



**Fraunhofer**

**ITEM**

**FRAUNHOFER-INSTITUT FÜR TOXIKOLOGIE UND EXPERIMENTELLE MEDIZIN ITEM**



**JAHRESBERICHT**

**2019**



FRAUNHOFER-INSTITUT FÜR TOXIKOLOGIE UND EXPERIMENTELLE MEDIZIN ITEM

# LEISTUNGEN UND ERGEBNISSE

JAHRESBERICHT  
**2019**

## Inhalt

<b>Unsere Mission – was uns antreibt</b>	4
<b>Vorwort</b>	5
<b>Institutsprofil</b>	6
<b>Organisationsstruktur</b>	10
<b>Ansprechpartnerinnen und Ansprechpartner</b>	11
<b>Personal und Betriebshaushalt</b>	16
<b>Kuratorium</b>	17
<b>Meldungen 2019</b>	18

### ARZNEIMITTELENTWICKLUNG

<b>Vom Medikamentenkandidaten zum Proof-of-Concept</b>	24
Entwicklung und Herstellung biopharmazeutischer Wirkstoffe	26
Regulatorische Forschung und Risikobewertung von Arzneimitteln	26
Präklinische Prüfung	27
Klinische Studien	27
<b>Projekte</b>	28
Mit gebündelten Kompetenzen Atemwegsinfektionen bekämpfen	28
Innovative Ansätze in der Tumorthherapie: Elektronenstrahl-inaktivierte NK-Zellen	28
Neue Behandlungsstrategien für immunmedierte Erkrankungen entwickeln	29
Immunchip zur Vorhersage von Immunreaktionen auf Arzneimittel und Chemikalien	29
Vergleichende Pharmakokinetik aus verschiedenen Kompartimenten der menschlichen Lunge	30
Partikelanalyse in der Ausatemluft als neue Untersuchungsmethode bei Lungenerkrankungen	30
Sputum Core Facility – optimale Sputum-Analysen für multizentrische klinische Studien	31
Klasse-I-Medizinprodukt in der Fraunhofer Allergen Challenge Chamber klinisch geprüft	31

Mit natürlichen Arzneimitteln gegen Virusinfektionen	32
Medikamentenwirkung auf bronchiale Basalzellen im neuen 3D-Organoidmodell testen	32
Herstellungsprozesses für onkolytische Viren in der Entwicklung	33
Passende Signalpeptide erhöhen die Produktion rekombinanter Therapeutika	33

### CHEMIKALIENSICHERHEIT

<b>Von der Risikoanalyse zum sicheren Produkt</b>	34
Entwicklung von Test- und Analyseverfahren	36
Toxikologische Prüfung chemischer Substanzen	36
Expositionscharakterisierung	37
Regulatorische Forschung und Risikobewertung von chemischen Substanzen	37
<b>Projekte</b>	38
Sind nicht gentoxische Kanzerogene im derzeitigen TTC-Ansatz ausreichend berücksichtigt?	38
Endokrin wirksame Substanzen – Bewertung von Beistoffen	38
Computermodell zur inhalativen Aufnahme von Arzneimitteln und Schadstoffen	39
Fallstudie zur Integration von NAMs in Read-Across-Ansätze im OECD-IATA-Projekt geprüft	39
Leukämie im Kindesalter: Untersuchung zum Einfluss von Magnetfeldern auf das Immunsystem	40
Recycling von »altem« PVC als Beispiel für Kreislaufwirtschaft	40
Targeted Metabolomics: zukunftsweisende Technologie in der Systemmedizin und -toxikologie	41
Hemmung der Quarztoxizität durch material-adaptierte Oberflächenbeschichtung	41

## TRANSLATIONALE MEDIZINTECHNIK

<b>Von der Idee zum sicheren Medizinprodukt</b>	42
Geräteentwicklung und Fertigungsprozesse	44
Prüfung und Testmethoden	44
Regulatorik	45
<b>Projekte</b>	46
EU-Projekt MDOT: Mit einer Open-Innovation-Testplattform bei der Zertifizierung von Medizinprodukten unterstützen	46
Spezielles Prüfsystem für Neugeborenen-Aerosoltherapien	47
Regulatorik in der Medizintechnik – universitäres Weiterbildungsangebot	47

## PERSONALISIERTE TUMORTHERAPIE

<b>Von der Molekularanalyse zur personalisierten Therapie</b>	48
Einzelzellanalytik	50
Innovative Tumormodelle	50
Mathematische Modellierung und Bioinformatik	51
<b>Projekte</b>	52
Neue Therapien für Bestrophinopathien mittels Hochdurchsatz-Wirkstoffscreening entwickeln	52
Erkenntnisgewinn über Meningeosis Carcinomatosa durch Liquor-Analysen	52
Mikro-RNA-Sequenzierung auf Einzelzellebene	53

<b>70 Jahre Fraunhofer – 70 Jahre Zukunft</b>	54
<b>Fraunhofer-intern vernetzt</b>	55
<b>Namen, Daten, Ereignisse</b>	58
Ganzjährig aktuell	60
Mitarbeit in Gremien	60
Öffentlich geförderte Forschungsprojekte	64
Kooperationen	66
Messen, Kongresse und Seminare	69
<b>Impressum</b>	74

## **UNSERE MISSION – WAS UNS ANTREIBT**



**Wir forschen, um Gesundheit zu verbessern,  
vor Gefährdung zu schützen und Sicherheit zu erzeugen.**



**Wir bewerten und entwickeln die Materialien,  
Medikamente und Medizintechnik von morgen.**



**Wir überführen unsere Grundlagenforschung in  
industrielle Anwendung im regulatorischen Umfeld.**

# VORWORT



Liebe Leserinnen und Leser,

wir leben in einer zunehmend dynamischen Welt. Technologische Zyklen werden immer kürzer, unsere Lebensgewohnheiten und Bedürfnisse verändern sich rasant. Diese Entwicklungen bringen Fragen und Herausforderungen mit sich – insbesondere auch Herausforderungen, die die nachhaltige Gesundheit der Menschen betreffen. Dafür entwickelt das Fraunhofer ITEM kreativ effektive Lösungen.

Um auch für die Zukunft gut aufgestellt zu sein und uns analog zu dieser Dynamik weiterzuentwickeln, haben wir uns in einem partizipativ angelegten Entwicklungsprozess ein neues Leitbild gegeben. Dieses Leitbild, bestehend aus Mission, Vision und Leitsätzen für unsere Zusammenarbeit, soll gleichermaßen Orientierung und Motivation sowie einen Referenzrahmen für unsere Zusammenarbeit geben. Damit definieren wir, wofür wir einstehen, wohin wir wollen und an welchen Werten und Prinzipien wir uns orientieren, um gemeinsam aktuelle und künftige Herausforderungen zu meistern. Mit unserem Leitbild schaffen wir die Basis für eine erfolgreiche angewandte und innovative Forschung.

Was uns antreibt ist der Wille, die Gesundheit des Menschen zu verbessern und ihn vor gesundheitlichen Risiken zu schützen. Dafür entwickeln wir oder unterstützen bei der Entwicklung von Materialien, Medikamenten und Medizintechnik von morgen. Wir orientieren unsere Grundlagenforschung an den gesundheitlichen Bedürfnissen und Erfordernissen der Gesellschaft und haben dabei auch die Marktentwicklungen im Blick, um Forschungsergebnisse erfolgreich in die Anwendung bringen zu können.

Auf diesem Weg ragten einige unserer Projekte im vergangenen Jahr besonders heraus, wie das deutsch-australische Projekt iCAIR®, in dem neue antiinfektive Therapien entwickelt werden, und zwar von der Identifizierung therapeutischer Zielstrukturen bis hin zum klinischen Proof-of-Concept, oder die Forschungs-

projekte zu Bakteriophagen, bei denen Lösungen für das Problem der zunehmenden Antibiotikaresistenzen entwickelt werden. Außerdem arbeiten wir mit anderen Fraunhofer-Instituten zum Thema Immunerkrankungen zusammen: Der Forschungscluster CIMD hat zum Ziel, innovative Ideen in individualisierte Therapien umzusetzen. Auf dem Gebiet der Toxikologie erlebt die Risikobewertung von Chemikalien derzeit einen Paradigmenwechsel. Forschende am Fraunhofer ITEM beteiligen sich am EU-Projekt ToxRisk, Europas Flaggschiff für eine auf dem Wirkmechanismus basierende, tierversuchsfreie Sicherheitsbewertung für das 21. Jahrhundert. Und auch das Leistungszentrum Translationale Medizintechnik zählt zu unseren Leuchtturmprojekten: Es verhilft mit seiner Forschung und Entwicklung zu einem erfolgreichen Gelingen des Transfers von Medizinprodukten von der Forschung in die Klinik. Medizinprodukte stehen auch im EU-Projekt MDOT im Mittelpunkt – hier beteiligen wir uns an der Entwicklung einer Open-Innovation-Testplattform zur Unterstützung kleiner und mittlerer Medizintechnikunternehmen bei der Zertifizierung von Medizinprodukten. Und schließlich – um der zunehmenden Digitalisierung in der Forschungswelt zu begegnen – widmen wir uns verstärkt der Bioinformatik. Eine gleichnamige Projektgruppe ist im Herbst 2019 gestartet.

Unsere Vision am Fraunhofer ITEM ist es, Wegbereiter für nachhaltige Gesundheit zu sein. Begleiten Sie uns mit dem Lesen des vorliegenden Jahresberichts ein Stück des Weges, liebe Leserin, lieber Leser.

Ihr

Norbert Krug  
Institutsleiter





# INSTITUTSPROFIL

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

## Gesundheit schützen

Um die Gesundheit zu schützen, sind Umwelt-, Arbeits- und Verbraucherschutz essenziell. Das Fraunhofer ITEM unterstützt die Industrie und die öffentliche Hand darin, mögliche Gefahren für die Gesundheit, die sich durch neue Produkte und Prozesse ergeben, frühzeitig zu erkennen und zu vermeiden. Dafür untersuchen Fraunhofer-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler neuartige Produkte und Prozesse, deren gesundheitsrelevantes Gefahrenpotenzial noch nicht bekannt ist, wie z. B. das verschiedener Nanomaterialien. Sie prüfen, inwieweit der Mensch gegenüber diesen exponiert wird, und entwickeln Vorschläge zur Vermeidung oder Reduzierung solcher Gefährdungen. Für den experimentellen Teil der Risikoabschätzung verfügt das Fraunhofer ITEM über das wissenschaftliche Know-how und die toxikologischen Untersuchungsmethoden. Ein Schwerpunkt liegt auf dem Gebiet der Inhalationstoxikologie. Dafür können komplexe Atmosphären und Testaerosole im Labormaßstab erzeugt und das Expositionsszenario für In-vitro- oder In-vivo-Studien nachgestellt werden. Es werden auch computergestützte mathematische Expositionsmodelle eigens entwickelt und eingesetzt.

## Chemikalien im 21. Jahrhundert sicher bewerten

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

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

## Medikamentenkandidaten präklinisch prüfen

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

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



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

### **Verträglichkeit und Wirksamkeit von Medikamenten klinisch prüfen**

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

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

### **Biopharmaka von der Zelllinie bis zum Prüfpräparat herstellen**

Am Standort Braunschweig werden Herstellungsverfahren für biopharmazeutische Wirkstoffe – einfache Proteine und komplexe Viren (auch Bakteriophagen) und Zellen – entwickelt: an-

gefangen von rekombinanten Produktionszelllinien über Master- und Working-Zellbanken, Bioprozessentwicklung und Scale-up bis hin zur Herstellung von Pilotchargen dieser Wirkstoffe und der sterilen Herstellung klinischer Prüfpräparate als Infusionslösungen oder abgefüllt in Vials bzw. Ampullen – entsprechend den GMP-Richtlinien.

