Qualitätssicherung und Untersuchung von Proben aus induziertem Sputum vorgenommen. Neben dem Training der beteiligten Prüfzentren in den Techniken der Sputuminduktion, Sputumaufarbeitung und der inhalativen Allergenprovokation haben wir am Fraunhofer ITEM die umfangreiche Analytik der immunologischen Biomarker in Blut und Sputum sowie die Analytik der pharmakokinetischen Proben durchgeführt. Mit Abschluss der klinischen Durchführung im Oktober 2013 werden die Ergebnisse der klinischen Prüfung zum Jahresende erwartet.

Entwicklung neuer Biomarker mittels Bildgebung zur Bestimmung der Atemwegsentzündung

Atemwegserkrankungen wie das Asthma bronchiale, die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung und die allergische Rhinitis sind sehr häufig und beruhen auf einer chronischen Entzündung der Atemwege. Für die Untersuchung auslösender Faktoren und des Ansprechens neuer Therapieformen kommt dem Monitoring der Atemwegsentzündung eine herausragende Bedeutung zu.

Mit RIBOLUTION zu neuartigen Biomarkern

Sowohl in der klinischen Diagnostik als auch in klinischen Studien der pharmazeutischen Industrie werden in steigendem Maße spezifische molekulare Biomarker benötigt, die eine effektive Diagnostik möglich machen. Sie tragen dazu bei, dass Erkrankungen frühzeitig erkannt und individuell behandelt werden können – und schaffen damit die Grundlagen für eine stärker personalisierte Medizin. Mit RIBOLUTION (Innovative Ribonucleic acid-based Diagnostic Solutions for Personalized Medicine) startete 2011 ein interdisziplinäres Vorhaben im Bereich der molekularen Diagnostik. Beteiligt sind fünf Fraunhofer-Institute, unter ihnen das Fraunhofer ITEM. Ziel ist es, eine neue Molekülklasse mit hohem, bisher kaum ausgeschöpftem Biomarker-Potenzial zu erschließen, die sogenannten nicht-kodierenden RNAs (ncRNAs).

Das Fraunhofer ITEM fokussiert dabei auf solche Biomarker, die als diagnostische Indikatoren die Entstehung der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) anzeigen

Neben der Bestimmung der Atemwegsentzündung in der Ausatemluft ist die Sichtbarmachung der Entzündungsreaktion von großem Interesse für eine nicht-invasive Verlaufsbeobachtung. Insbesondere die Möglichkeit der Beobachtung ortsaufgelöster Prozesse ist für die am Fraunhofer ITEM häufig eingesetzten Verfahren der segmentalen Provokation sehr wertvoll. In einem ersten Projekt, welches zur Gewinnung von Entzündungszellen bei Patienten mit Asthma bronchiale nach segmentaler Allergenprovokation konzipiert war, wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Medizinischen Hochschule Hannover untersucht, wie Veränderungen der protonenbasierten Kernspintomographie mit der zellulären Entzündungsreaktion korrelieren.



oder ihren Verlauf oder das Ansprechen auf Therapien prognostizieren können. Aufgrund der Zusammenarbeit mit dem ECLIPSE-Konsortium (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) steht eine große Probensammlung mit einem gut charakterisierten Datensatz zur Verfügung, die während einer dreijährigen, multizentrischen Studie gewonnen wurde. Darüber hinaus wurden am Fraunhofer ITEM multiple Bioproben aus verschiedenen Kompartimenten und Zellfraktionen von 150 COPD-Patienten gewonnen, um Biomarker-Signaturen Kompartiment-spezifisch zu untersuchen.

Dazu wurden vier gesunde Personen und elf Patienten mit leichtem Asthma bronchiale in die Studie eingeschlossen und mittels Bronchoskopie einer segmentalen Allergenprovokation unterzogen. Je Studienteilnehmer wurden drei Segmente mit verschiedenen Allergendosierungen instilliert, um eine Dosisabhängigkeit sowie die Reproduzierbarkeit zu untersuchen. Neben der

zellulären und der biochemischen Charakterisierung der Entzündung durch Untersuchung der bronchoalveolären Spülflüssigkeit wurden Kernspintomographien der Lunge vor sowie 6 und 24 Stunden nach der segmentalen Allergenprovokation erstellt. Je Kernspintomographie wurden mehrere Sequenzen erfasst. Sowohl semiquantitative Parameter, wie das Ausmaß der lokalen Ödembildung in Aufnahmen mittels TIRM-Sequenz (Turbo-Inversion Recovery-Magnitude magnetic resonance imaging), als auch die quantitative Bestimmung der Sauerstofftransportfunktion in T1-gewichteten Aufnahmen bei 21 und 100 Prozent Sauerstoffatmung lieferten eine gute Korrelation mit der zellulären Entzündungsschwere (Abb. 1).

Diese Befunde sprechen für die grundsätzliche Machbarkeit der Erfassung einer lokalen Entzündungsreaktion in der Lunge mittels Kernspintomographie. In zukünftigen Untersuchungen muss die Sensitivität verbessert werden, um auch weniger starke Entzündungsreaktionen nach inhalativer Provokation sichtbar zu machen und zeitlich zu verfolgen.

Zukünftig können solche Untersuchungen unter einem Dach des Clinical Research Center Hannover durchgeführt werden. Hier wird dann zusätzlich zur protonenbasierten MR-Bildgebung der Einsatz von hyperpolarisiertem Xenon für die Darstellung von Ventilation und Gastransfer möglich sein.



KONTAKT SCHWERPUNKTE

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

Ausstattungs-Highlights

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

PROJEKTE

Fraunhofer ECC in Multicenterstudie eingesetzt

Neue Medikamente, die zur Desensibilisierung bei Patienten mit Heuschnupfen eingesetzt werden sollen, werden oft in großen Studien mit vielen teilnehmenden Studienzentren getestet. Auch bei solchen großen multizentrischen Studien kann es von Vorteil sein, die Fraunhofer Environmental Challenge Chamber (ECC) im Fraunhofer ITEM zu nutzen. Denn die kontrollierte Pollenexposition ermöglicht durch stabile Allergenkonzentrationen und gleichbleibende Umweltbedingungen sehr aussagekräftige Ergebnisse, auch außerhalb der Saison und mit kleinen Fallzahlen.

In einer kürzlich durchgeführten Studie einer großen Pharmafirma wurden deshalb die Vorteile einer multizentrischen Studie mit denen der Pollenexposition in der Fraunhofer ECC kombi-

niert. Die Patienten aus den Studienzentren, die sich bereit erklärt hatten, zusätzlich an einer Pollenexposition im Fraunhofer ITEM teilzunehmen, reisten mit organisierten Bussen nach Hannover. Nach einer Übernachtung im Hotel fand im Fraunhofer ITEM die Exposition statt, und zwar jeweils einmal vor und einmal nach der Behandlung mit dem Studienmedikament. Anschließend fuhren die Studienteilnehmer wieder in ihren Heimatort.

Die Rückmeldungen der teilnehmenden Patienten waren durchweg positiv und auch der Auftraggeber hat in einer Zwischenauswertung der Studiendaten eine positive Bilanz gezogen. Die gesammelten Erfahrungen bieten demnach eine gute Basis für ähnliche Studien in der Zukunft.



KONTAKT

Dr. med. Philipp Badorrek
Telefon +49 511 5350-681
philipp.badorrek@item.fraunhofer.de

Etablierung eines Rhinovirus- Provokationsmodells

U-BIOPRED (Unbiased BIOmarkers in PREDiction of respiratory disease outcomes) ist ein Forschungsprojekt der Europäischen Union unter der Innovative Medicines Initiative (einem gemeinsamen Vorhaben der Europäischen Union und dem Verband der pharmazeutischen Industrie EFPIA). Hier arbeiten 20 akademische Institute, 10 Pharmafirmen, 6 Patientenorganisationen und 3 mittelständische Unternehmen zusammen, um schweres Asthma besser zu verstehen, unterschiedliche Verläufe besser vorherzusagen und neue Therapien für schweres Asthma zu entwickeln. Um bereits in frühen Phasen der Arzneimittelentwicklung einen Wirksamkeitsnachweis neuer Medikamente gegen schweres Asthma zu erbringen, wird unter wissenschaftlicher Leitung des Fraunhofer ITEM ein Provokationsverfahren

mit Rhinoviren bei Patienten mit leichtem Asthma bronchiale aufgebaut, welches als Modell für schweres Asthma etabliert werden soll.

Nach erfolgter Herstellung des Rhinovirus unter GMP-Qualitätsmaßstäben erfolgt zurzeit zusammen mit der Universität Amsterdam eine bizenrische klinische Studie zur Dosisfindung und Charakterisierung der Entzündungsreaktion bei Patienten mit Asthma bronchiale. Der Vergleich der Rhinovirus-induzierten Veränderungen mit Probenmaterial einer großen Kohorte von Patienten mit schwerem Asthma, welches im Rahmen des U-BIOPRED-Projekts gesammelt wurde, trägt zur Etablierung bei.



KONTAKT

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

Erste Proof-of-Concept-Studie im Ozon-Provokationsraum: Durch Einatmen von Ozon wird bei den gesunden Studienteilnehmern eine kontrollierte, vorübergehende Atemwegsentszündung ausgelöst, die einer Entzündungsreaktion ähnelt, wie sie bei einer COPD auftritt. Geprüft wurde eine neue inhalierbare, antientzündliche Substanz.



Flüchtiges intensiv untersucht

Die Ausatemluft eines Menschen ist ein sehr komplexes Gemisch. In der Gasphase befinden sich neben Stickstoff, Sauerstoff und Kohlendioxid auch deutlich mehr als 100 verschiedene flüchtige Kohlenwasserstoffverbindungen (VOCs, volatile organic compounds). Die Zusammensetzung der VOCs in der Ausatemluft wird wesentlich von körpereigenen Stoffwechselprozessen bestimmt, hängt aber auch vom Verhalten und von Umweltfaktoren ab. Im Fraunhofer ITEM werden im Rahmen des Deutschen Zentrums für Lungenforschung und in Kooperation mit der Leibniz Universität Hannover verschiedene Verfahren zum Nachweis von VOCs in der Ausatemluft eingesetzt und Patientengruppen mit unterschiedlichen Erkrankungen untersucht. Ziel ist es, solche VOCs oder VOC-Muster zu finden, die mit bestimmten Erkrankungen oder Ausprägungen der Atemwegsentszündung in Beziehung stehen. Bei dieser Suche

spielen die im Fraunhofer ITEM etablierten Expositions- bzw. Provokationsverfahren eine besondere Rolle. Durch Ozon oder Endotoxin lassen sich in den Atemwegen von gesunden Probanden kurzzeitig entzündliche Prozesse erzeugen, die denen der chronisch obstruktiven Bronchitis (COPD) ähnlich sind. Da in diesen Modellen das resultierende VOC-Muster nicht durch die bei COPD häufig vorhandenen Begleiterkrankungen beeinflusst wird, können entzündungsrelevante VOCs schneller identifiziert werden. Diese Forschung profitiert von der am Fraunhofer ITEM vorhandenen Kombination von analytischer Expertise der Abteilung Bio- und Umweltanalytik und dem Zugang zu gut charakterisierten Patienten der Abteilung Klinische Atemwegsforschung.



KONTAKT

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

Ozonprovokation für das Proof-of-Concept

Die Arbeit an Krankheitsmodellen ist eine Möglichkeit, in frühen Phasen der klinischen Entwicklung die Wirksamkeit neuer Medikamente zu prüfen. Hierdurch wird ein sogenanntes Proof-of-Concept erreicht. Substanzen, die sich als prinzipiell wirksam erweisen, können anschließend die weiteren Phasen der klinischen Entwicklung durchlaufen. Ein solches Modell ist das Ozonprovokationsmodell, bei dem gesunde Studienteilnehmer unter kontrollierten Bedingungen Ozon einatmen. Die Atemwegsentszündung, die hierdurch entsteht, ähnelt hinsichtlich der Entzündungszellen und der biochemischen Botenstoffe der Raucherbronchitis (COPD). In diesem Modell können neue Medikamente zur Behandlung der COPD getestet werden. In einem aufwändigen Validierungsprozess ist es dem Team der klinischen Abteilung in enger Zusammenarbeit mit den Abteilungen Qualitätssicherung und Aerosoltechnologie gelungen,

eine Herstellungserlaubnis für Ozon zur Provokation zu erlangen, die nach der letzten Novelle des Arzneimittelgesetzes zum Betrieb des Ozon-Provokationsraums notwendig geworden ist. In diesem Provokationsraum wurde bereits eine erste Proof-of-Concept-Studie durchgeführt, bei der an 18 gesunden Studienteilnehmern die schützende und anti-entzündliche Wirksamkeit einer neuen inhalierbaren Substanz geprüft wurde. Es konnte gezeigt werden, dass das durch Ozon induzierte zelluläre und biochemische Muster der Entzündung an allen vier Expositionstagen im Abstand von je zwei Wochen problemlos reproduziert werden konnte, ohne die Sicherheit der Studienteilnehmer zu gefährden. Auf der Basis dieser Daten steht das Modell für weitere Proof-of-Concept-Studien zu Verfügung.



KONTAKT

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

REGISTRIERUNG UND RISIKOBEWERTUNG

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

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

Schwerpunkte im Jahr 2013

Ein Schwerpunktthema des Geschäftsfelds »Registrierung und Risikobewertung« war die Bewertung des Umweltrisikos durch Arzneimittel. Im Fokus standen dabei Tierarzneimittel, aber auch Arzneimittel für den Menschen – insbesondere flüchtige Narkosemittel – waren interessant. Bei letzteren ist die Bewertung eine besondere Herausforderung, weil diese Anästhetika oder deren Metabolite hauptsächlich über den Atem zunächst in die Atmosphäre und dann erst in den Boden und in Gewässer gelangen. Weiteres dazu lesen Sie bitte im Folgenden.

Umweltrisikobewertung von Tierarzneimitteln

Arzneimittel, mit denen Menschen oder Nutztiere behandelt wurden, werden in zunehmendem Maße auch in verschiedenen Umweltkompartimenten nachgewiesen und können auf andere Organismen in Wasser und Boden einwirken. Tierarzneimittel (TAM) werden in den meisten Fällen so konzipiert, dass sie unter Umweltbedingungen relativ stabil sind. Ihre ständige Präsenz, wenn auch in geringer Konzentration, in verschiedenen Kompartimenten könnte daher nicht nur für die so exponierten Organismen und Lebensgemeinschaften ein beträchtliches Gefährdungspotenzial darstellen, sondern



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

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

GESCHÄFTSFELDSPRECHER

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

Dr. Monika Batke
Telefon +49 511 5350-344
monika.batke@item.fraunhofer.de

über die Nahrungskette auch für den Menschen. Nicht zuletzt besteht auch der Verdacht, dass Rückstände verabreichter Antibiotika zu Resistenzen bei exponierten Bakterien führen, was auch Folgen für die Gesundheit des Menschen haben kann.

Wachsendes Bewusstsein und die Besorgnis über in der Umwelt entdeckte Arzneimittelrückstände sowie wissenschaftliche Erkenntnisse über deren Verbleib und Verhalten haben schließlich dazu geführt, dass die Bewertung des Umweltrisikos (ERA, »environmental risk assessment«) in den Zulassungsprozess bei den zuständigen nationalen und EU-Behörden aufgenommen wurde. Die gesetzlichen Regelungen für TAM schreiben inzwischen vor, dass für eine Zulassung auf dem

Markt potenziell schädliche Wirkungen auf Nichtzielorganismen in der Umwelt bewertet werden müssen. Dafür wurde ein mehrstufiges Verfahren eingeführt, bei dem zunächst eine Umweltexpositionsabschätzung vorgenommen wird, um diejenigen TAM herauszufiltern, die in so großen Mengen in den Boden oder das Wasser gelangen könnten, dass inakzeptable Wirkungen in Betracht gezogen werden müssen. In diesem Fall sind Untersuchungen zum Verbleib (biologischer Abbau im Boden, Adsorption) und zu umwelttoxischen Wirkungen erforderlich.

In Leitfäden der europäischen Arzneimittelbehörde EMA ist das Bewertungsverfahren für die beabsichtigten Produktwege im Detail beschrieben. Da es sich hier um ein relativ neues und

sich ständig weiter entwickelndes Forschungsgebiet handelt, liegen für bestimmte Aspekte der Bewertung noch keine entsprechenden Leitlinien vor, z. B. detaillierte Angaben zur genauen Gestaltung und Durchführung von Studien, zu Prüfbedingungen und zur Auswertung von Studienergebnissen. Immerhin haben die Personen, die eine Bewertung vornehmen, in vielen Fällen einen gewissen Spielraum, um Teststrategien zu entwickeln und geeignete experimentelle Studien auszuwählen und durchzuführen. Die Fraunhofer-Institute ITEM und IME bearbeiten dieses Thema seit einigen Jahren gemeinsam und haben hier umfangreiche Erfahrungen gesammelt, sowohl in der experimentellen Prüfung als auch hinsichtlich der Bewertungsmethodik. Unsere Erfahrungen haben außerdem eindrucksvoll gezeigt, dass es wissenschaftlich wie auch wirtschaftlich äußerst ratsam ist, die Behörden (national, EU) über jegliche Anpassung bei den Teststrategien zu informieren und alle Optionen mit ihnen zu diskutieren, bevor Studien begonnen werden. Insbesondere bei komplexen Wirkstoffen mit speziellem Umwelverhalten oder Wirkmechanismus kann die Prüfung sehr anspruchsvoll werden und eine sorgfältige Planung erfordern, damit der Arbeitsaufwand und die Kosten nicht aus dem Ruder laufen. Im Laufe mehrerer ERAs hat es sich als sehr sinnvoll erwiesen, bei längeren Studien wie etwa zum Bodenabbau auch besondere Zwischenergebnisse mit den zuständigen Behörden zu besprechen und zu deuten.