### **Medizinprodukte vom Labor in die Klinik bringen**

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

### **Tumore personalisiert diagnostizieren**

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

### **Bioinformatik für Gesundheit und Chemikaliensicherheit**

Die Verarbeitung großer Datenmengen wird auch zukünftig eine große Herausforderung bleiben, insbesondere auch in den Lebenswissenschaften. Durch die Individualisierung der Medizin werden zukünftig vermehrt individuelle Datensätze



- 1 *Optimale Bedingungen für klinische Studien – insbesondere für Proof-of-Concept-Studien – finden Forschende und Ärzte im klinischen Forschungszentrum CRC Hannover.*
- 2 *Die Pharmazeutische Biotechnologie am Fraunhofer ITEM in Braunschweig entwickelt Herstellungsverfahren für biopharmazeutische Wirkstoffe.*
- 3 *Am Fraunhofer ITEM am Standort Regensburg ist die personalisierte Tumorthherapie das Thema der Forschung und Entwicklung.*

ausgewertet werden müssen und auch im Bereich der Regulierung, sei es von Arzneimitteln oder Chemikalien, ist zunehmend die Analyse großer Datenmengen notwendig. Außerdem hängt die Weiterentwicklung neuer Verfahren wie Hochdurchsatz-Technologien und Omics-Analysen ganz wesentlich mit der Verfügbarkeit effizienter bioinformatischer Methoden zusammen. Seit Herbst 2019 ist die Bioinformatik als Projektgruppe am Institut verankert. Sie steht mit ihrer Kompetenz direkt an der Schnittstelle zwischen Forschung und industrieller Anwendung neu entwickelter Datenanalyse-Verfahren.

### **GXP – Qualitätssicherung nach internationalen Standards**

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

## **Leuchtturmprojekte**

Als Leuchtturmprojekte sehen wir Themen, die von besonderer Relevanz für die Gesundheit des einzelnen Menschen und der Gesellschaft sind – Themen, die uns deswegen wichtig sind.

[www.item.fraunhofer.de/leuchtturm-projekte](http://www.item.fraunhofer.de/leuchtturm-projekte)

### **EU-ToxRisk: Toxikologische Risikobewertung**

Europas Flaggschiff für eine auf dem Wirkmechanismus basierende, tierversuchsfreie Sicherheitsbewertung für das 21. Jahrhundert.

### **Deutsch-australisches Projekt iCAIR®**

Im Forschungsverbund neue antiinfektive Therapien entwickeln – von der Identifizierung therapeutischer Zielstrukturen bis hin zum präklinischen Proof-of-Concept.

### **Bakteriophagen als Arzneimittel**

Im Kampf gegen zunehmende Antibiotikaresistenzen Bakteriophagen-Therapien entwickeln und Phagen als zugelassenes Arzneimittel etablieren.

### **Leistungszentrum Translationale Medizintechnik**

Ziel des Leistungszentrums: Medizinprodukte von der Grundlagenforschung in die klinische Prüfung bringen und dabei die wissenschaftlichen und wirtschaftlichen Hürden effektiv meistern.

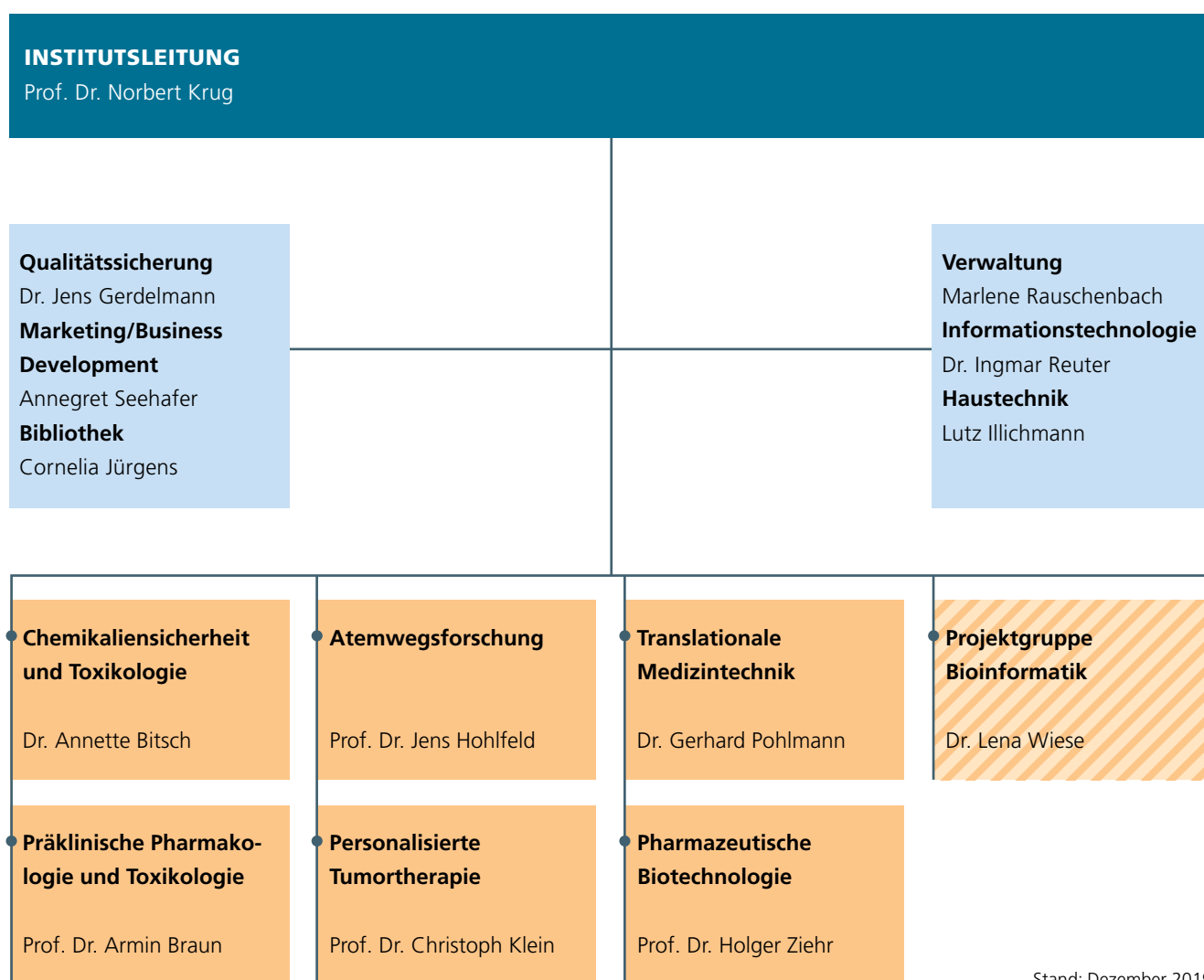
### **EU-MDOT: Unterstützung für Medizintechnikfirmen**

Mit dem EU-Projekt MDOT kleine und mittlere Medizintechnikfirmen bei der Zertifizierung von Medizinprodukten unterstützen – mithilfe der Entwicklung einer Open-Innovation-Testplattform.

### **Forschungscluster immunmedierte Erkrankungen**

Im Fraunhofer CIMD bündeln drei Fraunhofer-Institute ihre Kompetenzen, um innovative Ideen für individualisierte Therapien auf dem Gebiet der Immunerkrankungen effizient umzusetzen.

# ORGANISATIONSSTRUKTUR



Stand: Dezember 2019

Die geschäftsführende Institutsleitung hat Prof. Dr. Norbert Krug inne. Unter der Institutsleitung ist das Fraunhofer ITEM in sechs Bereiche strukturiert, deren Kompetenzen in drei Geschäftsfeldern gebündelt sind: Arzneimittelentwicklung, Chemikaliensicherheit und Translationale Medizintechnik. Eine Kompetenz, die in alle Geschäftsfelder einfließt, die Bioinformatik, bringt die gleichnamige Projektgruppe ein.

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

# ANSPRECHPARTNERINNEN UND ANSPRECHPARTNER

Für Fragen zu einzelnen Forschungsthemen oder Angeboten nehmen Sie gerne gezielt Kontakt zu den entsprechenden Ansprechpartnerinnen und Ansprechpartnern auf.

Die Kompetenzen der unterschiedlichen Bereiche am Institut sind entsprechend den Geschäftsfeldern – Arzneimittelentwicklung, Chemikaliensicherheit und Translationale Medizintechnik – gebündelt. Außerdem arbeiten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler am Standort Regensburg auf dem Gebiet der personalisierten Tumorthherapie in dem gleichnamigen Bereich.

## Institutsleitung

### **Prof. Dr. Norbert Krug**

Geschäftsführender Institutsleiter

Ärztlicher Direktor

Telefon +49 511 5350-8100

[norbert.krug@item.fraunhofer.de](mailto:norbert.krug@item.fraunhofer.de)

### **Prof. Dr. Jens Hohlfeld**

Stellvertretender Institutsleiter

Bereichsleiter Atemwegsforschung

Telefon +49 511 5350-8101

[jens.hohlfeld@item.fraunhofer.de](mailto:jens.hohlfeld@item.fraunhofer.de)

---

## Chemikaliensicherheit und Toxikologie

### **Dr. Annette Bitsch**

Bereichsleiterin Chemikaliensicherheit und Toxikologie

Telefon +49 511 5350-302

[annette.bitsch@item.fraunhofer.de](mailto:annette.bitsch@item.fraunhofer.de)

### **Dr. Sylvia Escher**

Abteilungsleiterin In-silico-Toxikologie

Telefon +49 511 5350-330

[sylvia.escher@item.fraunhofer.de](mailto:sylvia.escher@item.fraunhofer.de)

### **Ariane Zwintscher**

Abteilungsleiterin Regulatorik

Telefon +49 511 5350-312

[ariane.zwintscher@item.fraunhofer.de](mailto:ariane.zwintscher@item.fraunhofer.de)

### **Dr. Otto Creutzenberg**

Abteilungsleiter Inhalationstoxikologie

Telefon +49 511 5350-461

[otto.creutzenberg@item.fraunhofer.de](mailto:otto.creutzenberg@item.fraunhofer.de)

**Dr.-Ing. Katharina Schwarz**

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

**Dr. Sven Schuchardt**

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

**Dr. Rupert Kellner**

Arbeitsgruppenleiter Datenbanken und Informationssysteme  
Telefon +49 511 5350-106  
rupert.kellner@item.fraunhofer.de

**Petra Wiedemeier**

Arbeitsgruppenleiterin Dokumentation  
Telefon +49 511 5350-327  
petra.wiedemeier@item.fraunhofer.de

**Präklinische Pharmakologie und Toxikologie**

**Prof. Dr. Armin Braun**

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

**Dr. Katherina Sewald**

Abteilungsleiterin Präklinische Pharmakologie und  
In-vitro-Toxikologie  
Telefon +49 511 5350-323  
katherina.sewald@item.fraunhofer.de

**Dr. Sabine Wronski**

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

**Dr. Christina Hesse**

Arbeitsgruppenleiterin Respiratorische Pharmakologie  
Telefon +49 511 5350-421  
christina.hesse@item.fraunhofer.de

**Dr. Tanja Hansen**

Arbeitsgruppenleiterin In-vitro-Testsysteme  
Telefon +49 511 5350-226  
tanja.hansen@item.fraunhofer.de

**Dr. Christina Ziemann**

Arbeitsgruppenleiterin Genetische Toxikologie und Tumorfor-  
schung  
Telefon +49 511 5350-203  
christina.ziemann@item.fraunhofer.de

**Priv.-Doz. Dr. Susanne Rittinghausen**

Abteilungsleiterin Pathologie  
Telefon +49 511 5350-310  
susanne.rittinghausen@item.fraunhofer.de

## **Atemwegsforschung**

### **Prof. Dr. Jens Hohlfeld**

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

### **Dr. Philipp Badorrek**

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

### **Prof. Dr. Antje Prasse**

Abteilungsleiterin Klinische und translationale Fibroseforschung  
Telefon +49 511 5350-8151  
antje.prasse@item.fraunhofer.de

### **Dr. Meike Müller**

Abteilungsleiterin Biomarkeranalyse und -entwicklung  
Telefon +49 511 5350-8144  
meike.mueller@item.fraunhofer.de

### **Dr. Olaf Holz**

Arbeitsgruppenleiter Klinische Methodenentwicklung  
Telefon +49 511 5350-8141  
olaf.holz@item.fraunhofer.de

## **Personalisierte Tumorthherapie**

### **Prof. Dr. Christoph Klein**

Bereichsleiter Personalisierte Tumorthherapie  
Telefon +49 941 298480-21  
christoph.andreas.klein@item.fraunhofer.de

### **Dr. Stefan Kirsch**

Arbeitsgruppenleiter Innovative molekulare Technologie und Biomarkeridentifizierung  
Telefon +49 941 298480-26  
stefan.kirsch@item.fraunhofer.de

### **Dr. Bernhard Michael Polzer**

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

### **Dr. Christian Werno**

Arbeitsgruppenleiter Präklinische Therapiemodelle  
Telefon +49 941 298480-51  
christian.werno@item.fraunhofer.de

### **Dr. Kamran Honarnejad**

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

### **Dr. Jens Warfsmann**

Arbeitsgruppenleiter Bioinformatik und Datenmanagement  
Telefon +49 941 298480-28  
jens.warfsmann@item.fraunhofer.de

## **Translationale Medizintechnik**

### **Dr. Gerhard Pohlmann**

Bereichsleiter Translationale Medizintechnik  
Abteilungsleiter Medizinische Inhalation  
Telefon +49 511 5350-116  
gerhard.pohlmann@item.fraunhofer.de

### **Prof. Dr. Theodor Doll**

Abteilungsleiter Implantatsysteme  
Abteilungsleiter Leistungszentrum  
Telefon +49 511 5350-248  
theodor.doll@item.fraunhofer.de

## **Pharmazeutische Biotechnologie**

### **Prof. Dr. Holger Ziehr**

Bereichsleiter Pharmazeutische Biotechnologie  
Telefon +49 531 6181-6000  
holger.ziehr@item.fraunhofer.de

### **Dr. Jens Paulsen**

Arbeitsgruppenleiter Aufarbeitungstechnik  
Telefon +49 531 6181-6400  
jens.paulsen@item.fraunhofer.de

### **Dr.-Ing. Claudius Seitz**

Arbeitsgruppenleiter Mikrobielle Kultivierung  
Telefon +49 531 6181-6347  
claudius.seitz@item.fraunhofer.de

### **Dr. Markus Heine**

Arbeitsgruppenleiter Zellkulturtechnik  
Telefon +49 531 6181-6307  
markus.heine@item.fraunhofer.de

### **Dr. Nico Langer**

Arbeitsgruppenleiter Qualitätskontrolle  
Telefon +49 531 6181-6502  
nico.langer@item.fraunhofer.de



## **Projektgruppe Bioinformatik**

**Dr. Lena Wiese**

Leiterin Projektgruppe Bioinformatik

Telefon +49 511 5350-303

lena.wiese@item.fraunhofer.de

---

## **Qualitätssicherung**

**Dr. Jens Gerdemann**

Leiter Qualitätssicherung am Standort Hannover

Telefon +49 511 5350-349

jens.gerdemann@item.fraunhofer.de

**Dr. Neophytos Papamichael**

Leiter Qualitätssicherung am Standort Braunschweig

Telefon +49 531 6181-6200

neophytos.papamichael@item.fraunhofer.de

---

## **Marketing und Business Development**

**Annegret Seehafer**

Abteilungsleiterin Marketing und Business Development

Telefon +49 511 5350-402

annegret.seehafer@item.fraunhofer.de

---

## **Bibliothek**

**Cornelia Jürgens**

Abteilungsleiterin Bibliothek

Telefon +49 511 5350-517

cornelia.juergens@item.fraunhofer.de



# PERSONAL UND BETRIEBSHAUSHALT

Am Jahresende 2019 waren am Fraunhofer ITEM an allen drei Standorten – Hannover, Braunschweig und Regensburg – insgesamt 383 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter tätig, mit einem Frauenanteil von 62 Prozent. Am Institut arbeiten und forschen Mitarbeitende aus 15 Ländern gemeinsam.

Zu den Beschäftigten zählen:

- 314 Wissenschaftler, Techniker und Verwaltungsangestellte
- 17 Doktoranden
- 38 Studierende (Bacheloranden und Masteranden)
- 11 Auszubildende
- 3 Praktikanten

Der Betriebshaushalt im Jahr 2019 hatte ein Volumen von rund 31 Millionen Euro. Die Finanzierung aus selbst erwirtschafteten Mitteln belief sich auf 69 Prozent. Der Anteil der Industrieerträge am Betriebshaushalt betrug 46 Prozent.

Die Investitionen des Fraunhofer ITEM beliefen sich auf rund 3,4 Millionen Euro.

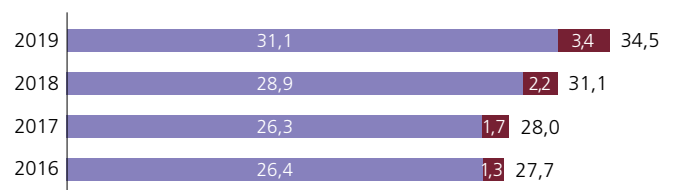
## Das Personal des Fraunhofer ITEM

Anzahl der Mitarbeitenden



## Gesamthaushalt des Fraunhofer ITEM

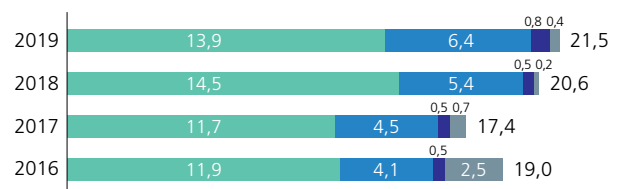
in Mio. €



- Betriebshaushalt
- Investitionen

## Auftraggeber und externe Erträge des Fraunhofer ITEM

in Mio. €



- Industrie und Wirtschaftsverbände
- Öffentliche Auftraggeber
- EU
- Sonstige

# KURATORIUM

Die Kuratorien der einzelnen Fraunhofer-Institute stehen der jeweiligen Institutsleitung beratend zur Seite. Ihnen gehören Personen aus Wissenschaft, Wirtschaft und der öffentlichen Hand an. Mitglieder des Kuratoriums des Fraunhofer ITEM waren im Jahr 2019:

**Dr. Eckhard von Keutz**

Kuratoriumsvorsitzender  
Head of Translational Sciences,  
Bayer AG

**Dr. Marcus Beiner**

Stellv. Abteilungsleiter Forschung, Innovation, Europa,  
Referatsleiter Europa, Internationales,  
Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

**Prof. Dr. Paul-Georg Germann**

Head of Global Non-clinical Safety, Merck KGaA

**Prof. Dr. Wolfgang Herr**

Direktor und Lehrstuhlinhaber der Klinik und Poliklinik  
für Innere Medizin III,  
Universitätsklinikum Regensburg

**Prof. Dr. Edith M. Hessel**

Vice President and Head Refractory Respiratory Inflammation  
Discovery Performance Unit,  
GlaxoSmithKline UK (Großbritannien)

**Prof. Dr. Michael Hildebrand**

Geschäftsführer,  
Hildebrand Pharma Consulting

**Dr. Sylvia Jacobi**

Corporate Toxicology Director,  
Albemarle Europe (Belgien)

**Prof. Dr. Dieter Jahn**

Geschäftsführender Leiter des Instituts für Mikrobiologie,  
Technische Universität Braunschweig,  
Sprecher des Braunschweig Integrated Centre of Systems  
Biology – BRICS

**Dr. Frank Kalkbrenner**

Geschäftsführer, Boehringer Ingelheim  
Corporate Venture Fund

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

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

**Ministerialrätin Dr. Evelyn Obele**

Referatsleiterin 614 – Gesundheitsforschung, Medizintechnik,  
Bundesministerium für Bildung und Forschung

**Prof. Clive Page, OBE, Ph.D.**

Leiter des Sackler Institute of Pulmonary Pharmacology,  
School of Cancer and Pharmaceutical Science,  
King's College London (Großbritannien)

**Prof. Dr. med. Julia Carolin Stingl**

Universitätsprofessorin für Molekulare Pharmakologie,  
Lehrstuhlinhaberin und Direktorin Institut für Klinische  
Pharmakologie,  
Uniklinik RWTH Aachen

**Dr. Torsten Wagner**

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

# MELDUNGEN 2019



## Regensburger Onkologie-Preis

Dr. Nataša Stojanović, Wissenschaftlerin am Fraunhofer ITEM in Regensburg, hat für das Paper »Microfluidic enrichment, isolation and characterization of disseminated melanoma cells from lymph node samples« den Regensburger Onkologie-Preis erhalten. Die Preisverleihung fand am 3. Juli 2019 im Rahmen des Kongresses »Highlights vom amerikanischen Krebskongress – Neues in der Therapie gegen Krebs« statt. An der Arbeit waren auch ihre Fraunhofer-Kollegen Dr. Kathrin Weidele und Dr. Bernhard Polzer maßgeblich beteiligt. Die vielversprechenden Forschungsergebnisse wurden im Januar 2019 im »International Journal of Cancer« veröffentlicht.

[www.item.fraunhofer.de/onkologie-preis](http://www.item.fraunhofer.de/onkologie-preis)

## Gründung der ersten Deutschen Gesellschaft für Metabolomforschung

Die erste Deutsche Gesellschaft für Metabolomforschung e. V. (DGMet) wurde im Mai 2019 im BRICS (Braunschweig Integrated Centre of Systems Biology) der Technischen Universität Braunschweig gegründet. Sie widmet sich der Erforschung des Stoffwechsels, also des Metabolismus, und seiner Produkte. Dr. Sven Schuchardt, Leiter der Abteilung »Bio- und Umweltanalytik« am Fraunhofer ITEM, ist ein Gründungsmitglied der DGMet und gewählter Schatzmeister. Zum DGMet-Präsidium gehören neben Sven Schuchardt (dritter v. l. und dann v. l. n. r.) Jennifer Kirwan vom Max-Delbrück-Centrum in Berlin, Karsten Hiller von der TU Braunschweig, Jerzy Adamski vom Helmholtz



Zentrum München, Meina Neumann-Schaal vom Leibniz-Institut DSMZ und Sabine Metzger von der Universität Köln. Mit dem Zusammenschluss sollen die Erforschung des Metabolismus gestärkt und die Metabolomforschenden besser vernetzt werden – mit dem Ziel, Verbundforschungen zu fördern.

[www.item.fraunhofer.de/gruendung-dgmet](http://www.item.fraunhofer.de/gruendung-dgmet)

## Qualitätsbewertung von Sputumzellen in klinischen Studien zu Asthma und COPD

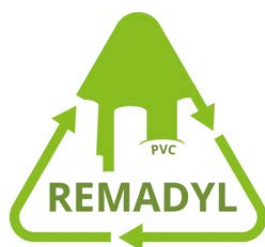
Die Analyse von induziertem Sputum ist eine nichtinvasive Methode zur Beurteilung der Atemwegsentzündung und wird häufig in klinischen Studien zu Asthma und COPD eingesetzt. Die Qualität von Sputumzellpräparaten wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Damit Proben aber nicht unnötig aus einer Analyse ausgeschlossen werden bzw. damit es eine bessere Definition für den Ausschluss von Proben gibt, haben Forschende des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL) und des Fraunhofer ITEM eine neue Bewertungsskala entwickelt. Publiziert wurden die Daten im »International Journal of COPD« in dem Beitrag »Rating sputum cell quality in clinical trials for asthma and COPD treatment«.