Als weitere sehr sinnvolle Option bieten wir TAM-Herstellern, die die gleichen Wirkstoffe vermarkten, eine Kooperation bei der Durchführung der notwendigen experimentellen Prüfungen an. Dies ist vor allem für Generika interessant. Während jeder Hersteller sein eigenes TAM-Präparat mit eigener ERA anmelden muss, können experimentelle Studien zu Wirkstoffen (oder deren Hauptmetaboliten) gemeinsam durchgeführt und für Registrierungszwecke verwendet werden. Die wesentlichen Vorteile dieser Strategie liegen nicht nur in deutlich geringeren Prüfkosten, sondern auch in der Vermeidung potenziell widersprüchlicher Testergebnisse oder abweichender Teststrategien, die sonst zu langwierigen Diskussionen mit den Behörden führen können. Die Bereitschaft zur Kooperation

Workshop zur Umweltrisikobewertung von Tierarzneimitteln

Im Oktober 2013 haben sich Teilnehmer aus acht EU-Ländern und einem Nicht-EU-Land zu dem Workshop »Umweltrisikobewertung von Tierarzneimitteln« getroffen, der gemeinsam vom Umweltbundesamt und den Fraunhofer-Instituten IME und ITEM ausgerichtet wurde. Der Workshop bot Vertretern aus der pharmazeutischen Industrie und Beratungsunternehmen die Gelegenheit, grundlegendes und spezielles Wissen über verschiedene Aspekte der Umweltrisikobewertung von Tierarzneimitteln im nationalen und inter-

nationalen potenziellen Partner ist natürlich unabdingbare Voraussetzung für einen solchen Ansatz der gemeinsamen Datennutzung. Und firmenspezifische sensible Daten müssen selbstverständlich strenger Vertraulichkeit unterliegen. Bei unserer langjährigen Beratungstätigkeit für Industriekonsortien im Bereich Industriechemikalien, Biozide und TAM haben wir die Vertraulichkeit solcher sensiblen Daten stets gewährleistet und galten dabei als unabhängiger und vertrauenswürdiger Berater.

Es ist absehbar, dass die Behörden bei künftigen Marktzulassungen dem Verfahren der Umweltrisikobewertung von TAM einen immer größeren Stellenwert beimessen werden und dass die Datenanforderungen, die Komplexität der Teststrategien und die damit verbundenen Kosten nach dem Vorbild der auf dem Markt befindlichen Chemikalien gleichfalls weiter steigen werden. Bei all diesen Herausforderungen kann das Fraunhofer ITEM die TAM-Hersteller bei der effektiven und wirtschaftlichen Erfüllung ihrer Pflichten im Rahmen der Zulassung unterstützen, um eine sichere Behandlung von Nutztieren nicht nur im Hinblick auf die Gesundheit von Mensch

nationalen regulatorischen Kontext zu erwerben. Über die eigentliche Zielgruppe hinaus nahmen auch Fachleute aus verschiedenen nationalen Behörden teil, die einen tieferen Einblick in aktuelle Entwicklungen bei neuen experimentellen Prüfrichtlinien, Modellberechnungen und Bewertungsmethoden gewinnen wollten. Die Rückmeldung der Teilnehmer dieses ersten Workshops war durchweg positiv und hat die Veranstalter in ihrem Vorhaben bestärkt, diesen Workshop als regelmäßige Veranstaltung mit einem 2-Jahres-Turnus zu etablieren.



und Tier, sondern auch auf den Schutz der Umwelt zu gewährleisten.



KONTAKT

Dr. Susanne Schwonbeck
Telefon +49 511 5350-357
susanne.schwonbeck@item.fraunhofer.de

Umweltrisikobewertung von Humanarzneimitteln: flüchtige Narkosemittel

Im Rahmen der Umweltrisikobewertung von Humanarzneimitteln muss zunächst die zu erwartende Konzentration der Substanz in Oberflächengewässern berechnet werden. Hierfür nimmt man an, dass der ursprüngliche Wirkstoff aus dem menschlichen Organismus durch Ausscheidung ins Abwasser gelangt. Durch Inhalation verabreichte, flüchtige Narkosemittel werden jedoch vorwiegend in die Atmosphäre freigesetzt und

nur zu einem sehr geringen Teil ($\leq 5\%$) über den Urin ausgeschieden. Richtlinien für die Bewertung des Umweltrisikos durch atmosphärische Kontamination liegen nicht vor. Daher berechneten Wissenschaftler am Fraunhofer ITEM die Konzentrationen in Luft, Wasser und Boden für drei gängige Narkosemittel mit einer angepassten Methodik. Die Abschätzung der potenziellen Gefährdung der Ozonschicht, eines möglichen Beitrags zur globalen Erwärmung und zu Langstreckentransporten erfolgte anhand von Literaturdaten. Nur für die Anteile der Wirkstoffe sowie ihrer Metabolite, die über den Urin in das Kompartiment Wasser ausgeschieden werden, wurden die Konzentrationen nach der offiziellen Richtlinie der europäischen Behörde abgeschätzt. Die hier beschriebene Vorgehensweise stellt aus unserer Sicht ein geeignetes Verfahren dar, um die Risiken flüchtiger Narkosemittel für Luft, Wasser und Boden zu bewerten.



KONTAKT

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

Ausstattungs-Highlights

Datenbanken

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

Modelle

- Modellierungssoftware zur Abschätzung der Exposition von Mensch und Umwelt

Dokumentation

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

PROJEKTE

Mit ChemScreen human- und ökotoxikologische Wirkungen vorhersagen

Da die Risikobewertung von Chemikalien ressourcen- und zeitaufwendig ist, sind alternative, integrierte Teststrategien notwendig, bei denen Tierversuche weitgehend durch schnellere, kostengünstige und ethisch vertretbare Alternativen ersetzt werden.

Das EU-Projekt ChemScreen zielt darauf ab, für Bereiche mit großer regulatorischer Bedeutung, wie z. B. der Reproduktionstoxikologie, ein Priorisierungsverfahren für Chemikalien zu entwickeln. In-silico-Screening- und In-vitro-Verfahren zur Prüfung eines genotoxischen Potenzials sind schon relativ weit fortgeschritten. Zur Beurteilung der Reproduktionstoxizität sind hingegen nur wenige Alternativmethoden verfügbar und keine wird bislang von Behörden akzeptiert. In ChemScreen entwickeln Fraunhofer-Wissenschaftler eine mehrstufige Teststrategie, für die sie neue Kombinationen bereits vorhandener

In-vitro- und In-silico-Methoden verwenden. Dafür analysieren sie Daten aus In-vivo-Reproduktionstoxizitätsstudien aus der Fraunhofer-Datenbank FeDTeX (Fertility and Developmental Toxicity in experimental animals). Diese Daten werden verwendet, um:

- In-vitro-Testergebnisse zu Modellsubstanzen zu validieren,
- die reproduktionstoxikologische Vorhersagekraft von Studien zur wiederholten Verabreichung zu analysieren,
- entscheidende reproduktionstoxikologische Endpunkte zu ermitteln,
- toxikologisch relevante strukturelle Merkmale zu entdecken und
- In-silico-Verfahren zusammenzustellen, die fundierte Entscheidungen über weitere In-vitro-Prüfungen ermöglichen, einschließlich der Möglichkeit automatisierter Bewertungen.



KONTAKT

Dr. Monika Batke

Telefon +49 511 5350-344

monika.batke@item.fraunhofer.de

Fraunhofer-Wissenschaftler entwickeln Konzepte für das ETEAM-Projekt

In dem von der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) finanzierten ETEAM-Projekt (Evaluation of Tier 1 Exposure Assessment Models under REACH) werden Tier 1-Modelle für die Expositionsabschätzung am Arbeitsplatz unter REACH untersucht. Wissenschaftler des Fraunhofer ITEM und des schottischen Instituts für Arbeitsmedizin (Institute of Occupational Medicine, kurz IOM) haben in diesem Projekt die Aufgabe, die gebräuchlichen Modelle für die Einstiegsbewertung von Arbeitsplatzexpositionen (Tier 1) ECETOC TRA, MEASE, EMKG-EXPO-TOOL, Stoffenmanager und RISKOFDERM zu beurteilen und zu validieren. Diese Modelle werden in der

REACH-Leitlinie R14 zur Bewertung der Exposition gegenüber Gefahrstoffen am Arbeitsplatz empfohlen und unter REACH dafür häufig eingesetzt.

Die Modelle sind im Allgemeinen darauf ausgerichtet, auf der Grundlage begrenzter Informationen zu der Substanz und dem Szenario konservative Expositionsabschätzungen zu liefern. Ob diese Modelle für Bewertungen im Rahmen von REACH geeignet sind, ist bisher noch nicht umfassend bewertet oder mit Expositionsdaten validiert.

Aufgabe der Wissenschaftler am Fraunhofer ITEM ist es, die Modellkonzepte und deren Unsicherheit zu überprüfen und zu beurteilen. Zur konzeptionellen Überprüfung gehören eine Zusammenfassung der Modellalgorithmen und des Anwen-

Die Haut ist mit etwa zwei Quadratmetern das größte und auch eines der sensibelsten Organe des Menschen. Die Aufnahme von Substanzen über die Haut wird insbesondere unter der europäischen Chemikalienverordnung REACH intensiv untersucht.



dungsbereichs, eine kurze Beschreibung der Handhabung und des Einsatzgebiets jedes Modells, die zugrunde liegenden Daten sowie Datenlücken und Transparenz. Zur Beurteilung der Modellunsicherheit haben Fraunhofer-Wissenschaftler ein Konzept entwickelt, das auf der entsprechenden REACH-Leitlinie zur Unsicherheit (R19) und der WHO-Leitlinie zur Unsicherheit und Datenqualität in der Expositionsbeurteilung basiert. Dieses Konzept beinhaltet Klassifizierungsansätze für die Qualität der Eingabeparameter, die zugrunde liegende Wissensbasis, die Transparenz und die Richtung und Größenordnung der Unsicherheit. Für jedes Modell erstellen sie eine detaillierte Beurteilungsmatrix, um alle potenziellen Unsicherheitsquellen

getrennt zu analysieren (z. B. einzelne Parameter, Datensätze, Annahmen).

Die Projektarbeit wird unterstützt von einem Beratergremium, in dem unter anderem die Entwickler aller zu beurteilenden Modelle vertreten sind. Informationen zum ETEAM-Projekt sind unter <http://www.eteam-project.eu/> zu finden.



KONTAKT

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

Dermale Exposition gegenüber Chemikalien – Quellen, Messung und Modellierung

Im Auftrag des Bundesumweltministeriums unterstützt das Fraunhofer ITEM seit über 20 Jahren die Arbeit des internationalen Programms zur Chemikaliensicherheit (IPCS) der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Während in früheren Jahren toxikologische Stoffbewertungen im Vordergrund standen (z. B. zu Diesel, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, Vinylchlorid, Kreosot), wurden in den letzten Jahren vor allem Berichte zur Unterstützung der Risikobewertung in der Toxikologie erstellt, z. B. über die Verwendung von transgenen Tieren zur Testung der Mutagenität *in vivo* oder über die dermale Aufnahme von Chemikalien.

beschreibt die Ansätze zur Messung der Exposition über diesen Expositionspfad. In einem besonders umfangreichen Kapitel geht es um die Modellierung der dermalen Expositionen. Je nach regulatorischem Kontext, Chemikalien, Bioziden, Pestiziden und Land gibt es zahlreiche verschiedene Ansätze, die Exposition zu modellieren. Schließlich werden in dem Bericht auch Zusammenhänge mit Krankheiten der Haut, insbesondere der Hautreizung und der Kontaktdermatitis diskutiert.

Nachdem der Bericht von mehreren Wissenschaftlern des Fraunhofer ITEM sowie externen Sachverständigen erstellt wurde, hat er einen weltweiten Review-Prozess durchlaufen und wurde von einem Expertengremium diskutiert und überarbeitet. 2014 wird der Bericht erscheinen (<http://www.inchem.org/pages/ehc.html>).

Für den aktuellen Bericht haben sich Wissenschaftler mit der Exposition gegenüber Chemikalien über die Haut auseinandergesetzt. Dieser Expositionsweg wurde in früherer Zeit oft unterschätzt, wird aber beispielsweise bei der Bewertung von Chemikalien unter REACH intensiv geprüft. Der Bericht enthält Informationen über wichtige Quellen dermalen Exposition und



KONTAKT

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

Biozide: Von der Leitlinie zum Gesetz

Am 1. September 2013 ist die Biozid-Verordnung BPR (528/2012) in Kraft getreten. Damit löst sie die seit 1998 bestehende Biozid-Richtlinie BPD (98/8/EG) ab. Unseren Kunden bieten wir ab sofort auch Unterstützung bei der Biozid-Zulassung nach den aktuellen Vorgaben an.

Durch die geänderte Regulation haben sich neue Anforderungen für den Zulassungsprozess ergeben, aber auch neue Optionen: Neben der nationalen Zulassung bei den Behörden einzelner Mitgliedstaaten ist jetzt auch eine EU-weite Zulassung (Union Authorisation) möglich. Letztere ist nach einem gestaffelten Zeitschema abhängig von der Produktart geplant. Die Koordination aller Prozesse und die finale Bewertung fallen in den Zuständigkeitsbereich der ECHA in Helsinki. Neu ist auch, dass die Dossiers nicht wie bisher im Word-Format, sondern als spezielle IUCLID-Datei (Modul 5.5.1.) elektronisch eingereicht werden müssen. Die entsprechende IUCLID-Exportdatei i5z muss zusammen mit den Dokumenten zur Risiko-

bewertung (Doc II), dem »Listing of Endpoints« sowie weiteren Zusatzdokumenten elektronisch in das System R4BP3 (Register for Biocidal Products) hochgeladen werden. Damit gilt das Dossier als eingereicht. Mögliche Rückfragen und Nachforderungen werden durch die ECHA ebenfalls elektronisch über den bestehenden Benutzerzugang bearbeitet. Für einen reibungslosen Ablauf der Umstellung zur Biozid-Verordnung wurden bereits verschiedene Leitlinien auf der Internetseite der ECHA veröffentlicht.

Als Service erstellt das Fraunhofer ITEM die Dossiers im IUCLID-Format und lädt diese auch in das R4BP3-System hoch. Außerdem werden bei Bedarf Schulungen oder Workshops zum neuen IUCLID-Modul 5.5.1. speziell für Biozide angeboten.



KONTAKT

Dipl.-Ing. Ariane Zwintscher
(Gruppe Biozide, Ltg. Dr. Annette Bitsch)
Telefon +49 511 5350-312
ariane.zwintscher@item.fraunhofer.de

DETECTIVE in der Chemikalienbewertung

DETECTIVE steht für Detektion von Endpunkten und Biomarkern für Toxizität nach wiederholter Verabreichung mithilfe von In-Vitro-Systemen. Es ist eines von sieben Projekten innerhalb von SEURAT, einer von der Europäischen Kommission und »Cosmetics Europe« (vormals europäischer Verband der Kosmetikindustrie Colipa) ins Leben gerufenen Forschungsinitiative. Das Projekt startete im Jahr 2011 mit dem Ziel, In-vivo-Versuche zur systemischen Toxizität nach wiederholter Verabreichung durch andere Testmethoden zu ersetzen.

Die Bewertung von Daten zur Toxizität nach wiederholter Verabreichung ist eine Standardanforderung bei der Beurteilung der Sicherheit für den Menschen. Sie stützt sich vorwiegend auf Tierversuche, da Alternativmethoden bislang von den Behörden meist nicht akzeptiert werden. Das Projekt DETECTIVE zielt darauf ab, menschliche Biomarker für toxische Wirkungen auf die drei Zielorgane Herz, Leber und Niere zu entwickeln. Es wird erwartet, dass die Auswertung ergänzender funktionaler Tests sowie einer Reihe von »omik«-Analysen wie Transkriptomik, Proteomik und Metabolomik für ausgewählte Substanzen zudem Erkenntnisse über die mechanistischen Abläufe toxischer Wirkungen im Menschen liefern kann.



Das Fraunhofer ITEM unterstützt Auftraggeber bei der Zulassung von Bioziden nach der Biozid-Verordnung, die 2013 in Kraft getreten ist. Auch Schulungen oder Workshops bietet das Biozide-Team des Instituts an.

Fachleute der Abteilung Chemikalienbewertung am Fraunhofer ITEM beteiligen sich an der Beurteilung der Eignung und der Vorhersagekraft der ermittelten Biomarker für In-vivo-Toxizität zur Bewertung des Gesundheitsrisikos für den Menschen. Mit Hilfe der Fraunhofer-Datenbank RepDose (www.fraunhofer-repdose.de) werden sie In-vivo-Daten mit den im Projekt generierten In-vitro-Daten extrapolieren und vergleichen. Innerhalb der Forschungsinitiative SEURAT arbeiten sie außerdem in der Arbeitsgruppe »Risikobewertung« mit.



KONTAKT

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

Humanbiomonitoring: Ableitung von Beurteilungswerten für neue Stoffe

Im Auftrag des Umweltbundesamts hat das Fraunhofer ITEM Vorschläge für die Ableitung von Beurteilungswerten erarbeitet, um Stoffe zu bewerten, die im Rahmen des Humanbiomonitorings im Blut oder im Urin nachgewiesen wurden. Dafür überprüften die Fraunhofer-Wissenschaftler die toxikologischen Daten, vorliegende Grenz- und Richtwerte (z. B. TDI-Werte) und die Informationen zum Metabolismus beim Menschen oder bei Nagetieren.

Die Auswahl der Stoffe erfolgte im Rahmen des Kooperationsprojekts zwischen dem Bundesumweltministerium und dem Verband der Chemischen Industrie. Das Projekt startete im Jahr 2010 mit dem Ziel, den Kenntnisstand über Stoffe zu erweitern, die vom menschlichen Körper aufgenommen werden. Dabei geht es in erster Linie um solche Stoffe, denen die Bevölkerung höchstwahrscheinlich ausgesetzt ist und die für die Gesundheit eine wesentliche Bedeutung haben könnten, für die aber bisher keine geeigneten Methoden zum Nachweis in Körperflüssigkeiten vorliegen. Im Rahmen des Projekts sollen Methoden für 50 Stoffe entwickelt werden.

Wissenschaftler des Fraunhofer ITEM haben bisher die folgenden Stoffe bearbeitet: 1,2-Benzoldicarbonsäure-bis(2-Propylheptylester) (DPHP, CAS: 53306-54-0); 1,2-Cyclohexan-dicarbonsäure-diisononylester (DINCH, CAS: 166412-78-8); Mercaptobenzothiazol (MBT, CAS: 149-30-4); 4-Methylbenzylidenkampfer (4-MBC, CAS: 36861-47-9); Diphenylmethan-4,4'-diisocyanat (MDI, CAS: 101-68-8). Das Dossier zu DINCH wurde auf einer Sitzung der Kommission Humanbiomonitoring des Umweltbundesamts vorgestellt. In Kürze wird die Kommission einen HBM-I-Wert für diesen Stoff festlegen, bei dessen Unterschreitung nach aktuellem Erkenntnisstand nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung zu rechnen ist. Zurzeit wird am Fraunhofer ITEM das Dossier für Hexabromcyclododekan (HBCD, CAS: 25637-99-4) erstellt. Weitere Stoffe sind vom Umweltbundesamt angekündigt und das Fraunhofer ITEM wird sich an den Ausschreibungen beteiligen.



KONTAKT

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

UMWELT-, ARBEITS- UND VERBRAUCHERSCHUTZ

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

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

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

Schwerpunkte im Jahr 2013

Sprayprodukte werden zunehmend in der Lebensmittelindustrie, der Landwirtschaft, zur Oberflächenbehandlung, bei Lackierungen und auch in Verbraucherprodukten eingesetzt. Da bei Sprayprozessen auch lungengängige Aerosole freigesetzt werden können, die sich schädlich auf die Gesundheit des Menschen auswirken könnten, muss ihr gesundheitsgefährdendes Potenzial beurteilt werden. Hierfür ist zunächst die Charakterisierung der möglichen Exposition durch Sprayprodukte notwendig. Dies war einer der Schwerpunkte des Geschäftsfelds im Jahr 2013.

Fraunhofer ITEM charakterisiert Exposition durch Sprayprodukte

Beim Einsatz von Sprayprodukten besteht unabhängig von der eingesetzten Sprühtechnologie und den Produkteigenschaften immer das Risiko einer Freisetzung inhalierbarer Aerosole, die im Rahmen der Sicherheitsbewertung von Sprayprodukten zunehmend im Fokus steht. Daher sind Informationen über das Freisetzungspotenzial von Partikeln in den gesundheitsrelevanten Größenbereichen unter Anwendungsbedingungen zwingend notwendig. Sind experimentelle Untersuchungen durchzuführen, erfolgt hierfür in der Regel die Charakterisierung des frischen Tropfensprays, z. B. über Laserbeugungsspektrometrie. Den Hauptbestandteil der Tröpfchen stellen in der Regel jedoch



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

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

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

GESCHÄFTSFELDSPRECHER

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

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

nicht die nicht-flüchtigen Komponenten dar, sondern die Lösungsmittel und/oder Treibgase. Diese verdampfen meist innerhalb von wenigen Sekunden, sodass die Tröpfchen bis auf die nicht-flüchtigen Bestandteile schrumpfen. Der Anwender hält sich jedoch gewöhnlich deutlich länger als einige Sekunden in dem Bereich auf, in dem er das Spray ausgebracht hat, sodass die Exposition von der Konzentration des sogenannten gealterten Aerosols bestimmt wird.

Wissenschaftler am Fraunhofer ITEM haben für die Charakterisierung von gealterten Aerosolen eine Massenbilanzmethode etabliert. Mit dieser bestimmen sie für Sprayprodukte mit nicht-flüchtigen Komponenten den alveolengängigen (R_{alv}), den thoraxgängigen (R_{thor}) und den einatembaren (R_{inh}) Anteil des Tropfensprays. Hierfür wird eine definierte Menge, M , des

Produkts in ein umschlossenes Gehäuse (Volumen, V) gesprüht und gleichmäßig verteilt. Mittels zweier Aerosolmonitore werden direkt die Konzentrationen des gealterten, d. h. des expositionsrelevanten Aerosols in den drei Größenfraktionen, $c_{0,alv}$, $c_{0,thor}$ und $c_{0,inh}$, unmittelbar nach Ende des Sprühvorgangs gemessen (Typ Respicon, Fa. Hund, Wetzlar). Diese Monitore enthalten Streulichtaerosolphotometer, die bei jedem Versuch über eingebaute Partikelfilter gravimetrisch kalibriert werden. Die Messwerte der Monitore sind die Massenkonzentrationen der nicht-flüchtigen Komponenten in den Größenbereichen im Freisetzungsraum. Mittels dieser Konzentrationen, dem Sprayverbrauch M und dem Volumen V werden über

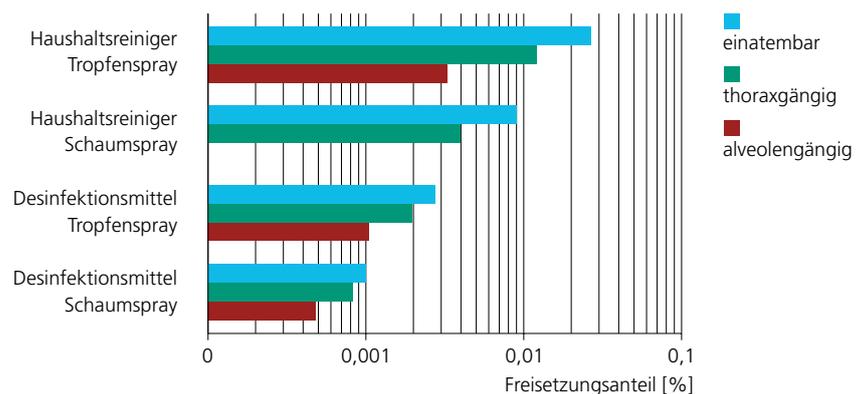
$$R_{alv} = \frac{m_{0,alv}}{M} = \frac{c_{0,alv}V}{M}; R_{thor} = \frac{m_{thor}}{M} = \frac{c_{0,thor}V}{M}; R_{inh} = \frac{m_{0,inh}}{M} = \frac{c_{0,inh}V}{M}$$

die Massenanteile im alveolengängigen, R_{alv} , im thoraxgängigen,

R_{thor} , und im einatembaren, R_{inh} , Größenbereich berechnet. Über das Produkt aus bekannter Ausbringrate des Sprayprodukts [Masse ausgebrachtes Sprayprodukt pro Sekunde] und der ermittelten Massenfreisetzunganteile R_{alv} , R_{thor} und R_{inh} ist weiterhin die Bestimmung der Aerosolfreisetzungsraten als Eingabeparameter für Berechnungen der Konzentration in der Luft über Expositionsmodelle möglich. Die drei Größenbereiche entsprechen den drei nach internationalen Standards (Europäischer Standard EN 481 und ACGIH-Standard) gesundheitsrelevanten Größenfraktionen für luftgetragene Partikel, sodass die Anteile für eine Sicherheitsbewertung von Sprayprodukten ausreichend sind.

Das Massenbilanzverfahren ermöglicht somit eine realitätsnahe Bewertung des Expositionsrisikos für Sprays mit nicht-flüchtigen Komponenten, da der Alterungsvorgang sowie das tatsächliche Anwendungsszenario, z. B. Oberflächenbehandlung, berücksichtigt werden. Mittels unterschiedlichster Modellräume (von 0,1 bis 41 m³) haben wir am Fraunhofer ITEM diese Methode bereits für eine breite Palette an Sprayanwendungen erfolgreich eingesetzt, angefangen von Kosmetiksprays und Imprägniersprays bis hin zur großflächigen Ausbringung von Lacken, Bioziden und oberflächenaktiven Substanzen im Bauenschutz. Weiterhin können wir mit diesem Verfahren, insbesondere auch über die direkte chemische Untersuchung des abgeschiedenen Aerosols in den drei Größenfraktionen auf den internen Filtern der Respicon-Aerosolmonitore, die Effi-

Abb. 1: Schaumsprays setzen weniger einatembare (blau), thoraxgängige (grün) und alveolengängige (rot) Anteile frei als Tropfensprays (herkömmliche Versprühung). Zum Vergleich sind hier die Freisetzungsteile für die Tropfenversprühung und die Verschäumung eines Haushaltsreinigers (Pumpspray) und eines Desinfektionsmittels mit nicht-flüchtigen bioziden Wirkstoffen (kontinuierliche Versprühung mit Drucksprüngerät) dargestellt.



Sicherheitsbewertung von Sprayprodukten

Für die Zulassung von Biozid-Produkten (BPR, Verordnung (EU) Nr. 528/2012) und Pflanzenschutzmitteln (Verordnung (EU) Nr. 1107/2009) sowie die Bewertung von Chemikalien nach der REACH-Verordnung ((EG) Nr. 1907/2006) und der Kosmetik-Verordnung ((EG) Nr. 1223/2009) fordert der Gesetzgeber eine Expositionsabschätzung für den Arbeitnehmer, den Verbraucher und die Umwelt und ggf. die Identifikation geeigneter Risikominderungsmaßnahmen. Werden

zientz risikomindernder Maßnahmen bewerten, z. B. durch die Verschäumung der Produkte anstelle der Tropfenversprühung. Unsere Kunden unterstützen wir zudem bei der Verbesserung von Produkten, beispielsweise indem wir sie bei der Auswahl geeigneter Sprühtechnologien und der Formulierungen beraten.

In diesem Zusammenhang haben Wissenschaftler am Fraunhofer ITEM im Auftrag der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin im Rahmen einer Recherche erste vergleichende Untersuchungen zur inhalativen Exposition bei der Schaumversprühung einer wässrigen Biozidlösung gegenüber der konventionellen Tropfenversprühung unter typischen Anwen-



die Produkte versprüht, besteht unabhängig von der eingesetzten Sprühtechnologie und den Produkteigenschaften immer die Möglichkeit einer Freisetzung inhalierbarer Aerosole. Diese Problematik steht im Rahmen der Sicherheitsbewertung von Sprayprodukten zunehmend im Fokus. So

wird beispielsweise in einer Ergänzungsrichtlinie (2008/47/EG) der Europäischen Richtlinie über Aerosolpackungen (Aerosol Dispenser Directive 75/324/EWG) erstmals der Produktverantwortliche explizit verpflichtet, eine Gefahrenanalyse durchzuführen, die erfasst, welche Gefährdung unter normalen oder vernünftigerweise vorhersehbaren Verwendungsbedingungen mit dem Einatmen des Sprühnebels verbunden ist. Die im nebenstehenden Text beschriebene, am Fraunhofer ITEM neu etablierte Massenbilanzmethode ermöglicht eine realitätsnahe Bewertung des Expositionsrisikos für Sprays und stellt somit einen wichtigen Schritt zur Bewertung der Risiken bei der Verwendung dieser Produkte dar.

dungsbedingungen durchgeführt. Bei der Verschäumung mit niedrigen Drücken (3 bar) zeigte sich eine Reduktion der Aerosolfreisetzung um einen Faktor von drei (siehe Abb. 1). Mittels der Massenbilanzmethode konnten wir zeigen, dass die Verschäumung potenziell kritischer Substanzen eine geeignete Maßnahme der Risikominderung bezüglich inhalativer Exposition darstellt, jedoch eine Aerosolbildung nicht ausgeschlossen werden kann.

Die Massenbilanzmethode, die unter Berücksichtigung chemischer und physikalischer Eigenschaften der Sprayformulierung eine Expositionsermittlung erlaubt, stellt einen wichtigen Schritt zur Bewertung von Risiken bei der beruflichen Verwendung

von Sprayprodukten im Rahmen des Biozidverfahrens (Biozid-Verordnung BPD/R), sowie allgemein bei der Verwendung von Sprays im professionellen und im Verbraucherbereich dar.



KONTAKT SCHWERPUNKTE

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



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

Ausstattungs-Highlights

- State-of-the-Art-Analytik: LC-NMR, LC-MS, ICP-MS (Non-Target-Analytik, Rückstands- und Spurenanalytik, Bioverfügbarkeit)
- Aerosolmesstechnik, Verfahren zur Aerosolherzeugung (Zerstäubungstechnik, Trockendispersierung)
- Rasterelektronenmikroskop mit energiedispersivem Röntgenanalyse-System zur Elementaranalyse
- Spray-Analyzer
- Batterie-Teststand zur Störfallsimulation und Quantifizierung der Energiefreisetzung und der Gas- und Partikelemissionen
- Modellräume zur Expositionscharakterisierung (individuelle Ausstattung, 0,1-41 m³)

PROJEKTE

Aufwirbelung radioaktiver Stoffe untersucht

Eine fundierte Gefährdungsanalyse im Rahmen der sogenannten nuklearspezifischen Gefahrenabwehr erfordert belastbare Erkenntnisse bezüglich der Gefahr der Aufwirbelung, also der Resuspension von radioaktiven Stoffen, die sich z. B. infolge eines Unfalls in einer kerntechnischen Anlage oder nach dem Einsatz von radiologischen Waffen, auch »schmutzige Bomben« genannt, auf (urbanen) Oberflächen niedergeschlagen haben. Für den Einsatz der Ersthelfer sind der Eigenschutz vor gefährlicher Strahlung und die Vermeidung einer Kontaminationsverschleppung zu beachten. Wieder aufgewirbelte radioaktive Stoffe können wesentlich zur inhalativen, inkorporierten Strahlenbelastung der Einsatz- und Notfallkräfte beitragen. In Modellexperimenten haben Forscher des Fraunhofer ITEM Windresuspensionsraten für lungengängige Partikel und deren Zeitabhängigkeit für repräsentativ kontaminierte Oberflächen

unter realitätsnahen Bedingungen und unter Berücksichtigung unterschiedlicher Wetterbedingungen und Gegenmaßnahmen (Fixierung) gemessen. Darüber hinaus haben sie Daten erhoben für eine nachvollziehbare, realitätsnahe Modellierung der Einflüsse einer Partikelfreisetzung, wie sie durch geschädigte Personen oder die Einsatzkräfte selbst durch Gehbewegungen sowie durch sich bewegende Fahrzeuge hervorgerufen werden. Aus den experimentellen und analytischen Untersuchungen sind Empfehlungen für einfache Schutz- und Verhaltensmaßnahmen für das Einsatzpersonal abgeleitet worden, die eine deutliche Verminderung von Resuspensionsprozessen und damit einer Strahlenbelastung durch Inhalation bewirken sowie eine Verschleppung der Kontamination reduzieren.



KONTAKT

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

Sammlung semiflüchtiger Substanzen am Arbeitsplatz

Semiflüchtige Arbeitsstoffe, wie z. B. Ölnebel und Bitumendämpfe, sind Zweiphasengemische aus Tröpfchen und gasförmigen Verbindungen. Aus toxikologischer Sicht sollten die Konzentrationen der beiden Phasen getrennt voneinander erfasst werden können. Konventionelle Verfahren, bestehend aus in Reihe angeordnetem filtrierendem Abscheider für die Tröpfchen und einer Absorptionsstrecke für die Gasphase, sind hierfür wegen des möglichen Übergangs von Material vom Filter auf die Absorptionsstrecke nur bedingt geeignet. Wissenschaftler am Fraunhofer ITEM haben deshalb ein alternatives

Verfahren untersucht, in dem an Stelle einer sequenziellen Erfassung der beiden Phasen eine parallele Anreicherung der Gas- und Partikelphase unter Verwendung eines sogenannten Virtualimpaktors erfolgt. Zwei unterschiedliche technische Ausführungsformen zeigten in Labortests mit verschiedenen Dieselölnebeln nahezu identische Ergebnisse. Hervorzuheben ist die verfälschungsfreie Sammlung der Öltröpfchen und ihrer Dampfphase unabhängig von den äußeren Bedingungen und der Dauer der Probenahme.



KONTAKT

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

Dass sich Einsatz- und Notfallkräfte vor radioaktiven Kontaminationen schützen müssen, versteht sich. Während des Einsatzes können sie jedoch radioaktive Stoffe wieder aufwirbeln und Wind kann diese weiter verschleppen. Um die Wiederaufwirbelung und damit eine inhalative Strahlenbelastung zu vermeiden, haben Fraunhofer-Wissenschaftler aus experimentellen und analytischen Untersuchungen Empfehlungen für einfache Schutz- und Verhaltensmaßnahmen für das Einsatzpersonal abgeleitet.



Isoliert perfundierte Rattenlunge als Screening-Tool für oberflächenaktive Substanzen

Die isoliert perfundierte Rattenlunge (IPRL) ist gut geeignet als Screening-Test für Substanzen, die eine akute Toxizität nach Inhalation zeigen. Dies haben Wissenschaftler am Fraunhofer ITEM in einer Studie im Auftrag des Bundesinstituts für Risikobewertung und des Industrieverbands für Körperpflege- und Waschmittel e. V. gezeigt. Unter anderem untersuchten sie die potenzielle Lungentoxizität von Imprägniersprayformulierungen an je zwei männlichen und zwei weiblichen IPRLs. Sie werteten Änderungen in den Atemparametern Atemzugvolumen, Compliance und Resistance sowie eine Ödem- oder Atelektasenentstehung aus und normierten sie auf die inhalierte Dosis. Die Ergebnisse der IPRLs verglichen sie mit vorliegenden In-vivo-Testergebnissen. Formulierungen ohne akut schädigende Effekte auf die IPRL zeigten auch keine Anzeichen einer aku-

ten Lungentoxizität in vivo; wohingegen Substanzen, die in der IPRL schädliche Auswirkungen wie verminderte Lungen-Compliance und Atelektasen erkennen ließen, ebenfalls in In-vivo-Tests zu Veränderungen der Atemparameter bis hin zu Mortalitäten führten. Für eine zukünftige Beurteilung von oberflächenaktiven Substanzen empfiehlt sich daher vor der Durchführung eines In-vivo-Inhalationstests dieser Screening-Test. Formulierungen ohne akute schädliche Auswirkungen auf die IPRL müssen für eine vollständige Risikobewertung weiter in vivo untersucht werden. Allerdings werden Stoffe mit starken Reaktionen in der IPRL mit hoher Wahrscheinlichkeit ebenfalls in vivo Lungenschäden verursachen. Deshalb wird die Prüfung dieser Formulierungen am lebenden Tier nicht empfohlen.



KONTAKT

Dr. Monika Fischer
Telefon +49 511 5350-409
monika.fischer@item.fraunhofer.de

Neues TTC-Konzept: Ableitung von Grenzwerten nach inhalativer Exposition

Das TTC-Konzept (Threshold of Toxicological Concern) leitet Grenzwerte ab, unterhalb derer bei lebenslanger Exposition kein Gesundheitsrisiko für den Menschen erwartet wird. Diese Grenzwerte basieren auf oralen In-vivo-Studien. Neben der oralen Exposition kommt es jedoch am Arbeitsplatz und in Innenräumen häufig zu einer inhalativen Aufnahme von Chemikalien. Ziel des CEFIC-Projekts LRI-B8 war es, ein integratives Konzept zur Ableitung von Inhalationsgrenzwerten für toxische und gering toxische Substanzklassen zu entwickeln. Es wurde in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Schüürmann (UFZ, Leipzig) durchgeführt. Dafür wurden 296 Chemikalien mit subakuten bis chronischen Studien zu inhalativer Exposition aus der Fraunhofer-Datenbank RepDose (www.fraunhofer-repdose.de) analysiert. Verbindungen mit einer lokalen toxischen Wirkung zeigten im Mittel eine

höhere Toxizität als Substanzen mit systemischen Effekten. Zur Gruppierung wurde ein integrativer Ansatz entwickelt. Basierend auf struktureller Ähnlichkeit wurden zunächst etwa 20 Strukturmerkmale identifiziert, spezifisch für geringe oder hohe Toxizität. Die strukturellen und toxikologischen Grenzen wurden weiter durch Analysen der Absorption, des Wirkmechanismus, des Metabolismus und des beobachteten toxikologischen Profils in den in In-vivo-Studien spezifiziert. Daraus ergaben sich 28 Gruppen, davon 9 gering (L) und 19 toxisch (T). Verglichen mit den Cramer-Klassen unterscheiden die T- und L-Gruppen besser zwischen Substanzen mit geringer und hoher Toxizität. Etwa 20 Prozent der Verbindungen konnten bisher nicht eingeordnet werden.