[www.item.fraunhofer.de/sputum-zentrum](http://www.item.fraunhofer.de/sputum-zentrum)



## Projektpartner im EU-Projekt REMADYL

Das Fraunhofer ITEM ist einer von 15 europäischen Partnern im EU-Projekt REMADYL, das vom EU-Förderprogramm Horizon 2020 über die nächsten vier Jahre finanziert wird. Ziel des gemeinsamen Projekts ist es, auf der Grundlage der extraktiven Extrusionstechnologie ein kontinuierliches und nachhaltiges Extrusionsverfahren zu entwickeln. In Kombination mit neuartigen Lösungsmitteln und Schmelzfiltration sollen unter REACH regulierte Altstoffe aus Polyvinylchlorid (PVC) entfernt werden. Das so gereinigte PVC kann anschließend wieder in den Materialkreislauf zurückgeführt werden.



[www.item.fraunhofer.de/projekt-remadyl](http://www.item.fraunhofer.de/projekt-remadyl)

## Projektgruppe Bioinformatik geht an den Start

Mit Blick auf die zunehmende Digitalisierung in der Forschungswelt ist im Herbst 2019 die Attract-Projektgruppe Bioinformatik unter der Leitung von Dr. Lena Wiese gestartet. Ein Ziel der Projektgruppe ist es, die Datenanalysen in der Gesundheitsforschung durch neuartige intelligente Methoden zu verbessern und spezielle Verfahren bereitzustellen, um effiziente und validierte Analysen durchführen zu können. Das Förderprogramm »Fraunhofer Attract« bietet hervorragenden externen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern die Möglichkeit, ihre Ideen innerhalb eines optimal ausgestatteten Fraunhofer-Instituts marktnah in Richtung Anwendung voranzutreiben.

[www.item.fraunhofer.de/bioinformatik](http://www.item.fraunhofer.de/bioinformatik)



## EU-Projekt MDOT für einfachere Prüfung und höhere Sicherheit von Medizinprodukten

Im EU-Projekt MDOT, das vom Fraunhofer ITEM koordiniert wird, soll mit einem Förderbudget von 8,3 Millionen Euro innerhalb von fünf Jahren anhand von drei Beispieltechnologien in den Bereichen Inhalatoren, neuronale Implantate und Hüftersatz-Beschichtungen eine Plattform entwickelt werden, die kleine und mittlere Medizintechnikunternehmen bei der Konformitätsbewertung ihrer Medizinprodukte unterstützt.

[www.item.fraunhofer.de/projekt-mdot](http://www.item.fraunhofer.de/projekt-mdot)





## Fraunhofer iCAIR® eröffnet neue Wege für die Entwicklung antiviraler Medikamente

Im Projekt Fraunhofer iCAIR® gehen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der australischen Griffith University, der Medizinischen Hochschule Hannover und des Fraunhofer ITEM neue Wege zur Entwicklung antiinfektiver Therapien. Für die Forschung nutzen sie auch lebende menschliche Lungengewebeschnitte, sogenannte Precision-Cut Lung Slices (PCLS). Sie zeigten auf der Jahrestagung 2019 der American Thoracic Society, dass der von den australischen Forschern entwickelte und bereits zugelassene Wirkstoff Zanamivir in PCLS, die ex vivo mit Influenza-Viren infiziert wurden, ebenso antiviral wirkt wie auch im intakten menschlichen Organismus. Humane PCLS (siehe Abbildung) sind folglich für die präklinische Wirksamkeitsprüfung neuer antiviraler Medikamente geeignet. Zurzeit prüfen die Fraunhofer-Wissenschaftler die von den australischen Kollegen neu entwickelten Wirkstoffe im PCLS-Modell.

[www.item.fraunhofer.de/projekt-icair](http://www.item.fraunhofer.de/projekt-icair)

## Fraunhofer ITEM unterstützt bei der Umsetzung der Leitlinien zur Identifizierung endokriner Disruptoren

Endokrine Disruptoren sind chemische Stoffe, die schädliche Wirkungen auf das Hormonsystem haben können. Seit 2018 ist die Leitlinie zur Identifizierung endokriner Disruptoren in Kraft, welche im Rahmen der Biozidprodukte-Verordnung deren Umsetzung regelt. Fraunhofer-Wissenschaftler unterstützen mit ihrer speziellen toxikologischen Expertise bei wissenschaftlichen und regulatorischen Fragen zur Bewertung des endokrinen Potenzials von Bioziden und Pflanzenschutzmitteln.

[www.item.fraunhofer.de/endokrine-disruptoren](http://www.item.fraunhofer.de/endokrine-disruptoren)



## So was geht nur am Zukunftstag!

Mit Zellen experimentieren, hauchdünne Lungenschnitte unter dem Lichtmikroskop untersuchen – und was ist eigentlich eine Biobank? 23 junge Schülerinnen und Schüler haben im Rahmen des Zukunftstages 2019 die Gelegenheit ergriffen und einen Blick in die Arbeitswelt am Fraunhofer ITEM geworfen.

[www.item.fraunhofer.de/zukunftstag2019](http://www.item.fraunhofer.de/zukunftstag2019)



## Neuartige Therapeutika sicherer machen: Fraunhofer ITEM beteiligt sich am EU-Projekt imSAVAR

Nicht nur in der Krebsmedizin etablieren sich zunehmend auch Zell- und Gentherapien als Alternative oder Ergänzung zu den klassischen niedermolekularen Wirkstoffen und Biologicals. Eine wesentliche Herausforderung bei der Entwicklung neuer Therapien ist und bleibt deren präklinische Wirksamkeits- und Sicherheitsbewertung. Während präklinische Untersuchungen bislang vor allem die grundlegende Toxizität eines neuen Therapeutikums auf das (gesunde) Immunsystem untersuchen, fehlt es an nichtklinischen Modellen, die die individuellen Interaktionen des menschlichen Immunsystems im pathogenen Zustand genau erfassen. Das EU-Konsortium imSAVAR begegnet dieser Herausforderung mit der Entwicklung innovativer Modellsysteme für die Evaluation immunmodulierender Therapeutika.

[www.item.fraunhofer.de/projekt-imsavar](http://www.item.fraunhofer.de/projekt-imsavar)





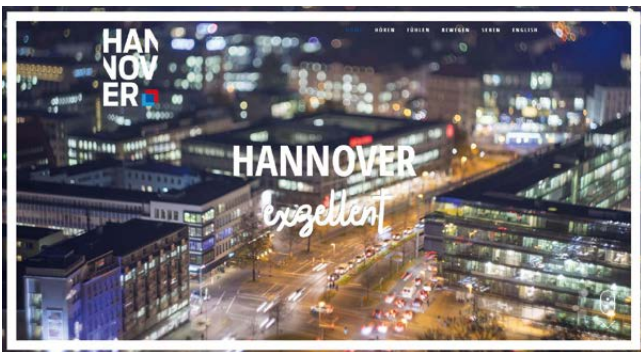


## Open-Innovation-Testplattform für Medizinprodukte

Mit dem Ziel, europäische Medizintechnikunternehmen im globalen Wettbewerb zu unterstützen, hat die EU das Projekt TBMED – »An Open-Innovation Test Bed for the Development of High-Risk Medical Devices« – aufgelegt. Das Fraunhofer ITEM ist mit weiteren 12 Projektpartnern aus Spanien, Frankreich, Irland und Deutschland maßgeblich an der Entwicklung einer

Testplattform für Hochrisiko-Medizinprodukte beteiligt. Gefördert wird das Projekt mit 8,5 Millionen Euro aus dem EU-Rahmenprogramm Horizon 2020 und läuft bis Ende Februar 2023.

[www.item.fraunhofer.de/projekt-tbmed](http://www.item.fraunhofer.de/projekt-tbmed)



## Exzellente Bühne für exzellente Forschung!

Die Landeshauptstadt Hannover hat ihren Erfolg in der Exzellenzstrategie von Bund und Ländern zum Anlass genommen, die Kampagne »Hannover exzellent« ins Leben zu rufen, um sich damit bundesweit zu präsentieren. Als Repräsentant exzellenter Forschung in Hannover und Partner im Exzellenzcluster Hearing4all darf auch das Fraunhofer ITEM einen wesentlichen Beitrag zu dieser Kampagne leisten.

[www.item.fraunhofer.de/hannover-exzellent](http://www.item.fraunhofer.de/hannover-exzellent)

# ARZNEIMITTEL- ENTWICKLUNG





## VOM MEDIKAMENTEN- KANDIDATEN ZUM PROOF-OF-CONCEPT

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

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

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

[www.item.fraunhofer.de/Arzneimittelentwicklung](http://www.item.fraunhofer.de/Arzneimittelentwicklung)



### Entwicklung und Herstellung biopharmazeutischer Wirkstoffe

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

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

### Regulatorische Forschung und Risikobewertung von Arzneimitteln

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

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



## Präklinische Prüfung

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

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

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

## Klinische Studien

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

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

## PROJEKTE

### Mit gebündelten Kompetenzen Atemwegsinfektionen bekämpfen

Um die zunehmende globale Bedrohung durch Infektionskrankheiten, insbesondere durch resistente Bakterien und Viren, zu bekämpfen, werden dringend neue Therapeutika benötigt. Mit der Gründung von iCAIR®, dem »International Consortium for Anti-Infective Research«, haben Forschende des Fraunhofer ITEM in Kooperation mit der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) und dem Institute for Glycomics der Griffith University in Australien eine Proof-of-Concept-Plattform für die Entwicklung neuer antiinfektiver Therapien etabliert. Aktuell werden neue antivirale Wirkstoffe gegen Influenza und Parainfluenza entwickelt. Von Interesse ist auch, welche Immunantwort durch eine Infektion in der Lunge ausgelöst wird und wie sich Risikofaktoren wie Rauchen auf diese auswirken können. Dafür wird in ex vivo kultivierten lebenden

Lungengewebeschnitten nachgestellt, wie Zigarettenrauch die Barrierefunktion von Atemwegsepithelzellen herabsetzt und zu einer verminderten antiviralen Immunantwort führt. Auch für bakterielle Infektionen ist die Interaktion mit dem Wirt von großer Bedeutung. Bakterien wie *Pseudomonas aeruginosa* adaptieren sich schnell an die Wirtsumgebung und entgehen so der Immunabwehr, was zu schwer behandelbaren chronischen Infektionen führt. Gemeinsam mit Kooperationspartnern des TWINCORE in Hannover und der MHH untersuchen die Forschenden, wie Risikofaktoren des Wirts, z. B. das Alter, die Infektion beeinflussen und inwiefern bakterielle Virulenzfaktoren die Immunantwort des Wirts steuern und potenzielle Angriffspunkte für neue Therapeutika darstellen.