KONTAKT

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

HERSTELLUNG VON BIOPHARMAKA FÜR DIE KLINISCHE FORSCHUNG

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

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

Schwerpunkte im Jahr 2013

Im Jahr 2013 war das Schwerpunktthema des Geschäftsfelds »Herstellung von Biopharmaka für die klinische Forschung« die Inbetriebnahme der Abfüllanlage. Damit wurde die Kette von der präklinischen Entwicklung bis zur klinischen Produktentwicklung vervollständigt. Kunden aus öffentlichen Forschungseinrichtungen und auch aus der Industrie kann somit die Abfüllung von Prüfartzeimitteln für klinische Studien angeboten werden. Details zu der neuen Anlage finden Sie im Folgenden dargestellt.

Abfüllung nach Maß: Neue Abfüllanlage für klinische Prüfartzeimittel

Die Pharmazeutische Biotechnologie des Fraunhofer ITEM verfügt seit Januar 1997 über eine Herstellungserlaubnis gemäß § 13 des Arzneimittelgesetzes (AMG) für biopharmazeutische Wirkstoffe, die im April 2010 um die Herstellung großvolumiger, steriler Fertigarzneiformen (Beutel) erweitert wurde. Ein neuer Reinraum der Klasse B ermöglicht jetzt auch die maschinelle sterile Abfüllung von kleinvolumigen Prüfartzeimitteln in Vials und Ampullen in kleinen Chargengrößen von 3000 bis unter 1000 Stück. In einem Restricted-Access-Barrier-System (RABS) in einem Klasse-B-Reinraum werden insbesondere Prüfmuster für die klinischen Prüfphasen I und II steril



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

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

GESCHÄFTSFELDSPRECHER

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

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

abgefüllt. Verantwortlich für die Sterilabfüllung sind Dr. Jens Paulsen und Dr. Luma Baydoun.

Leistungsportfolio erweitert

»Bislang endete die Dienstleistungskette in Braunschweig mit der Wirkstoff-Herstellung, sodass wir für unsere Kunden einen Partner finden mussten, der den letzten Schritt, die Formulierung und Abfüllung, übernimmt. Dabei mussten wir die Erfahrung machen, dass sich dieser Schritt häufig als der eigentlich limitierende erwies«, sagt Dr. Holger Ziehr, Bereichsleiter der Pharmazeutischen Biotechnologie. Die Gründe dafür lagen zum einen in den nur kleinen benötigten Stückzahlen klinischer Prüfmuster. Oftmals war aber auch die Exotik der Wirkkomponente ein Problem, mit dem sich viele Lohnabfüller nicht gerne ausein-

andersetzen. »Dies hat uns dazu veranlasst, über eine Ausweitung unseres Leistungsportfolios nachzudenken, um unseren Kunden aus Pharma- und Biotech-Unternehmen oder aus akademischen Einrichtungen den Weg bis hin zum freigegebenen Prüfmuster anbieten zu können«, erklärt Ziehr weiter.

Auch bei kleinsten Chargen noch wirtschaftlich

Die neue Anlage wurde gemeinsam mit Bosch Packaging Technology entwickelt. Dazu wurden im Vorfeld besondere Anforderungen an das System gestellt: »Wir brauchten eine Lösung, die mehrere Primärpackmittel erlaubt und auch bei kleinsten Chargen noch wirtschaftlich ist. Die Idee war eine Kombinationsanlage, die sowohl Vials als auch Ampullen platzsparend, effizient und unter strikter Einhaltung von Annex 1

Aseptik-Anforderungen des AMG und gleichzeitig S2-Anforderungen der Gentechniksicherheitsverordnung (GenTSV) abfüllt und verschließt«, fasst Ziehr die Anforderungen zusammen. Zur Verarbeitung von Wirkstoffen wie Viren, Bakteriophagen und vor allem toxischen biologischen Agenzien bzw. zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen war weiterhin die Möglichkeit zur Begasung des Raums und der Anlage mit Wasserstoffperoxid gefordert. Dies setzt wiederum eine robuste Anlage voraus.

Der Herstellungsprozess beginnt mit der Einschleusung mehrfach verpackter, vorsterilisierter Ready-To-Fill-Packmittel in den Reinraumbereich der Klasse B. Von dort gelangen sie über eine Einschubklappe in die Anlage (Reinraumklasse A), wo das Personal diese manuell über Handschuh-Eingriffe von ihrer Umverpackung befreit und auf einen Schrägeinlauf gibt. Eine Vereinzlungsschnecke führt die Gefäße einem getaktet umlaufenden Sternrad zu, das wiederum die zu befüllenden Flaschen durch die einzelnen Verarbeitungsstationen (ggf. Öffnen, Begasen, Befüllen, Verschließen einschließlich Verbördelung) transportiert. Zur Vermeidung eines zu hohen Totvolumens und damit verbundenem unnötigen Produktverlust arbeitet die Anlage am Fraunhofer ITEM einstellig, d. h. mit nur einer Füllnadel. Integrierte Sensoren kontrollieren den gesamten Verarbeitungsprozess – ungenügend verarbeitete Gefäße werden über einen Schlechtauslauf ausgeschoben.

Projekte starten im Sommer 2014

Von Ende 2013 bis Januar 2014 erfolgten drei Mediafills als Abschluss der Sterilprozessvalidierung und Anlagenqualifizierung. »Nach der Erteilung der Herstellungserlaubnis für die Sterilabfüllung werden wir die ersten Projekte im Sommer 2014 starten«, sagt Ziehr. Für interessierte Besucher gibt es die Möglichkeit, die Anlage über einen eigens dafür geschaffenen Gang zu besichtigen und in einem Schulungsvideo Einblicke in die Prozessdetails zu bekommen.



KONTAKT SCHWERPUNKTE

Dr. Jens Paulsen
Telefon +49 531 6181-6400
jens.paulsen@item.fraunhofer.de

Ausstattungs-Highlights

Abfüllanlage ARF 1010 (Fa. Bosch)

- halbautomatische Abfüllmaschine für Ampullen und Vials
- aktives, offenes Restricted-Access-Barrier-System (RABS), mit eigener Lüftungsanlage mit HEPA-Filtern im Deckenbereich
- Innenraum Reinheitsklasse A, Umgebung Raum der Reinheitsklasse B
- integrierter Partikelsensor für Online-Monitoring von Partikeln Größe $\geq 0,5$ und $\geq 5 \mu\text{m}$
- schneller Umbau von Vial- zu Ampullenabfüllung
- Schutzbegasung der Vials oder Ampullen mit Stickstoff
- Dekontamination mit H_2O_2
- Füllgenauigkeit: 1 % bei 5 ml, 2 % bei 2 ml Füllvolumen

Vial-Abfüllung

2-50 ml; 2160 Vials pro Sekunde (10-ml-Vials)

Ampullen-Abfüllung

1-30 ml; 3600 Ampullen pro Stunde (2-ml-Ampullen); offene Ampullen oder Aufbrennampullen

Chargengröße

500-10 000 Vials bzw. 500-15 000 Ampullen

PROJEKTE

Maßgeschneiderte Proteinexpression im Baukastenprinzip

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

setzt. Dabei steht eine umfangreiche Mutantenkollektion zur Verfügung, die es erlaubt, verschiedene Eigenschaften des Pilzes zu kombinieren. Durch diese Stammsammlung, die Deletionen für die Mehrzahl der nicht-essenziellen Gene beinhaltet, kann der Zielstamm relativ einfach mittels Kreuzungen nach dem Baukastenprinzip hinsichtlich individueller Eigenschaften zusammengestellt werden. »An diesem Projekt ist besonders interessant, dass wir unsere langjährige Expertise im Bereich der Grundlagenforschung zusammen mit den Kollegen am Fraunhofer ITEM in Richtung Anwendung bringen können«, sagt Prof. Fleißner.



KONTAKT

David Havlik
Telefon +49 531 6181-6202
david.havlik@item.fraunhofer.de

Auf der Suche nach dem Hot-Spot: RMCE-basierte stabile Transgenexpression

Eine hohe und stabile Transgenexpression bei der Produktion glykosylierter Biopharmazeutika ist Voraussetzung für die Wirtschaftlichkeit von Herstellungsprozessen. Konventionelle Methoden zur Erzeugung von Produktionszelllinien basieren auf der zufälligen Integration des Expressionsvektors in das CHO-Genom. Der nachfolgende Selektionsprozess zur Identifizierung eines CHO-Klons mit hoher sowie stabiler Proteinexpression aus dem heterogenen Transfektionszellpool ist sehr zeit- und arbeitsaufwendig. Eine alternative Strategie zur Zelllinienentwicklung ist die gezielte Integration eines Transgens in einen genau identifizierten und charakterisierten, gleichzeitig transkriptionell aktiven und austauschbaren genomischen Locus, den Hot-Spot. Dieses verwirklichen die Forscher am Fraunhofer ITEM über einen Rekombinase-vermittelten Kassettenaustausch (RMCE). Die bisher über diese Methode erzeugten Einzelklone wiesen eine konforme Expression des Zielgens auf und produ-

zierten dieses stabil über drei Monate ohne Einsatz von Antibiotika. Die spezifische Produktivität lag im Mittel bei 0,3 bzw. 0,003 Pikogramm je Zelle und Tag für die Expression von murinem IgG-2 bzw. humanem gewebespezifischem Plasminogenaktivator. Somit führt die Expression verschiedener Proteine an einem identischen Locus offenbar nicht zu einer vergleichbaren Produktivität. Im weiteren Projektverlauf erfolgt eine Fed-Batch-basierte Prozessentwicklung für Klone, die mittels RMCE sowie mit konventionellen Verfahren generiert wurden. Dabei soll überprüft werden, ob die RMCE-Klone unter optimierten gleichen Kultivierungsbedingungen eine ebenso homogene Leistungsfähigkeit im Hinblick auf die maximale Zelldichte, den Titer sowie den Metabolismus aufweisen und auch hinsichtlich ihrer Glykosylierungsstrukturen ähnlich sind.



KONTAKT

Elisabeth Bludau
Telefon +49 531 6181-6340
elisabeth.bludau@item.fraunhofer.de

Für die biotechnologische Herstellung von Wirkstoffen ist eine rückverfolgbare, robuste und stabile Zellbank das A und O. GMP-Standards einer Herstellungserlaubnis gem. § 13 AMG gelten für die am Fraunhofer ITEM in Braunschweig hergestellten Master- und Working-Zellbanken von mikrobiellen Stämmen und Säugerzellen bis zur Sicherheitsstufe 2 bereits seit über 15 Jahren.



Fraunhofer ITEM unterstützt bei GMP-gerechter Herstellung von Zellbanken

Seit Februar 2013 wird im Annex 2 des EU-GMP-Leitfadens bereits für die Herstellung von Zellbanken eine arzneimittelrechtliche Herstellungserlaubnis gefordert. Der sich dahinter verbergende Arbeitsstandard wird für rekombinante Expressionssysteme wie z. B. *E. coli* und CHO-Zellen schon seit Jahren umgesetzt. Relativ neu ist er jedoch für Unternehmen, die mit nicht-rekombinanten Organismen arbeiten. Die pharmazeutischen Biotechnologen in Braunschweig haben mit einem umfangreichen Projekt begonnen, bei dem die Entwicklung von Bakterien-, Hefe- und sogar Pilzzellbanken im Fokus steht. Der Projektpartner SANUM-Kehlbeck GmbH & Co. KG, der homöopathische Präparate aus diesen Organismen herstellt, möchte die bisherige Bezugsquelle der Zellen auf eigene GMP-Zellbanken umstellen. Da es sich bei den Bakterien, Hefen und Pilzen um teilweise außergewöhnliche Mikroorganismen

handelt, steht für die Wissenschaftler zunächst eine umfangreiche Machbarkeitsstudie an. So wird zunächst experimentell ermittelt, wie die Zellbanken GMP-gerecht angelegt werden können. Das Konzept sieht weiterhin vor, dass die in der Machbarkeitsstudie generierten Laborzellbanken vom Projektpartner auf ihre Eignung hin getestet werden, bevor die eigentliche Herstellung der GMP-Zellbanken erfolgt. Ziel ist es, dem pharmazeutischen Unternehmen GMP-Zellbanken zur Verfügung zu stellen, die den Ansprüchen einer modernen Arzneimittelfertigung bei gleichzeitig sinnvoller Anwendung der Regularien genügen. Beratend wird das Projekt vom Leibniz-Institut DSMZ – Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH begleitet.



KONTAKT

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

Hautnah dabei: GMP-Herstellung eines hochtoxischen Wirkstoffs in *E. coli*

Die Biotechnologen des Fraunhofer ITEM in Braunschweig arbeiten zurzeit an der Implementierung eines vom Industriepartner vorentwickelten Prozesses zur Herstellung eines hochwirksamen Proteintoxins in *E. coli*. Das Besondere an diesem Projekt ist, dass der Partner sowohl seine eigene Anlage als auch eigene Mitarbeiter mitbringt, die gemeinsam mit dem Fraunhofer-Team daran arbeiten, den Prozess aus der Entwicklung in die GMP-Produktion zu transferieren. Der entscheidende Vorteil für den Projektpartner besteht darin, dass seine Mitarbeiter von der Installation der Anlage bis zur finalen GMP-Herstellung des klinischen Prüfmaterials hautnah dabei sein können und dabei auf das umfangreiche Expertenwissen der Braunschweiger Biotechnologen zurückgreifen können.

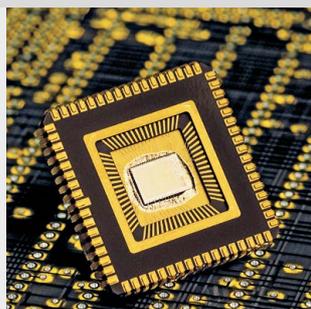
Nach der Herstellung des Klinikmaterials erfolgt der Transfer von Prozess und Anlage zum Projektpartner, bei dem dann nach Zulassung die Produktion erfolgt. »Wir lernen bereits jetzt die Anlage und den Prozess kennen und sind bei jedem Schritt dabei. So können wir den Prozess später ohne Versatz an unserem Produktionsstandort installieren und mit der Herstellung beginnen«, erklärt die wissenschaftliche Expertin des Projektpartners.



KONTAKT

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

FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT



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

Die Fraunhofer-Gesellschaft betreibt in Deutschland derzeit 67 Institute und Forschungseinrichtungen. Rund 23 000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, überwiegend mit natur- oder ingenieurwissenschaftlicher Ausbildung, erarbeiten das jährliche Forschungsvolumen von 2 Milliarden Euro. Davon fallen rund 1,7 Milliarden Euro auf den Leistungsbereich Vertragsforschung. Über 70 Prozent dieses Leistungsbereichs erwirtschaftet die Fraunhofer-Gesellschaft mit Aufträgen aus der Industrie und mit öffentlich finanzierten Forschungsprojekten. Knapp 30 Prozent werden von Bund und Ländern als Grundfinanzierung beigesteuert, damit die Institute Problemlösungen entwickeln können, die erst in fünf oder zehn Jahren für Wirtschaft und Gesellschaft aktuell werden.

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

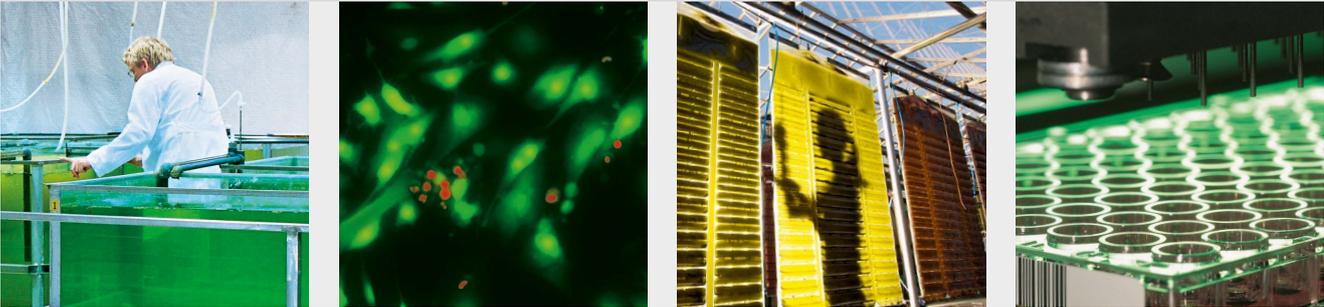
Mit ihrer klaren Ausrichtung auf die angewandte Forschung und ihrer Fokussierung auf zukunftsrelevante Schlüsseltechnologien spielt die Fraunhofer-Gesellschaft eine zentrale Rolle im Innovationsprozess Deutschlands und Europas. Die Wirkung der angewandten Forschung geht über den direkten Nutzen für die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

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

Namensgeber der als gemeinnützig anerkannten Fraunhofer-Gesellschaft ist der Münchner Gelehrte Joseph von Fraunhofer (1787–1826). Er war als Forscher, Erfinder und Unternehmer gleichermaßen erfolgreich.

www.fraunhofer.de

FRAUNHOFER-VERBUND LIFE SCIENCES



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

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

Die Forschung im Fraunhofer-Verbund Life Sciences ist durch Anwendungsnähe zur Industrie gekennzeichnet, um bedarfsorientierte Lösungen zu entwickeln. Immer im Blick stehen

dabei die Aspekte Wirtschaftlichkeit und Nachhaltigkeit. Zudem forschen die Institute auch an den Grundlagen, um so die Basis für zukünftige Anwendungen in der Industrie zu schaffen. Die Geschäftsfelder des Verbunds umfassen die medizinische Translationsforschung und Biomedizintechnik, regenerative Medizin, gesunde Lebensmittel, Biotechnologie für die industrielle Nutzung sowie die Forschung für Sicherheit bei Prozessen, Chemikalien und Pflanzenschutzmitteln. Es werden Wege aufgezeigt, Gesundheit und Umwelt in einer industrialisierten Welt zu erhalten und Möglichkeiten entwickelt, Krankheiten im Rahmen einer stärker personalisierten Medizin zu diagnostizieren und zu therapieren sowie die Umwelt zu sanieren.