#### KONTAKT

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

### Innovative Ansätze in der Tumorthherapie: Elektronenstrahl-inaktivierte NK-Zellen

Einen der derzeit innovativsten und vielversprechendsten Ansätze in der onkologischen Therapie stellt die Gabe von genetisch modifizierten natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) dar, die durch chimere Antigen-Rezeptoren, kurz CAR, gezielt Tumorzellen an spezifischen Oberflächenmarkern erkennen und vernichten können, ohne gesundes Gewebe anzugreifen. Die Zellprodukte müssen vor der Verabreichung inaktiviert werden, um eine ungewollte Tumorbildung zu umgehen. Zur Inaktivierung der Zellproliferation wird derzeit eine Bestrahlung mit Elektronen entwickelt. In dem von Fraunhofer geförderten Vorlaufforschungsprojekt »Elektronenstrahl-basierte Inaktivierung für die Herstellung anti-Tumor-effizienter natürlicher Killerzellen« (Elite NK-Zellen), an dem auch die Fraunhofer-Institute IZI, FEP

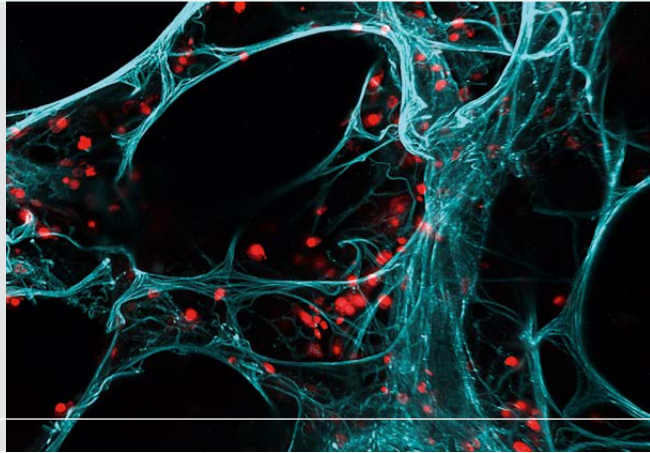
und IPA beteiligt sind, entwickelt das Fraunhofer ITEM ein GLP-konformes, In-vivo- und In-vitro-Studien umfassendes Paket, um Tumorigenität und Toxizität der neuen Zellprodukte nach Bestrahlung mit Elektronen ausschließen zu können. Dafür wurden Modelle zur Detektion von Tumorakkumulationen in Blut, Lymphknoten und Lungenmaterial aufgebaut. Der Fokus lag zunächst auf der Bewertung der DNA-Schädigung von (CAR123-)NK-92-Zellprodukten nach Elektronenbestrahlung. Mögliche schädigende Auswirkungen der Zelltherapie auf den Körper und ungewollte immunrelevante Effekte der CAR123-NK-92-Zellprodukte wurden in Kokulturen mit Blutzellen untersucht.



#### KONTAKT

Dr. Susann Dehmel  
Telefon +49 511 5350-235  
susann.dehmel@item.fraunhofer.de

Forschende gehen im Projekt iCAIR® neue Wege zur Entwicklung antiinfektiver Therapien. Für den Nachweis der Wirksamkeit neuer Wirkstoffe nutzen sie z. B. lebende menschliche Lungengewebschnitte, sogenannte Precision-Cut Lung Slices (PCLS). Hier im Bild sind PCLS dargestellt (in Grün), die mit dem Influenzavirus H1N1 (rot) infiziert sind.



## Neue Behandlungsstrategien für immunmedierte Erkrankungen entwickeln

Weltweit sind etwa acht Prozent der Bevölkerung von Immunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Multipler Sklerose oder chronischen Atemwegserkrankungen betroffen. Die zentrale Gemeinsamkeit dieser Erkrankungen liegt in einer Fehlregulation des Immunsystems. Weil Präventivmedikationen fehlen, erfolgt die Behandlung solcher immunmediierter Erkrankungen meist symptomatisch über eine gezielte, jedoch unspezifische Unterdrückung des Immunsystems. Ein zentrales Ziel des »Fraunhofer Cluster of Excellence for Immune-Mediated Diseases CIMD« ist daher die Translation innovativer Ideen und identifizierter Targets in individualisierte Therapien für Immunerkrankungen. In dem Cluster bündeln die drei Fraunhofer-Life-Sciences-Institute IME, IZI und ITEM als Kerninstitute ihre Kompetenzen, die auch durch weitere Fraunhofer-Institute als

Partner (u. a. IGB, IPA, FEP) ergänzt werden. Innerhalb des Clusters untersuchen Forschende der Abteilung »Präklinische Pharmakologie und In-vitro-Toxikologie« am Fraunhofer ITEM die Wiederherstellung der Immuntoleranz durch eine gezielte Neutralisierung bestimmter Darmbakterien als neuartiges therapeutisches Konzept für ganze Krankheitsgruppen. Weiterhin unterstützen sie mit ihrer langjährigen Erfahrung ein Projekt mit dem Ziel der mukosalen Applikation von RSV-Antigenen zur Verhinderung von juvenilem Asthma bronchiale. In einem weiteren Projekt wird eine Möglichkeit der Prävention viral bedingter Infekte durch Inhalation von Interferon-Nanokapseln bei chronischen Lungenerkrankungen untersucht.



### KONTAKT

Dr. Christina Hesse  
Telefon +49 511 5350-421  
[christina.hesse@item.fraunhofer.de](mailto:christina.hesse@item.fraunhofer.de)

## Immunchip zur Vorhersage von Immunreaktionen auf Arzneimittel und Chemikalien

In dem marktorientierten Vorlaufforschungsprojekt MyCellFight entwickeln sechs Fraunhofer-Institute – IGB, IMW, IOSB, IPA, IZI und ITEM – mit einem Budget von über drei Millionen Euro einen automatisierten Immunchip. Damit lassen sich unerwünschte immunologische Reaktionen auf Arzneistoffe auf Proteinbasis (z. B. Antikörper) oder auf Chemikalien vorhersagen. Die Idee dahinter ist nicht neu: enge Wechselwirkungen zwischen sogenannten Antigen-präsentierenden Zellen und T-Lymphozyten zulassen und den Einfluss von Fremdstoffen wie Arzneistoffen oder Chemikalien auf diese Interaktionen untersuchen. Neu dagegen ist eine Kombination mit einer funktionellen Gensignatur, die frühe Ereignisse der Aktivierung und Differenzierung der Zellen widerspiegelt. Die Zellen werden in einem

mikrofluidischen Mehrkammer-Chip inkubiert, der über integrierte Mikroventile verfügt, um automatisierte Ereignisse zu realisieren. Zeitgleich wird mittels Video das Verhalten der Antigen-präsentierenden Zellen und T-Lymphozyten mit einem konfokalen Mikroskop beobachtet. Daraus wird die Zellmotilität analysiert. Die Ergebnisse liefern in der Summe Hinweise auf eine unerwünschte Aktivierung von T-Lymphozyten und somit über die Sicherheit von neuen Arzneistoffen und Chemikalien. Als integriertes Immunchip-Modul wird das Chipsystem für Screenings im klassischen und vollautomatisierten Laborumfeld zur Verfügung stehen und sofort integrierbar sein.



### KONTAKT

Dr. Katherina Sewald  
Telefon +49 511 5350-323  
[katherina.sewald@item.fraunhofer.de](mailto:katherina.sewald@item.fraunhofer.de)

### Vergleichende Pharmakokinetik aus verschiedenen Kompartimenten der menschlichen Lunge

Nach inhalativer und oraler Gabe von Medikamenten liegen üblicherweise nur Medikamentenspiegel aus dem Blut vor, die kein genaues Verständnis der Medikamentenspiegel in der Lunge erlauben. Daher wurde in einem Forschungsvorhaben beim Menschen die übliche Pharmakokinetik im peripheren Blut im Vergleich zu den Medikamentenspiegeln aus verschiedenen Kompartimenten der Lunge für ausgewählte Modellsubstanzen untersucht. Dazu wurden 18 gesunde Studienteilnehmer in die Studie eingeschlossen, die bestimmte Medikamente entweder inhalativ oder oral erhielten. Zu verschiedenen Zeitpunkten nach Medikamentengabe wurden Proben aus dem Blut, der bronchoalveolären Spülflüssigkeit, der bronchia-

len Schleimhaut sowie der bronchialen Flüssigkeit gewonnen und im Labor analysiert. Jeder Studienteilnehmer wurde zweimal bronchoskopiert, um Proben zu unterschiedlichen Zeitpunkten über einen Zeitraum von 24 Stunden nach Medikamentengabe zu sammeln. Durch die detaillierte Information über Medikamentenspiegel aus verschiedenen Kompartimenten der Lunge über die Zeit ist es nun möglich, die Medikamentenaufnahme in Abhängigkeit von den Medikamenteneigenschaften der Modellsubstanzen zu modellieren, um die pulmonale Pharmakokinetik nach inhalativer und oraler Medikamentengabe besser zu verstehen.



#### KONTAKT

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

### Partikelanalyse in der Ausatemluft als neue Untersuchungsmethode bei Lungenerkrankungen

Änderungen der Phospholipid-Zusammensetzung im Surfactant spielen bei akuten und chronischen Lungenerkrankungen eine Rolle. Zurzeit erfordert die Untersuchung der Krankheitsmechanismen und die Beurteilung von Phospholipid-Zusammensetzung und -Umsatz eine invasive Probennahme mittels bronchoalveolärer Lavage (BAL). Eine nicht-invasive Methode zur Gewinnung von Surfactant-Proben aus den kleinen Atemwegen ist die Sammlung von Partikeln aus der Ausatemluft (PEX). Diese entstehen, wenn sich kollabierte kleine Atemwege bei der Einatmung wieder öffnen. Um zu untersuchen, ob mittels PEX-Analyse entzündungsbedingte Veränderungen in der Lunge nachweisbar sind, wurden 15 Lipide in BAL-, PEX- und induzierten Sputum-Proben von 10 gesunden Probanden nach

Endotoxinprovokation miteinander verglichen. Die Daten zeigen, dass die Lipidzusammensetzung von PEX eng mit der BAL korreliert und dass die Ergebnisse reproduzierbar sind. Die Konzentration einiger Lipide war nach der Endotoxinprovokation verändert. Entzündliche Prozesse in der peripheren Lunge sind folglich auf diese Weise nachweisbar. Die PEX-Analyse scheint geeignet zu sein, um die Surfactant-Lipidzusammensetzung der kleinen Atemwege zu untersuchen. Für die Lipidforschung in klinischen Studien ist es wichtig, dass die Methode nicht-invasiv ist und so wiederholte Messungen möglich sind. Außerdem kann sie zur Diagnostik auch bei Patienten eingesetzt werden, bei denen eine invasive Bronchoskopie kontraindiziert ist.



#### KONTAKT

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



Mit der Fraunhofer Sputum Core Facility bietet das Fraunhofer ITEM optimale Bedingungen für die Analyse von Sputum, insbesondere in multizentrischen klinischen Studien. Kunden erhalten ein studien-spezifisches Training, die Überwachung der Qualität während der Studie und die Analyse einer großen Bandbreite von Biomarkern.



## Sputum Core Facility – optimale Sputum-Analysen für multizentrische klinische Studien

Induziertes Sputum wird am Fraunhofer ITEM sowohl in der Grundlagenforschung als auch in klinischen Studien untersucht. Basierend auf diesen Erfahrungen wurde die »Sputum Core Facility« eingerichtet. Diese bietet der pharmazeutischen Industrie optimale Bedingungen für die Sputum-Gewinnung und -Untersuchung in multizentrischen klinischen Studien. Dazu gehören die wissenschaftliche Beratung beim Studiendesign, die Erstellung der notwendigen Dokumente und die Bereitstellung der umfangreichen Infrastruktur des Fraunhofer ITEM. Darüber hinaus bietet die Sputum Core Facility methodische Trainingsmaßnahmen zur Harmonisierung der Verfahrensdurchführungen an, bei der zentral und online alle Aspekte der Sputum-Induktion und -Aufarbeitung zur Vorbereitung

klinischer Studien geschult werden. Das Angebot umfasst die zentrale Auswertung aller angefertigten Zellpräparationen am Fraunhofer ITEM, bei der die zellulären Analysedaten dem Auftraggeber in einem formalisierten Prozess schnell zur Verfügung gestellt werden. Dies ist von großer Bedeutung, wenn zügig geklärt werden soll, ob Probanden für eine Studie geeignet sind. Die Qualität aller eingesendeten Präparate wird fortlaufend kontrolliert und die Studienzentren bei der Aufrechterhaltung der Qualität umfangreich unterstützt. Zurzeit wird das Angebot der Sputum Core Facility in zwei klinischen Studien mit jeweils mehr als 15 teilnehmenden Zentren aus Europa und den USA wahrgenommen.