KONTAKT

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

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

www.lifesciences.fraunhofer.de

NAMEN, DATEN, EREIGNISSE

Publikationen

- Abraham, K.; Appel, K.; Berger-Preiß, E.; Apel, E.; Gerling, S.; Mielke, H.; Creutzenberg, O.; Lampen, A.
Relative oral bioavailability of 3-MCPD from 3-MCPD fatty acid esters in rats.
In: Archives of Toxicology 87 (2013), Nr. 4, S. 649-659.
doi: 10.1007/s00204-012-0970-8
- Albrecht, M.; Preston-Hurlburt, P.; Hoymann, H.-G.; Dittrich, A.
Minor role of neutrophils in Th17 mediated airway collateral priming towards new antigens.
In: Allergo Journal 22 (2013), Nr. 6, S. 420, Abstract P 60.
- Appel, K. E.; Abraham, K.; Berger-Preiss, E.; Hansen, T.; Apel, E.; Schuchardt, S.; Vogt, C.; Bakhiya, N.; Creutzenberg, O.; Lampen, A.
Relative oral bioavailability of glycidol from glycidyl fatty acid esters in rats.
In: Archives of Toxicology 87 (2013), Nr. 9, S. 1649-1659.
doi: 10.1007/s00204-013-1061-1
- Batke, M.; Aldenberg, T.; Escher, S.; Mangelsdorf, I.
Relevance of non-guideline studies for risk assessment: the coverage model based on most frequent targets in repeated dose toxicity studies.
In: Toxicology Letters 218 (2013), Nr. 3, S. 293-298.
doi: 10.1016/j.toxlet.2012.09.002
- Batke, M.; Gundert-Remy, U.; Helma, C.; Kramer, S.; Kleppe-Nordqvist, S.; Maunz, A.; Partosch, F.; Seeland, M.; Bitsch, A.
New strategies for the generation of chemical categories under REACH.
In: Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 386 (2013), Suppl. 1, S6, Abstract 016.
- Berger-Preiß, E.; Gerling, S.
Pyrethrum and pyrethroid metabolites (after solid phase extraction) in urine [Biomonitoring Methods, 2013].
In: DFG/Commission for the investigation of health hazards of chemical compounds in the work area: The MAK-collection for occupational health and safety. Part 4, Biomonitoring methods: Vol. 13. Weinheim: Wiley-VCH, 2013, S. 179-214.
doi: 10.1002/3527600418.bi800334e0013b
- Berger-Preiß, E.; Gerling, S.; Kock, H.; Koch, W.
Indoor biocide concentrations after application of biocidal aerosol sprays.
In: ISEE – International Society for Environmental Epidemiology: Environment and Health – Bridging South, North, East and West: Conference of ISEE, ISES and ISIAQ, 2013, Abstract 3905.
- Buist, H.; Aldenberg, T.; Batke, M.; Escher, S.; Klein, E. R.; Kühne, R.; Marquart, H.; Pauné, E.; Rorije, E.; Schüürmann, G.; Kroese, D.
The OSIRIS weight of evidence approach: ITS mutagenicity and ITS carcinogenicity. 26. Jan 2013 [Online-Veröffentlichung vor Druck].
In: Regulatory Toxicology and Pharmacology 67 (2013), Nr. 2, S. 170-181.
doi: 10.1016/j.yrtph.2013.01.002
- Buschmann, J.
The OECD guidelines for the testing of chemicals and pesticides.
In: Barrow, Paul C. (Hrsg.): Teratogenicity Testing. Methods and Protocols (Methods in molecular biology 947). New York/NY: Springer, 2013, S. 37-56.
doi: 10.1007/978-1-62703-131-8_4
- Buschmann, J.; Chahoud, I.; Kellner, R.; Solecki, R.
The DevTox project: a comprehensive source of information on developmental abnormalities.
In: The Toxicologist 52 (2013), Nr. 1, S. 219, Abstract PS 1027.
- Buschmann, J.; Fuhst, R.; Tillmann, T.; Ernst, H.; Kolling, A.; Pohlmann, G.; Preiß, A.; Berger-Preiß, E.; Hansen, T.; Kellner, R.; Rusch, G. M.
Unexpected brain lesions in lactating Sprague-Dawley rats in a two-generation inhalation reproductive toxicity study with pentafluoropropane (HFC-245fa).
In: Experimental and Toxicologic Pathology 65 (2013), Nr. 6, S. 875-882.
doi: 10.1016/j.etp.2012.12.006
- Creutzenberg, O.; Kock, H.; Schaudien, D.
Biokinetics of nanoscaled europium oxide particles following an acute inhalation in rats.
In: The Toxicologist 52 (2013), Nr. 1, S. 507, Abstract PS 2374.
- Curths, C.; Becker, T.; Kaup, F. J.; Schlumbohm, C.; Sewald, K.; Hohlfeld, J. M.; Dunker, S.; Braun, A.; Knauf, S.
Ein translationales Tiermodell für das allergische Asthma des Menschen im Weißbüschelaffen (*Callithrix jacchus*).
In: Pneumologie 67 (2013), Nr. 6, A11.
doi: 10.1055/s-0033-1343971
- Curths, C.; Braun, A.; Knauf, S.
Ein translationales Tiermodell für das allergische Asthma des Menschen im Weißbüschelaffen (*Callithrix jacchus*).
In: Allergo Journal 22 (2013), Nr. 1, S. 64, V46.

- Curths, C.; Wichmann, J.; Becker, T.; Kaup, F.-J.; Hohlfeld, J. M.; Sewald, K.; Windt, H.; Dunker, S.; Braun, A.; Knauf, S.
A translational non-human primate model for human asthma in the common marmoset (*Callithrix jacchus*).
In: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 187 (2013), Suppl., A2687.
- Curths, C.; Wichmann, J.; Dunker, S.; Windt, H.; Hoymann, H.-G.; Lauenstein, H. D.; Hohlfeld, J. M.; Becker, T.; Kaup, F.-J.; Braun, A.; Knauf, S.
Airway hyper-responsiveness in lipopolysaccharide-challenged common marmosets (*Callithrix jacchus*). 23. Jul 2013 [Online-Veröffentlichung vor Druck].
In: Clinical Science 126 (2014), Nr. 2, S. 155-162.
doi: 10.1042/CS20130101
- Dasenbrock, C.; Tillmann, T.; Oertel, A.; Brockmeyer, H.; Murbach, M.; Capstick, M.; Kuster, N.; Ziemann, C.
No direct genotoxic potential of different radiofrequency electromagnetic fields in MRC-5 cells and B6C3F1 mice.
In: The Toxicologist 52 (2013), Nr. 1, S. 319, Abstract PS 1490.
- Dutow, P.; Lingner, S.; Laudeley, R.; Glage, S.; Hoymann, H.-G.; Dittrich, A.-M.; Fehlhaber, B.; Müller, M.; Braun, A.; Klos, A.
Severity of allergic airway disease due to house dust mite allergen is not increased after clinical recovery of lung infection with *Chlamydia pneumoniae* in mice.
In: Infection and Immunity 81 (2013), Nr. 9, S. 3366-3374.
doi: 10.1128/iai.00334-13
- Duvar, S.; Hecht, V.; Finger, J.; Matthias, G.; Ziehr, H.
Developing an upstream process for a monoclonal antibody including medium optimization.
In: BMC Proceedings 7 (2013), Suppl. 6, P34, 3 S.
doi: 10.1186/1753-6561-7-S6-P34
- Escher, S. E.; Batke, M.; Hoffmann-Doerr, S.; Messinger, H.; Mangelsdorf, I.
Interspecies extrapolation based on the RepDose database: A probabilistic approach.
In: Toxicology letters 218 (2013), Nr. 2, S. 159-165.
doi: 10.1016/j.toxlet.2013.01.027
- Escher, S.; Hoffmann-Doerr, S.; Batke, M.; Mangelsdorf, I.
Assessment factors in human health risk assessment and their associated level of safety.
In: The Toxicologist 52 (2013), Nr. 1, S. 418, Abstract PS 1965.
- Fehrenbach, H.; Müller, B.; König, P.; Hansen, T.; Bockhorn, H.
CarbonBlack: a joint research project to establish a test system for predicting human-toxicological effects of synthetic carbon black nanoparticles.
In: Pneumologie 67 (2013), Nr. 12, S. 699, A 15.
doi: 10.1055/s-0033-1357063
- Fischer, M.; Dasenbrock, C.; Koch, W.
The isolated perfused lung (IPL) as a screening tool for aerosol products.
In: Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 386 (2013), Suppl. 1, S22, Abstract 082.
- Fuhst, R.; Runge, F.; Buschmann, J.; Ernst, H.; Praechter, C.; Hansen, T.; Erichsen, J. von; Turowska, A.; Hoymann, H.-G.; Müller, M.; Pohlmann, G.; Sewald, K.; Ziemann, C.; Schlüter, G.; Garn, H.
Toxicity profile of the GATA-3-specific DNase hgd40 after inhalation exposure.
In: Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 26 (2013), Nr. 2, S. 281-289.
doi: 10.1016/j.pupt.2012.12.005
- Gibeon, D.; Wagener, A. H.; Yang, X.; Sousa, A. R.; Corfield, J.; Shaw, D. E.; Fowler, S.; Flemming, L. J.; Jeyasingham, E.; Rowe, A.; Fichtner, K.; Robberts, G.; Bakke, P.; Singer, T.; Geiser, T.; Frey, U.; Horvarth, I.; Polosa, R.; Bonnelykke, K.; Krug, N.; Middelveld, R.; Dahlen, S.-E.; Dahlen, B.; Hedlin, G.; Hashimoto, S.; Nordlund, B.; Musial, J.; Woodcock, A.; Murray, C. S.; Pahu, L.; Myles, D.; Compton, C.; Higenbottam, T. W.; Montuschi, P.; Vestbo, J.; Larsson, L.; Sandstrom, T.; Bisgaard, H.; Wagers, S. S.; Howarth, P. H.; Bel, E. H.; Djukanovic, R.; Sterk, P. J.; Chung, K. F.
U-BIOPRED asthma cohort: Inflammatory markers and corticosteroid use.
In: European Respiratory Journal 42 (2013), Suppl. 57, 634s, A 3029.
- Hackbarth, A.; Schaudien, D.; Bellmann, B.; Ernst, H.; Ziemann, C.; Leonhardt, A.; Heinrich, U.; Rittinghausen, S.
Toxic effects of multiwall carbon nanotubes (MWCNT) in vivo and in vitro.
In: Pneumologie 67 (2013), Nr. 12, S. 695, A2.
doi: 10.1055/s-0033-1357050
- Hackbarth, A.; Ziemann, C.; Albrecht, L.; Steinberg, P.; Bellmann, B.
Multiwall carbon nanotubes exhibit a cytotoxic but not directly DNA-damaging potential in human LP9/TERT-1 peritoneal mesothelial cells.
In: Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 386 (2013), Suppl. 1, S30, Abstract 113.
doi: 10.1089/jamp.2012.0996
- Hackermuller, J.; Ahnert, P.; Christ, S.; Hohlfeld, J. M.; Horn, F.; Krug, N.; Lindemann, E.; Löffler, M.; Lorenz, S.; Reiche, K.; Sohn, K.; Specht, M.; Miller, B. E.; Locantore, N. W.; Tal-Singer, R.
Assessment of long noncoding RNA expression using whole transcriptome sequencing of COPD blood samples from the ECLIPSE cohort.
In: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 187 (2013), A5513.
- Hahn, T.; Diamond, J.; Doubson, S.; Howe, P.; Kielhorn, J.; Könnecker, G.; Lee-Steere, C.; Mangelsdorf, I.; Schneider, U.; Sugaya, Y.; Taylor, K.; Van Dam, R.; Stauber, J. L.
Predicted no effect concentration derivation as a significant source of variability in environmental hazard assessments of chemicals in aquatic systems: An international analysis. 10. Dez 2013 [Online-Veröffentlichung vor Druck].
In: Integrated Environmental Assessment and Management (2013), S. 30-36.
doi: 10.1002/ieam.1473
- Hansen, T.; Kopf, J.; Danov, O.; Ströbele, M.; Braun, A.; Sewald, K.; Bockhorn, H.; Fehrenbach, H.
In vitro and ex vivo toxicity screening for predicting toxicological effects of synthetic carbon black nanoparticles in humans.
In: Pneumologie 67 (2013), Nr. 12, S. 699, A17.
doi: 10.1055/s-0033-1357065
- Hansen, T.; Kopf, J. C.; Danov, O.; Ströbele, M.; Braun, A.; Sewald, K.; Steinberg, P.; Fehrenbach, H.
Effects of carbon black nanoparticles on human pulmonary cell lines and precision cut lung slices.
In: The Toxicologist 52 (2013), Nr. 1, S. 95, Abstract PS 444.
- Happle, C.; Henning, C.; Skuljec, J.; Hoymann, G.; Meyer-Bahlburg, A.; Hansen, G.
A decisive role for B cells in priming of allergy and tolerance by preconceptional immunization of the mother.
In: European Respiratory Journal 42 (2013), Suppl. 57, 328s, P1578.
- Helwich, O.; Koch, W.; Iwatschenko, P.; Windt, H.; Taut, F. J. H.; De Muyck, C.; Pohlmann, G.
Performance testing of a novel Continuous Powder Aerosolizer (CPA) for inhalative administration of surfactant to preterm neonates.
In: Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery 26 (2013), Nr. 2, S. A-14, Abstract O-39.
- Hess, A.; Lauenstein, L.; Schneider, X.; Vogel, S.; Ma-Hock, L.; Kolle, S.; Martin, C.; Pirov, R.; Steinfath, M.; Liebsch, M.; Landsiedel, R.; Braun, A.; Sewald, K.
Pre-validation of the ex vivo model precision cut lung slices (PCLuS) for the prediction of respiratory toxicology.
In: Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 386 (2013), Suppl. 1, S34, Abstract 131.
- Hittinger, M.; Czyz, Z. T.; Huesemann, Y.; Maneck, M.; Botteron, C.; Kaeufl, S.; Klein, C. A.; Polzer, B.
Molecular profiling of single Sca-1⁺/CD34⁺ cells – the putative murine lung stem cells.
In: PLoS One 8 (2013), Nr. 12, Art. e83917, 10 S.
doi: 10.1371/journal.pone.0083917
- Hoffmann, R.; Braun, A.; Knauf, S.; Kaup, F.-J.; Bleyer, M.
Distribution of ciliated epithelial cells in the trachea of common marmosets (*Callithrix jacchus*). 29. Aug 2013 [Online-Veröffentlichung vor Druck].
In: Journal of Medical Primatology 43 (2014), Nr. 1, S. 55-58(4).
doi: 10.1111/jmp.12075
- Hohlfeld, J.; Lüer, K.; Krug, N.; Turowska, A.; Renz, H.; Garn, H.; Homburg, U.
Safety profile and pharmacokinetics of an inhaled GATA-3-specific DNase in a phase Ib study in patients with stable allergic asthma.
In: European Respiratory Journal 42 (2013), Suppl. 57, 1027s, A 4856.
- Hohlfeld, J. M.; Sharma, A.; Noord, J. A. van; Cornelissen, P. J.; Derom, E.; Towse, L.; Peterkin, V.; Disse, B.
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tiotropium solution and tiotropium powder in chronic obstructive pulmonary disease. 25. Okt 2013 [Online-Veröffentlichung vor Druck].
In: Journal of Clinical Pharmacology (2013), 10 S.
doi: 10.1002/jcph.215
- Holz, O.; Gaida, A.; Schuchardt, S.; Lavae-Mokhtari, B.; Biller, H.; Rosano, M.; Hanrahan, J. P.; Hohlfeld, J. M.
Volatile organic compounds (VOC) in exhaled breath after experimental ozone exposure.
In: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 187 (2013), A4101.
- Holz, O.; Janssen, O.; Lavae-Mokhtari, B.; Hohlfeld, J. M.
Repeatability of sputum composition in healthy subjects over 6 months.
In: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 187 (2013), A4094.
- Holz, O.; Roepcke, S.; Lauer, G.; Faulenbach, C.; Hohlfeld, J. M.
The prognostic value of serum, BAL and sputum biomarkers of smokers with and without COPD – a 5-year follow-up.
In: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 187 (2013), A1515.

- Hox, V.; Vanoirbeek, J. A.; Alpizar, Y. A.; Voedisch, S.; Callebaut, I.; Bobic, S.; Sharify, A.; Vooght, V. de; Gerven, L. van; Devos, F.; Liston, A.; Voets, T.; Vennekens, R.; Bullens, D. M. A.; Vries, A. de; Hoet, P.; Braun, A.; Ceuppens, J. L.; Talavera, K.; Nemery, B.; Hellings, P. W.
Crucial role of transient receptor potential ankyrin 1 and mast cells in induction of nonallergic airway hyperreactivity in mice.
In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 187 (2013), Nr. 5, S. 486-493.
doi: 10.1164/rccm.201208-13580C
- Janssen, O.; Schaumann, F.; Holz, O.; Lavae-Mokhtari, B.; Welker, L.; Winkler, C.; 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.
In: *BMC Pulmonary Medicine* 13 (2013), Nr. 19, 11 S.
doi: 10.1186/1471-2466-13-19
- Jiménez Delgado, S. M.; Danov, O.; Braun, A.; Pfenning, O.; Förster, C.; Hohlbaum, A.; Audoly, L.; Hohlfeld, J.; Sewald, K.
IL-13-induced cytokine release and hyperresponsiveness in precision cut lung slices of different species – characterization of a model potentially suitable for translational research of asthma cellular events.
In: *European Respiratory Journal* 42 (2013), Suppl. 57, 1064s, A 5026.
- Jonigk, D.; Al-Omari, M.; Maegel, L.; Müller, M.; Izykowski, N.; Hong, J.; Hong, K.; Kim, S.-H.; Dorsch, M.; Mahadeva, R.; Laenger, F.; Kreipe, H.; Braun, A.; Shahaf, G.; Lewis, E. C.; Welte, T.; Dinarello, C. A.; Janciauskiene, S.
Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of alpha1-antitrypsin without inhibition of elastase.
In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. PNAS 110 (2013), Nr. 37, S. 15007-15012.
doi: 10.1073/pnas.1309648110
- Karbe, E. (Hrsg.); Drommer, W. (Hrsg.); Germann, P.-G. (Hrsg.); Morawietz, G. (Hrsg.); Kellner, R. (Hrsg.)
Classic examples in toxicologic pathology.
European Society of Toxicologic Pathology (ESTP), CD-ROM, 5. Ausg. 2013: 11th European Congress of Toxicologic Pathology. Ghent, Belgium, 10.-13. September 2013. ESTP series of current topics in toxicologic pathology.
ISBN 978-3-9814653-3-4.
- 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 airway neutrophilia in healthy volunteers.
In: *European Respiratory Journal* 41 (2013), Nr. 1, S. 239-241.
doi: 10.1183/09031936.00123612
- Krug, N.; Gupta, A.; Badorrek, P.; Koennen, R.; Mueller, M.; Pivovarova, A.; Hilbert, J.; Wetzel, K.; Hohlfeld, J. M.; Wood, C.
Efficacy of the oral chemoattractant receptor homologous molecule on TH2 cells antagonist BI 671800 in patients with seasonal allergic rhinitis.
In: *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2013), 14 S. 8. Dez 2013 [Online-Veröffentlichung vor Druck].
doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.013
- Kuhlmann, J.; Bartsch, Y.; Willbold, E.; Schuchardt, S.; Holz, O.; Hort, N.; Höche, D.; Heineman, W. R.; Witte, F.
Fast escape of hydrogen from gas cavities around corroding magnesium implants.
In: *Acta Biomaterialia* 9 (2013), Nr. 10, S. 8714-8721.
doi: 10.1016/j.actbio.2012.10.008
- Lauenstein, H. D.; Quarcio, D.; Welte, T.; Braun, A.; Groneberg, D. A.
Expression of VPAC1 in a murine model of allergic asthma.
In: *Journal of Occupational Medicine and Toxicology. Online journal* 8 (2013), Nr. 1, Art. 28, 4 S.
doi: 10.1186/1745-6673-8-28
- Lewin, G.; Batke, M.; Escher, S.; Mangelsdorf, I.
Analysis of the indicative value of repeated dose toxicity studies for reproductive toxicity
In: *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 386 (2013), Suppl. 1, S6-S7, Abstract 017.
- Licht, O.; Voß, J.-U.; Wahnschaffe, U.; Mangelsdorf, I.
Proposal for biomonitoring values according to the extended approach of the HBM commission.
In: *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 386 (2013), Suppl. 1, S47, Abstract 190.
- Liu, Q.; Liu, J.; Roschmann, K. I. L.; Egmond, D. van; Golebski, K.; Fokkens, W. J.; Wang, D.; Drunen, C. M. van
Histone deacetylase inhibitors up-regulate LL-37 expression independent of toll-like receptor mediated signalling in airway epithelial cells.
In: *Journal of Inflammation* 10 (2013), Art. 15, 6 S.
doi: 10.1186/1476-9255-10-15
- Morimoto, Y.; Oyabu, T.; Horie, M.; Kambara, T.; Izumi, H. Kuroda, E.; Creutzenberg, O.; Bellmann, B.; Pohlmann, G.; Schuchardt, S.; Hansen, T.; Ernst, H.
Pulmonary toxicity of printer toner following inhalation and intratracheal instillation.
In: *Inhalation Toxicology* 87 (2013), Nr. 4, S. 679-690.
doi: 10.3109/08958378.2013.835010
- Mueller, A. N.; Ziemann, S.; Treitschke, S.; Abmann, D.; Doehlemann, G.
Compatibility in the ustilago maydis-maize interaction requires inhibition of host cysteine proteases by the fungal effector Pit2.
In: *PLoS Pathogens* 9 (2013), Nr. 2, Art. e1003177, 13 S.
doi: 10.1371/journal.ppat.1003177
- Neuhaus, V.; Schwarz, K.; Hartman, C.; Shoji, Y.; Chichester, J.; Koch, W.; Sewald, K.; Yusibov, V.; Braun, A.
The new nanoparticle-based influenza vaccine induces a protective effect in a murine mouse model.
In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 187 (2013), A5494.
- Neuhaus, V.; Schwarz, K.; Klee, A.; Seehase, S.; Förster, C.; Pfennig, O.; Jonigk, D.; Fieguth, H.-G.; Koch, W.; Warnecke, G.; Yusibov, V.; Sewald, K.; Braun, A.
Functional testing of an inhalable nanoparticle based influenza vaccine using a human precision cut lung slice technique.
In: *PLoS One. Online journal* 8 (2013), Nr. 8, Art. e71728, 10 S.
doi: 10.1371/journal.pone.0071728
- Niehof, M.; Hansen, T.
Cytochrome P450 monooxygenases expression in human epithelial lung cell lines.
In: *The Toxicologist* 52 (2013), Nr. 1, S. 59, Abstract PS 282.
- Paranjpe, M.; Neuhaus, V.; Finke, J. H.; Richter, C.; Gothsch, T.; Kwade, A.; Büttgenbach, S.; Braun, A.; Müller-Goymann, C. C.
In vitro and ex vivo toxicological testing of sildenafil-loaded solid lipid nanoparticles.
In: *Inhalation Toxicology* 25 (2013), Nr. 9, S. 536-543.
doi: 10.3109/08958378.2013.810315
- Pohlmann, G.; Holzinger, K.; Spiegel-Ciobanu, V. E.
Comparative investigations in order to characterise ultrafine particles in fumes in the case of welding and allied processes.
In: *Welding and Cutting* 12 (2013), Nr. 2, S. 97-105.
- Pohlmann, G.; Iwatschenko, P.; Koch, W.; Windt, H.; Rast, M.; Gama de Abreu, M.; Taut, F. J. H.; De Mynck, C.
A novel continuous powder aerosolizer (CPA) for inhalative administration of highly concentrated recombinant surfactant protein-C (rSP-C) surfactant to preterm neonates.
In: *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* 26 (2013), Nr. 6, 370-379.
- Polzer, B.; Klein, C. A.
Metastasis awakening: the challenges of targeting minimal residual cancer.
In: *Nature Medicine* 19 (2013), Nr. 3, S. 274-275.
doi: 10.1038/nm.3121
- Reamon-Büttner, S. M.; Hackbarth, A.; Voepel, I. R.; Brockmeyer, H.; Bellmann, B.; Ziemann, C.
Human peritoneal mesothelial LP9 cells as a model system to determine the toxic and genotoxic potential of multiwalled carbon nanotubes (MWCNTs).
In: *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 386 (2013), Suppl. 1, S65, Abstract 262.
- Reamon-Büttner, S. M.; Sattler, E.; Ciribilli, Y.; Inga, A.; Wessel, A.; Borlak, J.
Transcriptional defect of an inherited NKX2-5 haplotype comprising a SNP, a nonsynonymous and a synonymous mutation, associated with human congenital heart disease.
In: *PLoS One* 8 (2013), Nr. 12, Art. e83295, 9 S.
doi: 10.1371/journal.pone.0083295
- Rittinghausen, S.; Bellmann, B.; Creutzenberg, O.; Ernst, H.; Kolling, A.; Mangelsdorf, I.; Kellner, R.; Beneke, S.; Ziemann, C.
Evaluation of immunohistochemical markers to detect the genotoxic mode of action of fine and ultrafine dusts in rat lungs.
In: *Toxicology* 303 (2013), S. 177-186.
doi: 10.1016/j.tox.2012.11.007
- Rochlitzer, S.; Hoymann, H.; Müller, M.; Braun, A.
No exacerbation but impaired anti-viral mechanisms in a rhinovirus-chronic allergic asthma mouse model. 3. Jul 2013 [Online-Veröffentlichung vor Druck].
In: *Clinical Science* 126 (2014), Nr. 1, S. 55-65.
doi: 10.1042/cs20130174
- Schlichting, A.; Ziemann, C.; Leonhardt, A.; Rittinghausen, S.; Schaudien, D.; Bellmann, B.
Toxic effects of MWCNT in vivo and in vitro.
In: *The Toxicologist* 52 (2013), Nr. 1, S. 98, Abstract PS 460.
- Schlick, S.; Kopf, J.; Ströbele, M.; Fehrenbach, H.
Airway region-specific effects of carbon black nanoparticles (CBNP).
In: *Pneumologie* 67 (2013), Nr. 12, S. 700, Abstract A19.
doi: 10.1055/s-0033-1357067

Schröder, K.; Pohlenz-Michel, C.; Voß, J.-U.; Simetska, N.; Escher, S.; Mangelsdorf, I. Development of a database on toxic effects of nano-objects. In: Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 386 (2013), Suppl. 1, S74, Abstract 302.

Schulz, F.; Batke, M.; Lewin, G.; Escher, S.; Mangelsdorf, I. FeDTeX Database – A versatile tool condensing data from developmental and reproductive toxicity studies. In: Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 386 (2013), Suppl. 1, S75-S76, Abstract 309.

Schwarz, K.; Holz, O.; Koch, W.; Hohlfeld, J. M. Sampling and analysis of exhaled breath particles. In: Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery 26 (2013), Nr. 2, S. A-45, Abstract P-073.

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.; Knauf, S. Ein translationales LPS-Modell zur präklinischen Testung anti-inflammatorischer Substanzen im Weißbüschelaffen (*Callithrix jacchus*). In: Pneumologie 67 (2013), Nr. 6, A10. doi: 10.1055/s-0033-1343970

Seidel, V.; Hoffmann, R.; Braun, A.; Seehase, S.; Knauf, S.; Kaup, F.-J.; Bleyer, M. Distribution and morphology of Clara cells in common marmosets (*Callithrix jacchus*). In: Journal of Medical Primatology 42 (2013), Nr. 2, S. 79-88. doi: 10.1111/jmp.12038

Sewald, K.; Braun, A. Assessment of immunotoxicity using precision-cut tissue slices. In: Xenobiotica 43 (2013), Nr. 1, S. 84-97. doi: 10.3109/00498254.2012.731543

Sewald, K.; Lauenstein, L.; Vogel, S.; Hess, A.; Schneider, X.; Martin, C.; Pirow, R.; Liebsch, M.; Landsiedel, R.; Braun, A. Prevalidation of the ex vivo model precision cut lung slices (PCLS) for the prediction of respiratory toxicology. In: The Toxicologist 52 (2013), Nr. 1, S. 315, Abstract PS 1469.

Sharma, A.; Hohlfeld, J.; Cornelissen, P.; van Noord, J.; Derom, E.; Towse, L.; Peterkin, V.; Disse, B. Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of once daily tiotropium Respimat® and tiotropium HandiHaler® in COPD patients. In: European Respiratory Journal 42 (2013), Suppl. 57, 981s, A 4631.

Solecki, R.; Barbellion, S.; Bergmann, B.; 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.; Paumgartner, 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. 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. Mai 2011. 8. Jul 2012 [Online-Veröffentlichung vor Druck]. In: Reproductive Toxicology 35 (2013), S. 48-55. doi: 10.1016/j.reprotox.2012.06.006

Stephan, M.; Suhling, H.; Schade, J.; Wittlake, M.; Tasic, T.; Klemann, C.; Pabst, R.; Jurawitz, M.-C.; Raber, K. A.; Hoymann, H.-G.; Braun, A.; Glaab, T.; Hoffmann, T.; Schmiedl, A.; Hoersten, S. von Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition in an animal model of experimental asthma: A matter of dose, route, and time. In: Physiological Reports 1 (2013), Nr. 5, Art. e00095, 9 S. doi: 10.1002/phy2.95

Switalla, S.; Knebel, J.; Ritter, D.; Dasenbrock, C.; Krug, N.; Braun, A.; Sewald, K. Determination of genotoxicity by the Comet assay applied to murine precision-cut lung slices. In: Toxicology in Vitro 27 (2013), Nr. 2, S. 798-803. doi: 10.1016/j.tiv.2012.12.015

Tluczkiewicz, I.; Batke, M.; Kroese, D.; Buist, H.; Aldenberg, T.; Pauné, E.; Grimm, H.; Kühne, R.; Schürmann, G.; Mangelsdorf, I.; Escher, S. E. The OSIRIS weight of evidence approach: ITS for the endpoints repeated-dose toxicity (RepDose ITS). In: Regulatory Toxicology and Pharmacology 67 (2013), Nr. 2, S. 157-169. doi: 10.1016/j.yrtph.2013.02.004

Urbanus, J.; Berger-Preiß, E.; Elend, M.; Koch, W. Evaluation of two sampling methods for the determination of gas oil mist and vapour in workplace air. In: ISEE – International Society for Environmental Epidemiology: Environment and Health – Bridging South, North, East and West: Conference of ISEE, ISES and ISIAQ, 2013, Abstract 4898.

Veres, T. Z.; Voedisch, S.; Spies, E.; Valtonen, J.; Prenzler, F.; Braun, A. Aeroallergen challenge promotes dendritic cell proliferation in the airways. In: The Journal of Immunology 190 (2013), Nr. 3, S. 897-903. doi: 10.4049/jimmunol.1200220

Vermeire, T.; Aldenberg, T.; Buist, H.; Escher, S.; Mangelsdorf, I.; Pauné, E.; Rorije, E.; Kroese, D. OSIRIS, a quest for proof of principle for integrated testing strategies of chemicals for four human health endpoints. 4. Feb 2013 [Online-Veröffentlichung vor Druck]. In: Regulatory Toxicology and Pharmacology 67 (2013), Nr. 2, S. 136-145. doi: 10.1016/j.yrtph.2013.01.007

Wagener, A. H.; Gibeon, D.; Yang, X.; Sousa, A. R.; Corfield, J.; Shaw, D. E.; Fowler, S.; Flemming, L. J.; Riley, J.; Jeyasingham, E.; Rowe, A.; Fichtner, K.; Robberts, G.; Bakke, P.; Singer, T.; Geiser, T.; Frey, U.; Horvarth, I.; Polosa, R.; Bonnellykke, K.; Krug, N.; Middelvel, R.; Dahlen, S.-E.; Dahlen, B.; Hedlin, G.; Hashimoto, S.; Nordlund, B.; Musial, J.; Woodcock, A.; Murray, C. S.; Pahus, L.; Chanez, P.; Myles, D.; Compton, C.; Higenbottam, T. W.; Montuschi, P.; Vestbo, J.; Larsson, L.; Sandstrom, T.; Bisgaard, H.; Wagers, S. S.; Howarth, P. H.; Bel, E. H.; Djukanovic, R.; Chung, K. F.; Sterk, P. J. Associated factors with persistent airflow limitation in asthma in U-BIOPRED. In: European Respiratory Journal 42 (2013), Suppl. 57, 662s, P3142.

Walter, D.; Niehof, M.; Hackbarth, A.; Hansen, T. Studies on the mode of action of multi-walled carbon nanotubes onto human bronchial epithelial cells. In: ALTEX Proceedings 2 (2013), Nr. 13, S. 129.

Wichmann, J.; Curths, C.; Dunker, S.; Windt, H.; Hoymann, H.-G.; Lauenstein, H.-D.; Becker, T.; Kaup, F.-J.; Braun, A.; Knauf, S. Invasive lung function measurement in common marmosets (*Callithrix jacchus*). In: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 187 (2013), A4066.

Ziemann, C.; Reamon-Büttner, S. M.; Hackbarth, A.; Brockmeyer, H.; Rahmer, H.; Bellmann, B. Human pleural mesothelial MeT-5A cells are a limited in vitro model for detection of potential asbestos-like genotoxic effects of multiwall carbon nanotubes. In: The Toxicologist 52 (2013), Nr. 1, S. 92, Abstract PS 434.

Ziemann, C.; Tillmann, T.; Oertel, A.; Brockmeyer, H.; Murbach, M.; Capstick, M.; Kuster, N.; Dasenbrock, C. Evaluation of the genotoxic potential of different radiofrequency electromagnetic fields in MRC-5 cells and B6C3F1 mice. In: Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 386 (2013), Suppl. 1, S95, Abstract 390.

Zwintscher, A.; Bitsch, A. Use of biocides – toxicological effects versus microbiological efficacy. In: Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 386 (2013), Suppl. 1, S10, Abstract 030.

Promotionen

Elisabeth Apel

Entwicklung und Validierung analytischer Methoden zur Untersuchung der Bioverfügbarkeit und Metabolisierung von potentiell toxischen Kontaminanten in Lebensmitteln. Leibniz Universität Hannover Dezember 2013

Johannes Claudius Kopf

Biologische Wirkungen von nanostrukturiertem Carbon Black auf pulmonale Zielzellen. Tierärztliche Hochschule Hannover Juni 2013

Katharina Schwarz

Zur Entstehung, Charakterisierung und diagnostischen Nutzbarkeit in der menschlichen Lunge endogen generierter, exhalierter Aerosole. Technische Universität Clausthal März 2013

Diplomarbeiten

Arne Gaida

Etablierung und Optimierung eines Verfahrens zum Nachweis volatiler Substanzen in der Ausatemluft.
Technische Universität Braunschweig
Februar 2013

Almir Omerovic

Optimierung und Anwendung einer Feed-Lösung zur Steigerung der Anti-körperproduktion einer von Amniocyten stammenden humanen Zelllinie.
Hochschule Darmstadt
März 2013

Masterarbeiten

Philipp Biechle

Expression rekombinanter Proteine mit Hilfe des Rekombinase-vermittelten Kassettenaustauschverfahrens.
Universität Ulm
Juni 2013

Sharon Melissa Jiménez Delgado

IL-13-induzierte Entzündung und Hyperreaktivität in Präzisionslungenschnitten (PCLS) von unterschiedlichen Spezies.
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
April 2013

Roland Scholz

Regulatorische Anforderungen an Informationen zur dermalen Absorption und deren wirtschaftliche Auswirkungen mit besonderem Fokus auf der Biozid-Zulassung.
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
November 2013

Felicitas Vernen

Heterologe Proteinexpression in *Neurospora crassa*: Wachstums- und Produktbildungsverhalten im Single-Use-System.
Technische Universität Braunschweig
April 2013

Dorothee Walter

Untersuchungen zum Wirkmechanismus von Multi-Walled Carbon Nanotubes an Bronchialepithelzellen.
Charité Berlin
Januar 2013

Bachelorarbeiten

Julia Boos

Rekrutierung von Teilnehmern für klinische Studien mit modernen Medien – am Beispiel von Facebook und der Abteilung Klinische Atemwegsforschung des Fraunhofer ITEM.
Hochschule Hannover
Januar 2013

Tobias Graef

Differenzierte THP-1-Zellen als Modell für die Testung von Nanopartikeln.
Hochschule Emden/Leer
Februar 2013

Annabelle Helberg

Erstellung eines Informationsportals zum Thema: »Validierung GXP-relevanter computergestützter Systeme am Beispiel der Vorgehensweise des Fraunhofer ITEM«.
Hochschule Hannover
Februar 2013

Mandy Schott

GATA3-Punktmutationen in einzelnen Krebszellen.
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Juli 2013

David Spannagel

Auslegung einer Metallsalzfällung in der Aufarbeitung pharmazeutischer Plasmid DNA mittels statistischer Versuchsplanung.
Hochschule Mannheim
Januar 2013

Jessica Willner

Einfluss der Coproduktion von Chaperonen und einer Zellwandhydrolase auf die scFvD1.3-Sekretion mit *Bacillus megaterium*.
Hochschule Emden/Leer
Februar 2013

Sebastian Zahn

Vergleichende Untersuchungen zur Toxizität verschieden geformter Kohlenstoff-Nanomaterialien.
Hochschule Coburg
Dezember 2013

Geladene Vorträge auf Kongressen und Tagungen

Dr. Philipp Badorrek

Pharmaindustrie – Akquisition in stark regulierten Märkten.
Fraunhofer-Marketing-Tag 2013, Akquisition in Schlüsselbranchen.
München
7.-8. November 2013

Dr. Luma Baydoun

Fast access to sterile investigational medicinal products for clinical trials.
Crailsheimer Pharmatag 2013.
Crailsheim
14.-15. Mai 2013

Fast access to sterile investigational medicinal products for clinical trials.
Pharma Day 2013.
Moskau (Russland)
18. September 2013

Dr. Annette Bitsch

Regulation von Bioziden. DGPT-Kurs »Regulatorische Toxikologie«.
Niedersächsisches Landesgesundheitsamt (NLGA).
Hannover
9.-13. September 2013

Prof. Dr. Armin Braun

Models of pulmonary diseases and physiology. Workshop on Translational Aspects of Cardiovascular and Pulmonary Imaging (TACPI 2013) – EU-FP7-Netzwerk »Pulmonary Imaging Network«.
Madrid (Spanien)
1.-2. März 2013

Asthma models for the evaluation of investigational new drugs.
European College of Veterinary Pharmacology and Toxicology, Workshop zur Immunpharmakologie und Immuntoxikologie.
Hannover
13.-17. Mai 2013

Human disease models. Fraunhofer-Delaware-Technologiepipfel.
Wilmington, Delaware (USA)
17.-20. März 2013

Neuroimmune interaction in the lung. 3. Internationales Symposium des SFB 587 »Immunreaktionen der Lunge bei Infektion und Allergie«.
Hannover
30.-31. Mai 2013

Virus-induced neurogenic inflammation in the lung. Graduiertenkurs »Immune and inflammatory responses to respiratory viruses – drivers of asthma?« beim Jahreskongress 2013 der »European Academy of Allergy and Clinical Immunology & World Allergy Organization« (EAACI/WAO).
Mailand (Italien)
22. Juni 2013

Neuroimmune interactions in allergic asthma. Session »Lung Inflammation, Asthma, Allergy«.
LISA Summer School.
Hannover
22. August 2013

Use of precision-cut lung slices for pharmacological and toxicological evaluations. ProDoc Retreat, Schweizer PhD-Programm »Toxikologie«.
Emmeten (Schweiz)
19. September 2013

Ex-vivo-Lungenschnittmodelle für die pharmakologische und toxikologische Untersuchung neuer Therapieansätze. 715. DECHEMA-Kolloquium.
Frankfurt/Main
31. Oktober 2013

The use of precision-cut lung slices to evaluate lung immune responses in situ. Transregio-Sonderforschungsbereich Berlin-Gießen-Marburg »Innate Immunity of the Lung«.