### KONTAKT

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

## Klasse-I-Medizinprodukt in der Fraunhofer Allergen Challenge Chamber klinisch geprüft

Topische Nasengele, mit denen eine physikalische Barriere auf der Nasenschleimhaut gebildet wird, gelten als Medizinprodukte und sind eine wirkstofffreie Möglichkeit, Heuschnupfensymptome zu vermindern. In einer offenen, Sequenz-randomisierten, monozentrischen Cross-over-Studie wurde die Wirkung eines Nasengels getestet (M et P Pharma AG, Schweiz). Die Studie erfolgte entsprechend des novellierten Medizinproduktegesetzes. 18 Patienten mit Heuschnupfen und Gräserpollenallergie wurden zweimal im Abstand von 3 Wochen in der Fraunhofer Allergen Challenge Chamber jeweils 4 Stunden mit Gräserpollen provoziert. Dabei erhielt die eine Hälfte der Patienten vor der ersten, die andere Hälfte vor der zweiten Pollenexposition das Nasengel als Einmaldosis vor der Provokation, während die jeweils

andere Exposition ohne Behandlung stattfand. Die klinischen Symptome wurden alle 20 Minuten mit dem Total Nasal Symptom Score (TNSS) bewertet. Die Menge an nasalem Sekret wurde stündlich ermittelt. Zur Beurteilung lokaler Biomarker und Immunzellen wurden vor sowie 2 und 18 Stunden nach Pollenexposition Nasenfiltereluat sowie -spülflüssigkeit gewonnen. Das Nasengel verminderte signifikant die nasalen Symptome und die nasale Sekretion. Allerdings gab es keinen signifikanten Effekt auf die lokalen Entzündungsbiomarker oder -zellen. Das Gel war gut verträglich und sicher. Es kann als Alternative zur Heuschnupfenbehandlung von Patienten genutzt werden, die keine pharmakologischen Wirkstoffe verwenden möchten.



### KONTAKT

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



*Präparation von lebenden Lungengewebeschnitten, sogenannten Precision-Cut Lung Slices (kurz PCLS). Mit diesem Ex-vivo-Modell kann die Wirksamkeit von Arzneimitteln geprüft werden.*

## Mit natürlichen Arzneimitteln gegen Virusinfektionen

Jahr für Jahr erkranken Millionen von Menschen an Atemwegserkrankungen wie Schnupfen und grippalen Infekten, die meist durch Rhinoviren ausgelöst werden. Natürliche Arzneimittel aus Pflanzen sind hierbei altbewährte Therapeutika. Doch wie wirken diese pflanzlichen Mittel auf die Infektion und Immunabwehr des Menschen? Mit modernsten Genexpressionsanalysen haben Forschende des Fraunhofer ITEM im Auftrag der Firma Biologische Heilmittel Heel GmbH die Wirkung von Bronchobini®, einem natürlichen Kinderarzneimittel, untersucht. Das Medikament enthält Wirkstoffe der Tollkirsche, Zaurrübe, Isländisches Moos, Sonnentau und Brechwurz. Es wird bei akuten Entzündungen der Atemwege eingesetzt, um diese zu lindern und den Körper bei der Infektabwehr zu unterstützen. Der Wirkmechanismus wurde nun am Fraunhofer ITEM in ex vivo kulti-

vierten lebenden Lungengewebeschnitten (Precision-Cut Lung Slices, kurz PCLS) untersucht. Hierfür wurden die PCLS mit Rhinoviren infiziert, mit Bronchobini®-Wirkstofflösung behandelt und anschließend die Immunantwort im Detail analysiert. Die mit Bronchobini®-Wirkstofflösung behandelten PCLS zeigten eine dosisabhängige Reduktion der Ausschüttung von Entzündungsmediatoren. Eine umfangreiche Analyse der Genexpression deckte auf, dass dies auf einer Modulation mehrerer wichtiger Signalwege, z. B. dem antiviralen Interferon-Signalweg, beruhte (Reamon-Buettner et al., 2019). Bronchobini® reduzierte die durch die Virusinfektion ausgelöste Atemwegsentzündung und führte so zu einer ausbalancierten Immunantwort.



### KONTAKT

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

## Medikamentenwirkung auf bronchiale Basalzellen im neuen 3D-Organoidmodell testen

Die bronchiale Basalzelle ist die Stammzelle des Bronchialepithels und für die Regeneration des Bronchialepithels und Ausbildung von Ersatzgewebe nach Schädigungen zuständig. Die bronchiale Basalzelle sitzt direkt auf der Basalmembran auf und bildet durch Zellteilung und weitere Differenzierung alle über ihr liegenden Bronchialepithelzellen nach, u. a. auch Flimmerepithelzellen. Bei vielen chronischen Lungenerkrankungen, wie bei Asthma bronchiale, COPD, Mukoviszidose und Lungenfibrose, sind die Eigenschaften dieser Zelle krankhaft verändert. Zudem kommt es häufig auch zu einer fehlgeleiteten Interaktion mit anderen Zellarten, wie z. B. den Bindegewebszellen (Fibroblasten), und es entstehen Vernarbungen. Auch im Rahmen des Alterns verliert die bronchiale Basalzelle Teile ihrer Funktionsfähigkeit.

Forschende am Fraunhofer ITEM haben ein In-vitro-Zellkulturmodell entwickelt, in welchem die Stammzeleigenschaften der bronchialen Basalzelle untersucht werden können. Die Zellen werden in einer gelartigen Substanz eingebracht, die aus den Proteinen der extrazellulären Matrix von Basalmembranen besteht, und sie können dann in alle Richtungen (dreidimensional) wachsen. Nach einigen Wochen entstehen bronchusartige Strukturen, die mit einem Bronchialepithel ausgekleidet sind. Zudem kann die Interaktion mit Fibroblasten und deren Vermehrung gemessen werden. In dem 3D-Organoidmodell lässt sich die Wirkungsweise von Medikamenten auf basale Bronchialzellen und Fibroblasten hervorragend testen.



### KONTAKT

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

## Herstellungsprozess für onkolytische Viren in der Entwicklung

Onkolytische Viren entwickelten sich in den letzten Jahren zu vielversprechenden Therapeutika in der Krebstherapie. Im Jahr 2015 wurde das erste onkolytische Virus basierend auf dem Herpes simplex Virus 1 zugelassen. Aktuell befinden sich viele weitere onkolytische Viren in der klinischen Entwicklung. Seit April 2017 arbeitet das Fraunhofer ITEM im Rahmen des Forschungsprojekts TheraVision daran, einen robusten, biopharmazeutischen Herstellungsprozess für ein onkolytisches Virus auf der Basis von Herpes simplex zu entwickeln. Als Wirtszelle für das Virus werden Vero-Zellen eingesetzt, die auf Microcarriern im Bioreaktor kultiviert werden können. Um hohe Virusausbeuten zu erreichen, sind Parameter wie Zelldichte, Medium-Austausch und die Multiplizität der Infektion zu optimieren. Neben der hohen Virusausbeute wird auch die Produktqualität

berücksichtigt, die von pH-Wert, Temperatur und Zeitpunkt der Virusernte abhängig ist. Da die Aufarbeitung aufgrund der Größe von Viren mit herkömmlichen Chromatographie-Materialien zu geringen Prozessausbeuten führt, wird mit einem speziell für Viren entwickelten Monolithen und einer multimodalen Säule im Durchlaufmodus gearbeitet. Dadurch werden sehr gute Gesamtprozessausbeuten erreicht. Im Laufe der Prozessentwicklung konnten erste für den GMP-Prozess relevante, kritische Parameter sowie kritische Qualitätsattribute für onkolytische Viren identifiziert werden. Bereits in diesem Entwicklungsstadium sind der bisher erreichte Titer und die Gesamtprozessausbeute mit Daten aus der Literatur vergleichbar.



### KONTAKT

Melanie Spahn

Telefon +49 531 6181-6312

[melanie.spahn@item.fraunhofer.de](mailto:melanie.spahn@item.fraunhofer.de)

## Passende Signalpeptide erhöhen die Produktion rekombinanter Therapeutika

CHO-Zelllinien sind die bevorzugten Expressionssysteme, um rekombinante Proteine für den therapeutischen Einsatz im Menschen herzustellen. Die Proteine werden in den Zellen posttranslational modifiziert und humankompatibel gefaltet. Für die Produktion großer Mengen von rekombinanten Biotherapeutika sind stabile und hochproduzierende CHO-Zellen nötig. Die Proteinproduktion kann durch verschiedene Methoden optimiert werden. Ein wesentlicher Produktionsschritt in der Zelle ist der Transport des translatierten Proteins in das Lumen des endoplasmatischen Retikulums (ER). Dort wird das Protein korrekt gefaltet und stabilisiert. Anschließend wird es im Golgi-Apparat glykosyliert und für die Sekretion verpackt. Die Menge des sekretierten Proteins ist dabei abhängig vom korrekten Transport in das ER, der von Signalpeptiden vermittelt

wird. Diese kurzen Sequenzen, die am Anfang der Proteinsequenz lokalisiert sind, werden vom Signalerkennungspartikel (SRP) erkannt. Das SRP transportiert das Protein an den korrekten Ort im Lumen des ER. Durch den Einsatz des passenden Signalpeptids kann die anschließende Sekretion des rekombinanten Proteins stark erhöht werden. Die Wahl des Signalpeptids ist abhängig von der Art des Proteins. In Zukunft soll am Fraunhofer ITEM zu jedem Molekül, das von CHO-Zellen produziert wird, ein passendes Signalpeptid vorliegen. Mit dem richtigen Signalpeptid können so größtmögliche Ausbeuten von Full-Size-Antikörpern, Antikörperfragmenten oder anderen Proteinen erzielt werden.



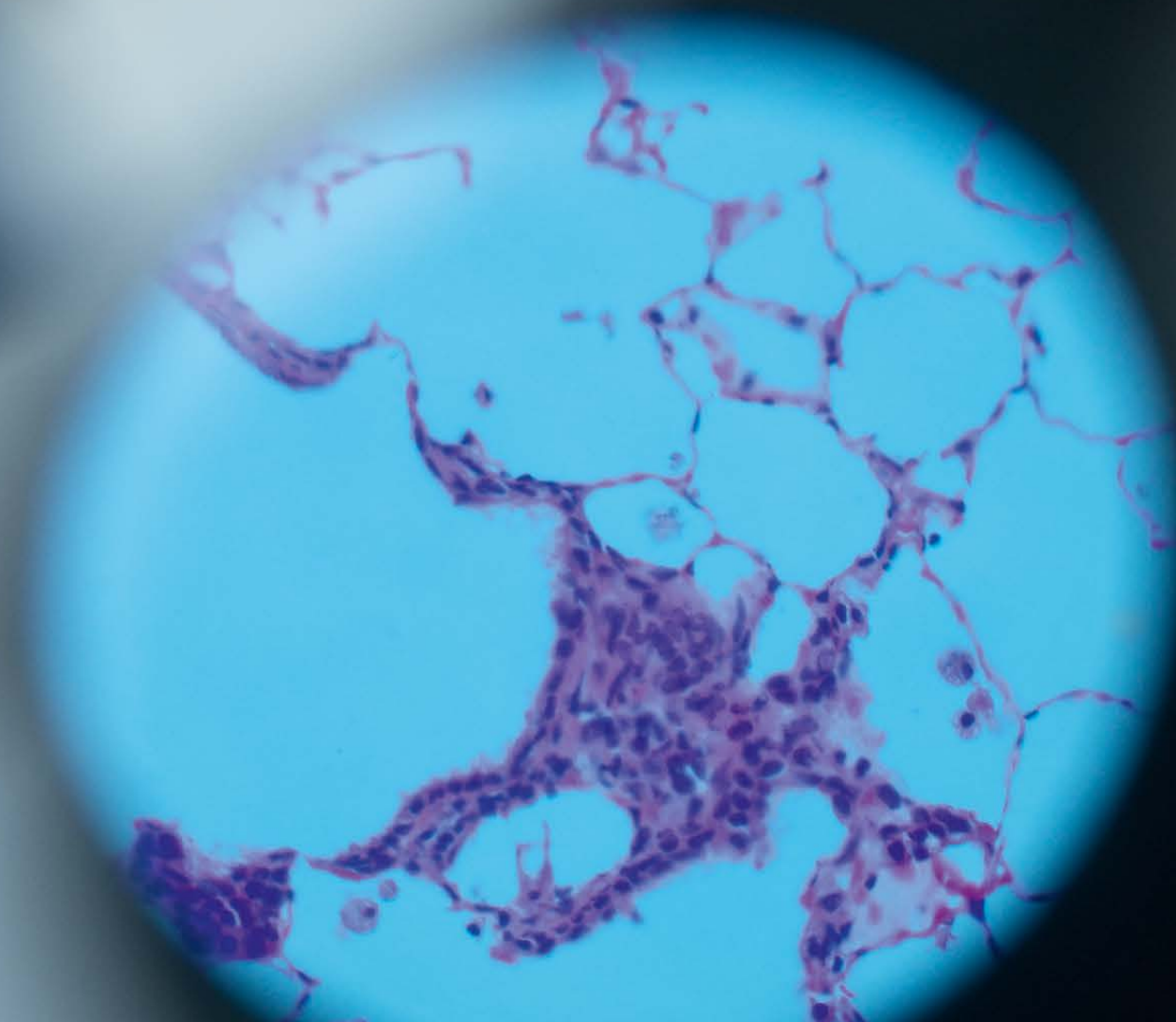
### KONTAKT

Laura Rabsch

Telefon +49 531 6181-6345

[laura.rabsch@item.fraunhofer.de](mailto:laura.rabsch@item.fraunhofer.de)

# CHEMIKALIENSICHERHEIT





## VON DER RISIKOANALYSE ZUM SICHEREN PRODUKT

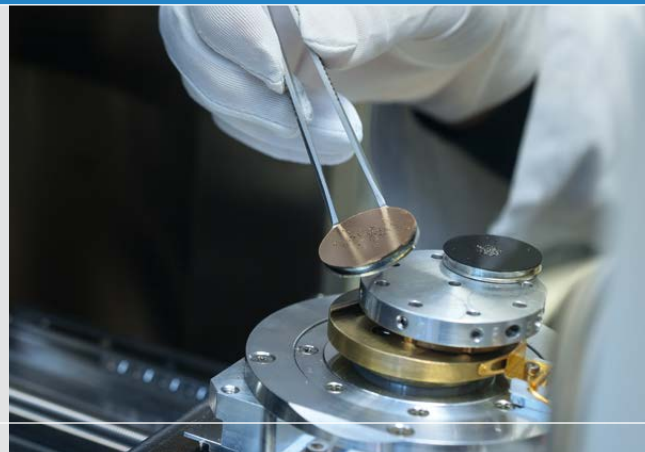
Das Risiko von chemischen Stoffen und ihrer Verwendung in spezifischen Produkten zu bewerten ist unser Ziel. Hierfür verfolgen wir einen mehrstufigen Ansatz, die sogenannte »Integrated Testing Strategy«.

Wir bieten die notwendigen Untersuchungen und Dienstleistungen an, um chemische Stoffe in Bezug auf mögliche Risiken für die menschliche Gesundheit und die Umwelt zu bewerten und sie dem jeweiligen Einsatzzweck entsprechend zu registrieren – dazu gehören Industriechemikalien, Biozide, Lebensmittelzusatzstoffe sowie Tier- und Humanarzneimittel. In enger Zusammenarbeit mit unseren Kunden tragen wir anhand der gesetzlichen Anforderungen die für die Registrierung notwendigen Informationen zusammen und beantworten regulatorische Fragestellungen.

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

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

[www.item.fraunhofer.de/chemikaliensicherheit](http://www.item.fraunhofer.de/chemikaliensicherheit)



## Entwicklung von Test- und Analyseverfahren

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

### Analytik

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

### Aerosolforschung

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

## Toxikologische Prüfung chemischer Substanzen

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

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



## Expositionscharakterisierung

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

- Physikalische und chemische Messung der Emissionen von Aerosolen (u. a. Stäube, (Nano-)Partikel, Sprays, Ölnebel und Dämpfe sowie Mikroorganismen) und Gasen (flüchtige und halbflüchtige organische Verbindungen)
- Modellierung der inhalativen Exposition:
  - Ausbreitung von Schadstoffen (SprayExpo, u. a. für Biozide; Quantifizierung von Partikeldeposition und -resuspension für Innenraummodelle)
  - Lungendeposition und Aufnahme (Interspeziesvergleich; Clearance und Löslichkeit)
- Entwicklung maßgeschneiderter Mess- und Verfahrenstechnik:
  - Messtechnik für Stäube und Aerosole (PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub>, Abgase, Nanopartikel)
  - Verfahren zur Aerosolerzeugung (Kalibrier aerosole, Zerstäubungstechnik, Trockendispersierung)
- Verfahrensentwicklung (Entwicklung von Test- und Analyseverfahren)
- Erstellung von relevanten Expositionsszenarien und Expositionsrechnung – auch mit auf dem Markt verfügbaren Modellen
- Entwicklung neuer Expositionsmodelle in Zusammenarbeit mit Zulassungsbehörden bzw. Industriekunden

## Regulatorische Forschung und Risikobewertung von chemischen Substanzen

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

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

## PROJEKTE

### Sind nicht gentoxische Kanzerogene im derzeitigen TTC-Ansatz ausreichend berücksichtigt?

Ziel des Cefic-LRI-Projekts B18.2 ist es, für nicht gentoxische krebserregende Stoffe den sensitivsten Dosisdeskriptor nach chronischer oraler Exposition zu ermitteln. 137 organische Stoffe wurden nach einer eingehenden Prüfung veröffentlichter experimenteller bzw. vorhergesagter Daten als nicht gentoxische Kanzerogene eingestuft. Aus 689 chronischen In-vivo-Studien mit oraler Exposition wurden für diese Substanzen die NOAELs abgeleitet. Die Studien stammten aus hochwertigen Datenbanken wie RepDose, ToxRef und COSMOS. Die NOAELs, entweder für die sensitivste toxische Wirkung oder (nicht) neoplastische Erkrankung, wurden mit der effektiven Tumordosis ( $ETD_{10}^1$ ) oder dem sogenannten Benchmark Dose Level (bei einem Benchmark-Risiko von 10 %, kurz  $BMDL_{10}$ ) verglichen. Unter der 5. Perzentile in der  $NOAEL/EDT_{10}/BMDL_{10}$ -Verteilung

lagen vor allem bioakkumulierende Substanzen und Steroide. Ein Ausschluss dieser Substanzen ergab vergleichbare 5. Perzentilen für chronische  $NOAELs/BMDL_{10}$ -Werte, während das 5. Perzentil der  $EDT_{10}$  etwa dreimal höher war. Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit den derzeitigen TTC-Werten (Threshold of Toxicological Concern) untermauerte die Anwendbarkeit der Cramer-Grenzwerte auf nicht gentoxische Kanzerogene. Die in diesem Projekt erhaltenen Grenzwerte werden im April 2020 in einem Cefic-LRI-Workshop mit internationalen Akteuren aus der Wissenschaft, den Regulierungsbehörden und der Industrie diskutiert.



#### KONTAKT

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

<sup>1</sup> Berechnung durch einen Wissenschaftler von Molecular Networks auf der Grundlage der Tumorzahlfrequenzen in der CPDB (Cefic-LRI B18).

### Endokrin wirksame Substanzen – Bewertung von Beistoffen

Für die Regulierung von Bioziden und Pflanzenschutzmitteln (PSM) spielt die Identifizierung von endokrinen Disruptoren (ED) aktuell eine wichtige Rolle. Dafür sind die Kriterien aus der von EFSA und ECHA gemeinsam entwickelten Verordnung (EU) 2018/605 anzuwenden – für Biozide seit Juni 2018 und für PSM seit November 2018. Neben den Wirkstoffen müssen auch Beistoffe in Formulierungen auf Hinweise hinsichtlich der ED-Kriterien für den Menschen und für Nicht-Zielorganismen bewertet werden. Speziell für Beistoffe wird ein stufenweiser Ansatz vorgeschlagen: In einem ersten Schritt wird überprüft, ob der entsprechende Beistoff bereits in einem EU-Verfahren als möglicher endokriner Disruptor im Fokus steht oder als Lebensmittelzusatzstoff ausgeschlossen werden kann. Außerdem

sind weitere Quellen wie Datenbanken und Literaturrecherchen auf mögliche Hinweise zur endokrinen Wirkung zu prüfen. Die finale Bewertung erfolgt schließlich über die Mitgliedstaaten und die EU-Kommission. Diese können abschließend eine ausführliche toxikologische Bewertung der Beistoffe einfordern, also eine detaillierte Evaluierung der östrogenen, androgenen, thyroiden und steroidogenen Eigenschaften. Mit seiner speziellen toxikologischen Expertise unterstützt das Fraunhofer ITEM seine Kunden in allen wissenschaftlichen und regulatorischen Fragestellungen – so auch bei der Bewertung potenzieller endokriner Eigenschaften von Wirkstoffen und Beistoffen.



#### KONTAKT

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



*Wissenschaftler am Fraunhofer ITEM haben ein erweitertes PBPK-Modell erstellt, das auch die Aufnahme von Gasen, Dämpfen und Aerosolen beschreibt. Damit lässt sich die Wirksamkeit bzw. Toxizität von luftgetragenen Stoffen bewerten.*



## Computermodell zur inhalativen Aufnahme von Arzneimitteln und Schadstoffen

Die Lunge ist eine wichtige Eintrittspforte für Arzneimittel und für Schadstoffe. Um die Wirksamkeit bzw. Toxizität luftgetragener Stoffe bewerten zu können, sind bislang Daten zur Bioverfügbarkeit aus In-vivo-Studien notwendig, die jedoch oft nicht verfügbar sind. Das Fraunhofer ITEM hat ein physiologisch-basiertes pharmakokinetisches (PBPK) Modell – auf der Grundlage von bestehenden PBPK-Modellen – für Ratte und Mensch erstellt und es mit einem eigens entwickelten Lungenmodell erweitert. Dieses beschreibt die Aufnahme von Gasen und Dämpfen sowie von (Tröpfchen-)Aerosolen. Während die Abscheidung auf der Lungenoberfläche bereits gut durch physikalische Modelle beschrieben ist, ist die Übertrittsrate durch das Lungengewebe in den Blutkreislauf eine substanz-spezifische Unbekannte, die am Fraunhofer ITEM mittels geeigneter In-vitro-

und Ex-vivo-Modelle bestimmt wird. Mithilfe dieses PBPK-Modells konnten für zwei niedermolekulare Substanzen zeitlich aufgelöste Vorhersagen zur venösen Blutkonzentration getroffen werden, die gut mit Humandaten aus der Literatur übereinstimmen. Die erste Iteration des Lungenmodells wird derzeit im Rahmen des Cefic-LRI-Projekts B21 durch eine verbesserte Beschreibung der Partikellöslichkeit und der lungen-spezifischen Abwehrmechanismen (alveolare Makrophagen, mukoziliärer Transport) weiterentwickelt. Zum besseren Verständnis der ungenügend verstandenen Translokation von Partikeln wird das Modell zudem mit Lungen-assoziierten Lymphknoten erweitert.