Gießen
26. November 2013

Airway hyperreactivity in animal models. ERS-Forschungsseminar »Translational animal models of asthma«.

Barcelona (Spanien)
29.-30. November 2013

Dr. Otto Creutzenberg

Toxizitätstestung von Kohlenstoffnanoröhren (CNT) unter Aspekten der Arbeitsplatz- und Verbrauchersicherheit. Inno.CNT 2013 – Jahreskongress Innovationsallianz Carbon Nanotubes.

Stuttgart/Fellbach
20.-21. Februar 2013

Dr. Ilona Fleischhauer

Qualitätssicherung: Audits bei klinischen Studien. Beitrag im MHH-Fortbildungskurs »Qualifikation zum Prüfartz/Prüfärztin bzw. Assistenz in klinischen Studien (GCP-Grundkurs)«.

Hannover
28. August 2013

Analysis of Clinical Trial samples: What is important for a GLP laboratory according to the EMA reflection paper? 1. Europäische QA-Konferenz.

Bonn
26. September 2013

Introduction to GLP and GMP. Seminar für die »Hannover Biomedical Research School« (HBRS).

Hannover
11. Dezember 2013

Dr. Stefan Hahn

Regulatorische Bewertung von Chemikalien am Beispiel von Bioziden. 1. Forum Junger Umweltwissenschaftler.

Blomberg
27.-29. Mai 2013

Prof. Dr. Dr. Uwe Heinrich

Calculation of a human equivalent – no observed adverse effect concentration for biopersistent otherwise non-toxic granular dust. 87. Tagung des »Scientific Committee on Occupational Exposure Limits«.

Luxemburg/Gasperich (Luxemburg)
20.-21. März 2013

Prof. Dr. Jens Hohlfeld

Interaction between allergic inflammation and the pulmonary surfactant system in asthma. 3. Internationales Symposium des SFB 587 »Immunreaktionen der Lunge bei Infektion und Allergie«.

Hannover
30.-31. Mai 2013

Klinische Studien mit luftgetragenen Stoffen. GDCh-Kurs 157/13 »Einführung in die Toxikologie für Chemiker«.

Hannover
4.-6. Juni 2013

»Models of COPD«: Aktuelle Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung. 38. Jahreskongress der Norddeutschen Gesellschaft für Pneumologie.

Hamburg
1.-2. November 2013

Clinical challenge models for airway inflammation using (segmental) provocation with LPS, particles, allergen or ozone. AIT-Jahrestagung 2013.

Hannover
5.-7. November 2013

Dr. Heinz-Gerd Hoymann

Nichtinvasive und invasive Lungenfunktionsmesstechniken in sicherheitspharmakologischen Prüfungen. Jahrestreffen des Arbeitskreises deutscher Sicherheitspharmakologen.

Darmstadt
18.-19. April 2013

Prof. Dr. Christoph Klein

What do we mean by cancer dormancy? Workshop des »Cancer Forum« an der Arizona State University zu »Cancer Latency and Dormancy«.

Tempe, Arizona (USA)
28. Februar - 1. März 2013

Insights from the direct analysis of minimal residual cancer: Chances and consequences for personalized therapies. Forum Life Science.

München
13.-14. März 2013

Genetic heterogeneity and cellular plasticity in melanoma metastasis. Symposium »Trends in Melanoma Research«.

Bonn
4.-5. Juni 2013

Selection and adaptation during metastatic cancer progression. Nature – CNIO-Krebs Symposium zu »Frontiers in Tumor Heterogeneity and Plasticity«.

Madrid (Spanien)
27.-30. Oktober 2013

Prof. Dr. Norbert Krug

Environmental exposure to nanoparticles. Jahreskongress 2013 der »European Academy of Allergy and Clinical Immunology & World Allergy Organization« (EAACI/WAO).

Mailand (Italien)
22.-26. Juni 2013

The value of a challenge chamber for clinical trials in allergy. 63. Jahrestagung der »Japanese Society of Allergology«.

Tokio (Japan)
28.-30. November 2013

Recent updates in the pathophysiology of allergic rhinitis as an inflammatory disease. 63. Jahrestagung der »Japanese Society of Allergology«.

Tokio (Japan)
28.-30. November 2013

Dr. Oliver Licht

Stoffbewertung und Risikoabschätzung. DGPT-Kurs »Regulatorische Toxikologie«. Niedersächsisches Landesgesundheitsamt (NLGA).

Hannover
9.-13. September 2013

Dr. Bernhard Polzer

Comprehensive molecular analysis of single cells. Webinar »Cancer Cell Heterogeneity« von Silicon Biosystems SpA.

27. Februar 2013

Molekulare Diagnostik an disseminierten Tumorzellen. 33. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie.

München
27.-29. Juni 2013

Morphology and DNA integrity are defining criteria for molecular profiles of single CTCs. 23. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Zytometrie.

Dresden
9.-11. Oktober 2013

Priv.-Doz. Dr. Susanne Rittinghausen

Progress of INHAND. 11. Europäischer Kongress zur toxikologischen Pathologie. Ghent (Belgien)

10.-13. September 2013

Priv.-Doz. Dr. Susanne Rittinghausen und Dirk Schaudien, Ph. D.

Effects of nanomaterial in the respiratory tract – special labeling techniques and imaging. AIT-Jahrestagung 2013.

Hannover
5.-7. November 2013

Dr. Anton Roß

Technical safety measures. Staatlich anerkannter Lehrgang zur gentechnischen Sicherheit »Gene Technology, Biosafety and Biosecurity«, Medizinische Hochschule Hannover.

Hannover
10.-11. September 2013

Dr. Katherina Sewald

Use of precision-cut lung slice technique (PCLS) for assessment of toxicity and immunotoxicity. Workshop »Inhalation Toxicity: Pathways to Better Methods«.

Washington, District of Columbia (USA)
1.-3. Mai 2013

Dr. Holger Ziehr

Fast access to sterile investigational medicinal products for clinical trials. Konferenz der Parenteral Drug Association zu »Parenteral Drug Development – Clinical Trial Materials«.

Ulm
12.-13. Februar 2013

Dr. Christina Ziemann

Genetische Toxikologie. GDCh-Kurs 157/13 »Einführung in die Toxikologie für Chemiker«.

Hannover
4.-6. Juni 2013

Beiträge zu Kongressen und Tagungen

Batke, M.; Kramer, S.

Strategien zur Entwicklung von chemischen Kategorien für REACH. Arbeitskreis Regulatorische Toxikologie, Fortbildung »Read-Across und Grouping zur Füllung von Datenlücken unter REACH« an der Universität Halle/Saale.
Halle/Saale
4. März 2013

Batke, M.; Bitsch, A.; Gundert-Remy, U.; Guetlein, M.; Helma, Ch.; Kramer, S.; Maunz, A.; Partosch, F.; Seeland, M.; Stahlmann, R.

New strategies to develop chemical categories in the context of REACH – work in progress. EUROTOX 2013. 49. Kongress der europäischen Gesellschaften für Toxikologie.

Interlaken (Schweiz)
1.-4. September 2013

Batke, M.; Bitsch, A.; Gundert-Remy, U.; Guetlein, M.; Helma, Ch.; Kramer, S.; Maunz, A.; Partosch, F.; Seeland, M.; Stahlmann, R.

Strategies to develop chemical categories in the context of REACH – work in progress. OpenTox Euro 2013: OpenTox InterAction Meeting. Innovation in Predictive Toxicology.

Mainz
30. September – 2. Oktober 2013

Bitsch, A.

From skin contact to internal exposure: data gaps and regulatory accepted approaches with a focus on biocidal products. Occupational and Environmental Exposures of Skin to Chemicals (OEESC 2013).

Amsterdam (Niederlande)/Osnabrück
2.-5. Juni 2013

Bludau, E.; Veith, N.; Beuerle, B.; Schwager, C.; Hecht, V.; Ziehr, H.

Shortened timeline for cell line development – adaption of recombinase-mediated cassette exchange (RMCE) to suspension CHO cells. Fraunhofer-Delaware-Technologiepfad.

Newark, Delaware (USA)
5.-6. März 2013

Bludau, E.; Veith, N.; Beuerle, B.; Schwager, C.; Hecht, V.; Ziehr, H.

Shortened timeline for cell line development – adaption of recombinase-mediated cassette exchange (RMCE) to suspension CHO cells. Tagung der »European Society for Animal Cell Technology« (ESACT).

Lille (Frankreich)
23.-26. Juni 2013

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

Shortened timeline for cell line development – adaption of recombinase-mediated cassette exchange (RMCE) to suspension CHO cells. 11. Konferenz »Protein Expression in Animal Cells« (PEACE).

Kananaskis, Alberta (Kanada)
22.-26. September 2013

Brodbeck, C.; Ritter, D.; Knebel, J.

Influence of the geometry of the aerosol-conducting system on the deposition of particles from inhalable aerosols on cellular surfaces in vitro. European Aerosol Conference (EAC).

Prag (Tschechische Republik)
1.-6. September 2013

Creutzenberg, O.

In-vivo inhalation tests – state of the art and future approaches for toxicity testing of carbon nanotubes. Society of Toxicology (SOT), 52. Jahrestagung und ToxExpo.

San Antonio, Texas (USA)
10.-14. März 2013

Creutzenberg, O.; Ziemann, C.; Hansen, T.; Ernst, H.; Schaudien, D.;

Schuchardt, S.; Bellmann, B.

CEFIC-LRI N1 Project: Final results and overall conclusions on nanomaterial safety of ZnO and SiO₂. Inhaled Particles XI.

Nottingham (Großbritannien)
23.-25. September 2013

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

Modelling allergic asthma in the common marmoset (*Callithrix jacchus*).

25. Mainzer Allergie-Workshop 2013.
Mainz
7.-8. März 2013

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

A translational non-human primate model for human asthma in the common marmoset (*Callithrix jacchus*). 8. Deutscher Allergie-Kongress.

Bochum
5.-7. September 2013

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

Lung function assessment in the common marmoset (*Callithrix jacchus*) for the evaluation of translational nonhuman primate models of lung inflammation. Herbsttagung der Sektionen Zellbiologie sowie Infektiologie und Tuberkulose in der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin.

Marburg
25.-26. Oktober 2013

Escher, S.

New Threshold of Toxicological Concern (TTC) for inhalation exposure and derivation of thresholds with the database RepDose. 15. Cefic-LRI-Workshop.

Brüssel (Belgien)
20.-21. November 2013

Escher, S.; Tluczkiewicz, I.; Kühne, R.; Ebert, R. U.; Schüürmann, G.; Mangelsdorf, I.

TTC: A new concept for inhalation exposure. EUROTOX 2013. 49. Kongress der europäischen Gesellschaften für Toxikologie.

Interlaken (Schweiz)
1.-4. September, 2013

Escher, S.; Tluczkiewicz, I.; Kühne, R.; Ebert, R. U.; Schüürmann, G.; Mangelsdorf, I.

TTC: A new concept for inhalation exposure. 15. Cefic-LRI-Workshop.

Brüssel (Belgien)
20.-21. November 2013

Geizskopf, A.; Veith, N.; Paulsen, J.

Improvements in reduction of residual DNA during purification of recombinant antibodies. Tagung der »European Society for Animal Cell Technology« (ESACT).

Lille (Frankreich)
23.-26. Juni 2013

Hackbarth, A.

In-vivo subchronic screening toxicity test. Proliferation of diaphragm after intra-peritoneal injection of MWCNT. Society of Toxicology (SOT), 52. Jahrestagung und ToxExpo.

San Antonio, Texas (USA)
10.-14. März 2013

Hackbarth, A.; Ziemann, C.; Leonhardt, A.; Rittinghausen, S.; Schaudien, D.;

Bellmann, B.

Toxic effects of MWCNT in vivo and in vitro. Society of Toxicology (SOT), 52. Jahrestagung und ToxExpo.

San Antonio, Texas (USA)
10.-14. März 2013

Hahn, S.

Regulatory affairs: legal requirements for an environmental risk assessment. Workshop »Environmental Risk Assessment of Veterinary Medicinal Products«.

Hannover
22.-24. Oktober 2013

Hansen, T.; Kopf, J.; Danov, O.; Ströbele, M.; Braun, A.; Sewald, K.; Fehrenbach, H.

In vitro and ex vivo toxicity screening for predicting toxicological effects of synthetic carbon black nanoparticles in humans. CarbonBlack Scientific Symposium.

Borstel
24.-25. Oktober 2013

Havlik, D.; Vernen, F.; Bohle K.

Development of a fungal expression system for the production of antibody fragments. 44. Jahrestagung der Gesellschaft für Genetik.

Braunschweig
23.-25. September 2013

Hesse, S.; Schröder, K.; Hahn, S.; Mangelsdorf, I.; Lamb, J.; van Tongeren, M.

Evaluation of Tier 1 Exposure Assessment Models: Conceptual evaluation and uncertainty analyses. Konferenz der internationalen Fachgesellschaften ISEE, ISES und ISIAQ: »Environment and Health – Bridging South, North, East and West«.

Basel (Schweiz)
19.-23. August 2013

Hohlfeld, J.

Safety profile and pharmacokinetics of an inhaled GATA-3-specific DNzyme in a phase-1b study in patients with stable allergic asthma.

ERS-Jahrestagung 2013.
Barcelona (Spanien)
7.-11. September 2013

Jalava, P.; Knebel, J.; Ritter, D.

Building up a co-culture and surfactant model for routine use in ALI exposures. SSCT-Workshop.

Charlottenlund (Dänemark)
25.-27. September 2013

- Jiménez, S.; Danov, O.; Braun, A.; Hohlbaum, A.; Sewald, K.
IL-13 induced cytokine release and hyperreagibility in precision-cut lung slices of different species. ERS-Jahrestagung 2013.
Barcelona (Spanien)
7.-11. September 2013
- Kirsch, S.; Czyz, Z. T.; Polzer, B.; Klein, C. A.
High-resolution analysis of genome and transcriptome of a single cell.
World CTC Summit.
Berlin
24.-25. April 2013
- Knauf, S.
Modeling asthma and COPD in marmoset monkeys. 12. Workshop »Models of Asthma and COPD«.
Hannover
18.-19. Januar 2013
- Knauf, S.
Translational non-human primate models for airway inflammation.
AIT-Jahrestagung 2013.
Hannover
5.-7. November 2013
- Könnecker, G.
Quality of data – regulatory purpose. Workshop »Environmental Risk Assessment of Veterinary Medicinal Products«.
Hannover
22.-24. Oktober 2013
- Krome, K.
Environmental risk assessment of veterinary medicines. CIR Chemical Industries Regulations: Informa Life Science.
Barcelona (Spanien)
4.-5. September 2013
- Krome, K.
Cost saving approaches: co-operations. Workshop »Environmental Risk Assessment of Veterinary Medicinal Products«.
Hannover
22.-24. Oktober 2013
- Krome, K.; Hahn, S.; Könnecker, G.
Volatile anaesthetics – an approach assessing environmental risks.
23. Jahreskonferenz der SETAC Europe: »Building a Better Future: Responsible Innovation and Environmental Protection«.
Glasgow (Großbritannien)
12.-16. Mai 2013
- Lauenstein, L.; Hess, A.; Vogel, S.; Schneider, X.; Martin, C.; Pirow, R.; Liebsch, M.; Landsiedel, R.; Braun, A.; Müller, M.; Sewald, K.
Effects of acute exposure of human precision-cut lung slices to chemicals.
Society of Toxicology (SOT), 52. Jahrestagung und ToxExpo.
San Antonio, Texas (USA)
10.-14. März 2013
- 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 precision-cut lung slices (PCLS) for the prediction of respiratory toxicology. Society of Toxicology (SOT), 52. Jahrestagung und ToxExpo.
San Antonio, Texas (USA)
10.-14. März 2013
- Lauenstein, L.; Hess, A.; Vogel, S.; Schneider, X.; Martin, C.; Steinfath, M.; Pirow, R.; Liebsch, M.; Landsiedel, R.; Braun, A.; Sewald, K.
Pre-validation of the ex vivo model PCLS for the prediction of acute inhalation toxicity. EUSAAT 2013 – 18. Europäischer Kongress der »European Society for Alternatives to Animal Testing«.
Linz (Österreich)
15.-18. September 2013
- Lewin, G.; Buschmann, J.; Reamon-Buettner, S. M.
Identifying placental epigenetic alterations in intrauterine growth retardation (IUGR) in a rat model induced by gestational protein deficiency. 42. Konferenz der »European Teratology Society«.
Stresa (Italien)
7.-10. September 2013
- Licht, O.
Human-Biomonitoring von »neuen« Schadstoffen – Vorschläge für die Ableitung von Beurteilungswerten. Arbeitskreis »Chemikalienbewertung« der Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie der GDCh.
Frankfurt/Main
9. Oktober 2013
- Licht, O.; Wahnschaffe, U.; Mangelsdorf, I.
DINCH: Development of a criteria document as basis for the assessment of human biomonitoring data. 45. Sitzung der HBM-Kommission.
Berlin
6.-7. Juni 2013
- Liebsch, M.; Pirow, R.; Smirnova, L.; Tharmann, M.; Luch, A.; Bauer, M.; Graebisch, C.; Linsel, G.; Troeller, S.; Huettig, N.; Berger-Preiß, E.; Kock, H.; Oertel, A.; Ritter, D.; Knebel, J.
BMBF prevalidation study on direct in-vitro exposure of human lung cells to gases. Symposium »Lung as the target organ – models for toxicity testing« bei der DGPT-Jahrestagung 2013.
Halle/Saale
5.-7. März 2013
- Pägelow, U.
GMP requirements – how to be compliant. In-House-Seminar »Introduction to GLP and GMP«.
Hannover
11. Dezember 2013
- Papamichael, N.
GMP regulatory requirements in Europe. In-House-Seminar »Introduction to GLP and GMP«.
Hannover
11. Dezember 2013
- Pohler, P.; Müller, M.; Sewald, K.; Müller, T. H.; Seltsam, A.
UVC-treatment of residual leukocytes in platelet concentrates prevents xGVHD development in a NOD SCID gamma (NSG) mice model. DGTI 2013 – 46. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie.
Münster
24.-27. September 2013
- Polzer, B.; Medoro, G.; Pasch, S.; Fontana, F.; Zorzino, L.; Pestka, A.; Andergassen, U.; Meier-Stiegen, F.; Czyz, Z.; Alberter, B.; Treitschke, S.; Schamberger, T.; Sergio, M.; Bregola, G.; Doffini, A.; Gianni, S.; Calanca, A.; Signorini, G.; Bolognesi, C.; Sandri, M. T.; Rack, B.; Fehm, T.; Gorgini, G.; Manaresi, N.; Klein, C. A.
Morphology and DNA integrity are defining criteria for diagnostic profiles of single CTCs. Prämierter Vortrag beim 9. ISMRC (International Symposium on Minimal Residual Cancer).
Paris (Frankreich)
25.-27. September 2013
- Reamon-Buettner, S. M.; Brockmeyer, H.; Voepel, I. R.; Rahmer, H.; Ziemann, C.
Mechanistic insights into MWCNT-induced DNA damage in human peritoneal mesothelial LP9 cells. 2013 German-French DNA repair meeting on epigenetics and genome integrity.
Straßburg-Illkirch (Frankreich)
7.-10. Oktober 2013
- Reamon-Buettner, S. M.; Hackbarth, A.; Voepel, I. R.; Brockmeyer, H.; Leonhardt, A.; Bellmann, B.; Ziemann, C.
Human peritoneal mesothelial LP9 cells as a model system to determine the toxic and genotoxic potential of multiwalled carbon nanotubes (MWCNTs).
DGPT-Jahrestagung 2013.
Halle/Saale
5.-7. März 2013
- Ritter, D.
In-vitro human cell culture systems and air-liquid interface techniques.
AIT-Jahrestagung 2013.
Hannover
5.-7. November 2013
- Ritter, D.; Knebel, J.; Brodbeck, C.; Jalava, P.
Biological effects of inhalable compounds – improvements of the in-vitro testing method. SSCT-Workshop.
Charlottenlund (Dänemark)
25.-27. September 2013
- Schröder, K.; Pohlenz-Michel, C.; Voss, J.-U.; Simetska, N.; Escher, S.; Mangelsdorf, I.
Particle and fiber toxicity database – PaFtox. EUROTOX 2013.
49. Kongress der europäischen Gesellschaften für Toxikologie.
Interlaken (Schweiz)
1.-4. September 2013
- Schröder, K.; Pohlenz-Michel, C.; Voss, J.-U.; Simetska, N.; Escher, S.; Mangelsdorf, I.
Development of the particle and fiber toxicity database – PaFtox.
IPTC 2013 – 10. internationale Konferenz zur Partikeltoxikologie.
Düsseldorf
4.-7. Juni 2013

Schürmann, D.; Ziemann, C.; Capstick, M.; Oertel, A.; Barekati, Z.; Focke, F.; Murbach, M.; Kuster, N.; Dasenbrock, C.; Schär, P.
Investigations of the genotoxic potential of wireless communication electromagnetic fields. BioEM2013.
Thessaloniki (Griechenland)
10.-14. Juni 2013

Schwarz, K.; Bitsch, A.; Hahn, S.; Berger-Preiß, E.; Koch, W.
Application-oriented inhalation toxicity by classification of spray products using the RESPICON method. Inhaled Particles XI.
Nottingham (Großbritannien)
23.-25. September 2013

Schwarz, K.; Bitsch, A.; Hahn, S.; Berger-Preiß, E.; Koch, W.
Application-oriented inhalation toxicity by classification of spray products using the RESPICON method. AIF-Jahrestagung 2013.
Hannover
5.-7. November 2013

Schwonbeck, S.
Physical and chemical testing of VMPs – the good, the bad and the ugly.
Workshop »Environmental Risk Assessment of Veterinary Medicinal Products«.
Hannover
22.-24. Oktober 2013

Sewald, K.
Use of the precision-cut lung slice technique for asthma research.
12. Workshop »Models of Asthma and COPD«.
Hannover
18.-19. Januar 2013

Sluczkiewicz, I.
OECD QSAR Toolbox – Füllen von Datenlücken durch Read-Across und Grouping.
Arbeitskreis Regulatorische Toxikologie, Fortbildung »Read-Across und Grouping zur Füllung von Datenlücken unter REACH« an der Universität Halle/Saale.
Halle/Saale
4. März 2013

Troeller, S.; Linsel, G.; Huettig, N.; Bauer, M.; Graebisch, C.; Smirnova, L.; Pirow, R.; Liebsch, M.; Berger-Preiß, E.; Kock, H.; Oertel, A.; Ritter, D.; Knebel, J.
Air/liquid interface (ALI) technique for toxicity testing of gaseous compounds on human lung cells. EUROTOX 2013. 49. Kongress der europäischen Gesellschaften für Toxikologie.
Interlaken (Schweiz)
1.-4. September 2013

Troeller, S.; Linsel, G.; Huettig, N.; Bauer, M.; Graebisch, C.; Smirnova, L.; Pirow, R.; Liebsch, M.; Berger-Preiß, E.; Kock, H.; Oertel, A.; Ritter, D.; Knebel, J.
Is the air/liquid interface (ALI) technique a promising in-vitro alternative for in-vivo acute inhalation toxicity testing? »In Vitro Biology Meeting« der »Society of In Vitro Biology«.
Providence, Rhode Island (USA)
15.-19. Juni 2013

Veith, N.; Reamon-Buettner, S. M.
Understanding epigenetic silencing landscapes in recombinant protein production in Chinese hamster ovary (CHO) lines. 44. Jahrestagung der Gesellschaft für Genetik.
Braunschweig
23.-25. September 2013

Wichmann, J.; Curths, C.; Delgado, S. M. J.; Becker, T.; Bleyer, M.; Kaup, F. J.; Braun, A.; Sewald, K.; Knauf, S.
Allergen-induced early airway response of monkey lung tissue after passive sensitization of monkey lung tissue with human blood plasma is comparable to human tissue. EMBRN-COST International Mast cell and Basophil Meeting 2013.
Udine (Italien)
28.-30. August 2013

Wichmann, J.; Curths, C.; Delgado, S. M. J.; Becker, T.; Bleyer, M.; Kaup, F. J.; Braun, A.; Sewald, K.; Knauf, S.
Passive sensitization of monkey lung tissue with human blood plasma. EMBRN-COST International Mast cell and Basophil Meeting 2013.
Udine (Italien)
28.-30. August 2013

Wichmann, J.; Curths, C.; Dunker, S.; Windt, H.; Hoymann, H. G.; Lauenstein, H.-D.; Becker, T.; Kaup, F. J.; Braun, A.; Knauf, S.
Invasive lung function measurement in common marmosets (*Callithrix jacchus*).
13. Symposium der »European Primate Veterinarians«.
Göttingen
28.-29. November 2013

Ziemann, C.
In vitro testing of multi-walled carbon nanotubes, a real challenge – hints and pitfalls. Society of Toxicology (SOT), 52. Jahrestagung und ToxExpo.
San Antonio, Texas (USA)
10.-14. März 2013

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. Boehringer Ingelheim Stiftung)

Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Promotionskommission der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)

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

Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL)

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)

Wissenschaftlicher Beirat für elektromagnetische Felder der schwedischen Strahlenschutzbehörde (SSM)

Herausgebergremium der Zeitschrift »Experimental and Toxicologic Pathology«

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

Uta Dörfel

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

Dr. Heinrich Ernst

Herausgebergremium der Zeitschrift »Experimental and Toxicologic Pathology«

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

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

Reviewer für die internationale Zeitschrift »Toxicologic Pathology«

Dr. Ilona Fleischhauer

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

Dr. Stefan Hahn

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

Prof. Dr. Dr. Uwe Heinrich

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

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

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

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

Wissenschaftlicher Beirat des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

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

Tierschutzkommission

Herausgebergremium der Zeitschrift »Umweltmedizin in Forschung und Praxis«

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

Mitherausgeber des Handbuchs »Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen«

Prof. Dr. Jens Hohlfeld

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«

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

Wissenschaftliches Beratergremium der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA)

Dr. Olaf Holz

Reviewer für internationale Fachzeitschriften (u. a. European Respiratory Journal, PLoS One, Respiratory Research, BMC Pulmonary Medicine)

Taskforce »Exhaled biomarkers in lung disease« der European Respiratory Society (TF-2012-11)

Dr. Heinz-Gerd Hoymann

Arbeitskreis deutscher Sicherheitspharmakologen

Dr. Rupert Kellner

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

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

Tierarzt Sascha Knauf, Ph.D.

Reviewer für die internationalen Fachzeitschriften »Journal of Zoo and Wildlife Medicine«, »PLOS One«, und »International Journal of Primatology«

Auditor für die European Association of Zoo and Wildlife Veterinarians (EAZWV)

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

Prof. Dr. Wolfgang Koch

Herausgebergremium der Zeitschrift »Journal of Aerosol Science«

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

Taskforce »Lung Overload« der ECETOC

Dr. Gustav Könnecker

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

Dr. Kristin Krome

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

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

Wissenschaftlicher Beirat des Kompetenznetzes »Asthma und COPD«

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

Dr. Oliver Licht

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

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

Vorlesungen an der RWTH Aachen über Toxikologie und Risikobewertung

Dr. Norbert Lütke

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

Dr. Inge Mangelsdorf

Ad-hoc-Arbeitsgruppe »Innenraumrichtwerte« der Kommission Innenraumlufthygiene und der Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden

Kommission »Human-Biomonitoring« des Umweltbundesamts

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

Priv.-Doz. Dr. Susanne Rittinghausen

Herausgebergremium der Zeitschrift »Experimental and Toxicologic Pathology«

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

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 Fachgruppen-Beirats der DECHEMA/GVC-Fachgruppe »Bioproszess-technik«

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-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

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

BMBF-Programm »Vermeidung von Tierversuchen«

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

Bundesamt für Strahlenschutz

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

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

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA)

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

Aerosolfreisetzung beim Ausbringen von Biozidschäumen

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)

Entwicklung und Validierung eines Tests zur Bewertung der Lungentoxizität von Formulierungen mit oberflächenaktiven Substanzen. FK 3 1329-486 6463044

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

Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

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

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

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

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

International

EU-Programm FP7: Primomed

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

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

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

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: CELL-PID

Advanced cell-based therapies for the treatment of primary immunodeficiency

EU-Projekt: Detective

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

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

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

WP3 Cross-sectional and longitudinal cohort

WP4 Bronchoscopy studies

WP5 Clinical models

WP6 Pre-clinical laboratory models

EU-Projekt: NANODEVICE

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

EU-Projekt: PHOENIX

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

EU-Projekt: SILICOAT

Industrial implementation of processes to render RCS safer in manufacturing processes

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

Aktualisierung und Erweiterung der Datenbank »Endocrine Active Substances Information System« (EASIS). JRC/IPR/2013/I.05/0023/NC

NIOSH (Norwegen)

Charakterisierung eines Virtualimpaktors zur Gewinnung von Ölnebelproben

Kooperationen mit Institutionen und Hochschulen

National

BioMedVet Research GmbH, Walsrode

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

Bundesamt für Strahlenschutz (BfS), Salzgitter

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

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 Gynäkologie und gynäkologische Onkologie
- Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie

Charité Research Organisation, Berlin

Deutsches Primatenzentrum GmbH, Göttingen

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

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«,
Forschungsgruppe Experimentelle Pneumologie

Freie Universität Berlin, Institut für Tier- und Umwelthygiene

Gesellschaft für Anlagen- und Reaktorsicherheit, Köln

Hannover Clinical Trial Center (HCTC), Hannover

Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Institut für Radiopharmazeutische
Krebsforschung

Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig

- Abteilung Vakzinologie und angewandte Mikrobiologie
- Arbeitsgruppe Immunregulation

Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung GmbH – UFZ, Leipzig

Helmholtz-Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit
und Umwelt

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, Barsbüttel

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 Grundlagen der Elektrotechnik, FG Sensorik
- Institut für Mehrphasenströmungen
- Institut für Technische Chemie
- Institut für Turbomaschinen und Fluidodynamik

LungenClinic Grosshansdorf GmbH

Medizinische Hochschule Hannover

- Abteilung Anatomie
- Abteilung Dermatologie
- Abteilung Diagnostische Radiologie
- Abteilung Experimentelle Pneumologie
- Abteilung Immunologie
- Abteilung Klinische Pharmakologie
- Abteilung Massenspektrometrie/Proteomics
- 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 Pathologie
- Institut für Pharmakologie
- Klinik für Immunologie und Rheumatologie
- Nachwuchsgruppe des SFB 587
- Qualitätsmanagement in der klinischen Forschung
- Zentrales Tierlaboratorium und Institut für Versuchstierkunde,
Experimentelle Pathologie

Robert Koch-Institut, Berlin

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

RWTH Aachen

- Institut für Pharmakologie und Toxikologie
- Universitätsklinikum, Institut für Arbeitsmedizin und Sozialmedizin

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 Clausthal, Institut für Mechanische Verfahrenstechnik

Technische Universität München

- Chirurgische Klinik und Poliklinik
- Institut für Informatik

TWINCORE, Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung,
Hannover

Umweltbundesamt, Berlin und Dessau

Universität Bonn, Institut für Humangenetik

Universität Düsseldorf

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

Universität Freiburg

- Abteilung Pneumologie
- Physikalisches Institut

Universität Gießen

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

Universität Göttingen

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

Universität Konstanz, Molekulare Toxikologie

Universität Mainz

- Abteilung Pneumologie
- Institut für Informatik
- Institut für Toxikologie (Universitätsmedizin Mainz)

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

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
- Universitätsklinikum, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Universität zu Kiel

- Institut für Organische Chemie
- Institut für Toxikologie

Universität zu Lübeck, Institut für Anatomie

Universitätsklinik Köln, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

- Bereich Krankenhaushygiene und Umweltschutz
- Medizinische Klinik und Poliklinik I

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Experimentelle Immunologie und Hepatologie

Zentrum für Allergie- und Umweltmedizin (ZAUM), München

International

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

Centro Ceramico – Bologna, Bologna (Italien)

EATRIS – European Infrastructure for Translational Medicine, Amsterdam (Niederlande)

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)

Imperial College, London (Großbritannien)

Institute of Occupational Medicine, Edinburgh (Großbritannien)

Instituto de Tecnología Cerámica, Castellón (Spanien)

Instituto Tecnológico del Plástico, Valencia (Spanien)

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

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

Life Sciences Queensland, Brisbane (Australien)

McMaster University Medical Centre, Hamilton, Ontario (Kanada)

National Institute of Occupational Health, Oslo (Norwegen)

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

OECD QSAR Expert Group (Frankreich)

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 Bern, Institut für Immunologie, Bern (Schweiz)

Universität Ostfinland, Abteilung Umweltwissenschaften, Kuopio (Finnland)

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)

Messen, Kongresse und Seminare

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

18.-19. Januar 2013

12. Workshop »Models of Asthma and COPD«

Fraunhofer ITEM
Hannover

20. Februar 2013

GMP-Gesprächskreis in Niedersachsen

Fraunhofer ITEM
Braunschweig

10.-14. März 2013

SOT 2013

Jahrestagung der »Society of Toxicology«
San Antonio, Texas (USA)

13.-14. März 2013

Forum Life Science 2013

Garching

22.-25. April 2013

BIO International Convention 2013

Chicago, Illinois (USA)

17.-20. Mai 2013

ATS 2013

Internationale Tagung der »American Thoracic Society«
Philadelphia, Pennsylvania (USA)

16.-20. Juni 2013

STP 2013

Jahrestagung der »Society of Toxicologic Pathology«
Portland, Oregon (USA)

17.-19. Juni 2013

40. Jahrestagung der »Japanese Society of Toxicology«

Tokio-Chiba, Makuhari (Japan)

23.-26. Juni 2013

ESACT 2013

23. Jahrestagung der »European Society for Animal Cell Technology«
Lille (Frankreich)

15.-18. September 2013

EUSAAT 2013

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

8.-10. Oktober 2013

Biotechnica 2013

Hannover

22.-24. Oktober 2013

Workshop »Umweltrisikobewertung von Tierarzneimitteln«

Hannover

29. Oktober-1. November 2013

AusBiotech

Brisbane (Australien)

4.-6. November 2013

BioEurope 2013

Wien (Österreich)

5.-7. November 2013

AIT-Jahrestagung 2013

Hannover

IMPRESSUM

Koordination und redaktionelle Bearbeitung
Dr. Cathrin Nastevska

Übersetzung
Karin Schlemminger

Bildmaterial

Adimas (Fotolia) – S. 39
Jan Benz (Fraunhofer ITEM) – S. 59
britta60 (Fotolia) – S. 53
Pavel Chernobrivets (Fotolia) – S. 27
Adam Gregor (Fotolia) – S. 34
Nico Herzog – S. 17 (rechts)
Leonhardt, Leibniz-Institut Dresden – S. 29
Rainer Meier/BFF, Nathalie Meier (Fraunhofer ITEM) – S. 6, 7, 8, 13, 41, 61
Ralf Mohr – Porträtaufnahmen
Nickl und Partner – S. 16
Frank Oppermann (Fotolia) – S. 55
Z. Schank (Fotolia) – S. 47
Maurizio Targhetta (Fotolia) – S. 49
Thinkstock – Titel
Alle übrigen Bilder und Abbildungen: ©Fraunhofer ITEM,
Fraunhofer-Gesellschaft.

Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck nur mit Genehmigung des Fraunhofer ITEM.
© Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM
Hannover 2014



KONTAKT

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



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

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

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

Weitere Informationen: www.item.fraunhofer.de