### KONTAKT

Norman Nowak  
Telefon +49 511 5350-359  
norman.nowak@item.fraunhofer.de

## Fallstudie zur Integration von NAMs in Read-Across-Ansätze im OECD-IATA-Projekt geprüft

In dem Projekt EU-ToxRisk wurde ein Read-Across-Konzept<sup>1</sup> entwickelt, das darauf abzielt, mechanistische Daten aus In-vitro-Tests in die Risikobewertung zu integrieren. Die OECD hat im Rahmen Ihres IATA-Projekts<sup>2</sup> vier RAX-Fallstudien geprüft. In der Fallstudie zu verzweigten Carbonsäuren zeigten In-vivo-Daten zu zwei Stoffen, dass mikrovesikuläre Lebersteatose die sensitivste toxikologische Wirkung darstellt. Es wurde ein AOP-Netzwerk (AOP = adverse outcome pathway) entwickelt, das die zugrundeliegenden molekularen Auslöse- (MIE) und Schlüsselereignisse (KE) verdeutlicht. Anhand von fünf MIEs und einem KE (Lipidakkumulation) wurde der Wirkmechanismus der gruppierten 11 Carbonsäuren charakterisiert. Durch In-vitro-zu-in-vivo-Extrapolation wurden orale Dosen für den

Menschen abgeleitet, mit denen ein Grenzwert für die Risikobewertung definiert werden könnte. Die OECD-Gruppe diskutierte vor allem die Unsicherheit von AOPs, die keine formale Prüfung durch die OECD durchlaufen haben. Gleichwohl wurde angemerkt, dass auch nicht offiziell unterstützte AOPs zur Charakterisierung eines Gefährdungspotenzials verwendet werden können, solange dabei klar auf von Experten geprüfte Publikationen verwiesen wird. Ein Testen jedes einzelnen MIE und KE entlang des Netzwerks im Rahmen eines Read-Across wurde nicht als notwendig erachtet. Die Fallstudie wurde für 2020 von der OECD zur Veröffentlichung angenommen.



### KONTAKT

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

<sup>1</sup> Escher & Kamp et al. 2019

<sup>2</sup> Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA) Case Studies Project

## Leukämie im Kindesalter: Untersuchung zum Einfluss von Magnetfeldern auf das Immunsystem

In einigen epidemiologischen Studien zeigt sich ein Zusammenhang zwischen der Entstehung von Leukämien im Kindesalter und einer Exposition gegenüber extrem niederfrequenten Magnetfeldern (ELF-MF), wie sie beispielsweise bei der Erzeugung, Übertragung und Verwendung von elektrischer Energie auftreten. Von der International Agency for Research on Cancer (IARC) wurden ELF-MF im Jahr 2002 aus diesem Grund als potenziell karzinogen eingestuft. Experimentelle Beweise sowie ein postulierter Wirkmechanismus fehlen aber bis heute. Biophysikalisch betrachtet ist es unwahrscheinlich, dass diese energiearmen magnetischen Felder stark genug sind, um direkt DNA-schädigend zu wirken und z. B. eine akute lymphoblastische B-Zell-Leukämie (B-ALL), die häufigste Leukämie im Kindes-

alter, unmittelbar zu verursachen. Drei unabhängige Untersuchungen an Mäusen zeigten allerdings übereinstimmend eine verminderte Zahl an zytotoxischen T-Zellen nach ELF-MF-Exposition. Daher wird in einem vom Bundesamt für Strahlenschutz geförderten Forschungsprojekt der Einfluss von Magnetfeldexposition auf den Phänotyp und die Funktion von juvenilen Immunzellen an einem Mausmodell für die B-ALL vergleichend untersucht. Mit dieser Studie ist es möglich, ein umfassendes Bild der Schlüsselmarker für die Entwicklung des Lymphozytenkompartiments und entsprechender Zytokinmuster nach ELF-MF-Exposition im jugendlichen Organismus zu erhalten, was letztendlich die Aufklärung der mechanistischen Rolle von ELF-MF bei der Pathogenese der B-ALL ermöglichen kann.



### KONTAKT

Dmitrij Sachno  
Telefon +49 511 5350-350  
dmitrij.sachno@item.fraunhofer.de

## Recycling von »altem« PVC als Beispiel für Kreislaufwirtschaft

Das Thema Recycling, insbesondere das von Kunststoffen, ist zurzeit aktueller denn je. So fördert die EU im Rahmen des Förderprogramms »Horizon 2020« über vier Jahre das Projekt REMADYL<sup>1</sup>, in dem ein Konsortium von 15 multidisziplinären europäischen Partnern ein Verfahren entwickeln will, mit dem »altes« PVC recycelt und aufgearbeitet werden soll, sodass es anschließend als hochreines PVC in den Marktkreislauf wieder zurückgeführt werden kann. Im Fokus des Projekts steht die Entfernung von Altstoffen wie kurzkettigen Phthalaten sowie Blei- und Cadmium-haltigen Stabilisatoren aus »alten« PVC-Materialien wie Fensterrahmen und Abdichtungsfolien. Unter den 15 Partnern sind auch zwei Fraunhofer-Institute vertreten: das Fraunhofer-Institut für Chemische Technologie ICT und das Fraunhofer ITEM. Während das Fraunhofer ICT zur Prozessentwicklung (Entfernung von Phthalaten) beiträgt, wird das

Fraunhofer ITEM eingebrachte und/oder (teilweise) entfernte Gefahrstoffe bewerten sowie Leitfäden für deren sichere Handhabung und Verarbeitung erstellen. Ausgewählte Partner aus dem Konsortium haben bereits erste Schritte in Richtung Phthalat-Entfernung aus PVC-Folien in einem Batch-Verfahren unternommen. Am Fraunhofer ITEM werden zurzeit Analyseverfahren für verschiedene Altstoffe (kurzkettige Phthalate) etabliert und validiert. Außerdem haben die Wissenschaftler bereits mit der Gefahrstoffbewertung begonnen und befassen sich mit einigen toxikologischen und regulatorischen Fragen zur sicheren Handhabung.



### KONTAKT

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

<sup>1</sup> Das Projekt REMADYL wird vom EU-Förderprogramm »Horizon 2020« unter der Fördernummer 821136 finanziert.



*Auf zwei LC-MS-Plattformen können bis zu 600 Metaboliten aus diversen biologischen Matrizes quantifiziert werden.*

## **Targeted Metabolomics: zukunftsweisende Technologie in der Systemmedizin und -toxikologie**

Die Metabolomik gehört zu den schnell wachsenden Forschungsfeldern in den Lebenswissenschaften. Sie erlaubt in der Kombination mit bioinformatischen Methoden eine Momentaufnahme des Stoffwechsellustands und eine Analyse von Veränderungen in biologischen Systemen. Am Fraunhofer ITEM werden derzeit Massenspektrometrie (MS)-basierte Metabolomik-Analysen mit zwei LC-MS-Plattformen für die zumeist Kit-basierte Metabolom-Analytik entwickelt. In Kombination mit anderen Methoden können so über 600 Metaboliten quantifiziert werden. Zudem werden individuelle, speziell zugeschnittene Methoden entwickelt. Ergänzend wird die automatisierte NMR-basierte Metabolom-Analytik im Rahmen von Industrie-Kooperationen ausgebaut. Im Gegensatz zur MS-basierten Metabolomik kommt die NMR-Spektroskopie bei vielen bio-

logischen Matrizes ohne aufwendige Probenvorbereitung aus und besticht durch eine präzise Quantifizierung – was diese Methode für klinische Screenings prädestiniert. Neben der klinischen Forschung gewinnt die Metabolomik auch für die Chemikalienbewertung zunehmend an Bedeutung. Veränderungen in der Zusammensetzung der primären und sekundären Metaboliten (Aminosäuren, Zucker, Lipide, Nucleoside, Steroide, Alkohole) geben häufig Einblicke in die Toxikologie vieler Verbindungen. Für die Metabolomforschung werden am Institut Expertisen aus den verschiedenen Fachdisziplinen – Toxikologie, instrumentelle Analytik und Bioinformatik/Statistik – zusammengeführt, um Fragestellungen interdisziplinär und fundiert zu beantworten.



### **KONTAKT**

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

## **Hemmung der Quarztoxizität durch materialadaptierte Oberflächenbeschichtung**

In Industriezweigen, für die quarzhaltige Rohmaterialien essenziell sind, stellt die Exposition gegenüber quarzhaltigen Stäuben am Arbeitsplatz nach wie vor ein Problem dar, da das Einatmen von Quarz zu pathologischen Lungenveränderungen führen kann (Silikose oder Quarzstaublunge), die zusätzlich das Lungenkrebsrisiko erhöhen. Alveolengängige Quarzstäube wurden deshalb von der IARC 1997 als Klasse-1-Kanzerogen eingestuft. Da für die Lungentoxizität von Quarz u. a. reaktive Silanolgruppen auf der Quarzoberfläche entscheidend sind, stellt das Blockieren dieser Strukturen eine aussichtsreiche Strategie dar, um das Arbeiten mit quarzhaltigen Rohmaterialien sicherer zu machen. Dieser Ansatz wurde im EU-Projekt SILIFE (LIFE14 ENV/ES/00238; Laufzeit: 2015-2019) intensiv verfolgt. Dem SILIFE-Konsortium (12 Partner aus 3 Ländern;

Koordinator: ITC, Castellón, Spanien) ist es letztendlich gelungen, ein industriell anwendbares Trockenverfahren zur Produktion quarzhaltiger Rohmaterialien mit markant reduzierter Lungentoxizität zu entwickeln. Das inzwischen patentierte, breit anwendbare Verfahren beruht auf der kovalenten Maskierung von reaktiven Silanolgruppen durch geeignete Organosilane. Das Fraunhofer ITEM war im Projekt für das entwicklungsbegleitende, richtungsweisende Toxizitätsscreening zuständig. Unter Verwendung von adaptierten In-vitro- und In-vivo-Methoden konnten die Wissenschaftler abschließend eine vielversprechende Stabilität und Effektivität der optimierten Oberflächenbeschichtungen nachweisen.



### **KONTAKT**

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

# TRANSLATIONALE MEDIZINTECHNIK





## VON DER IDEE ZUM SICHEREN MEDIZINPRODUKT

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

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

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

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

[www.item.fraunhofer.de/medizintechnik](http://www.item.fraunhofer.de/medizintechnik)



## Geräteentwicklung und Fertigungsprozesse

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

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

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

## Prüfung und Testmethoden

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

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

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



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

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

## Regulatorik

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

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

## PROJEKTE

### EU-Projekt MDOT: Mit einer Open-Innovation-Testplattform bei der Zertifizierung von Medizinprodukten unterstützen

Seit Januar 2019 kooperieren 13 Partner aus 7 europäischen Ländern, darunter Forschungsinstitute, Universitäten und kleine und mittlere Unternehmen, in dem Horizon-2020-EU-Projekt MDOT (Medical Device Obligations Taskforce). Koordiniert wird dieses Projekt mit einem Förderbudget von 8,3 Millionen Euro und fünfjähriger Laufzeit vom Fraunhofer ITEM. Im Gegensatz zu den meisten Horizon-2020-EU-Projekten soll aus MDOT eine etablierte Open-Innovation-Testplattform hervorgehen, ein neues europäisches Instrument, mit dem die Projekte nach Ablauf der Förderung in eine Gesellschaft oder Firma überführt werden. MDOT bedient den Unterstützungsbedarf der Hersteller von Medizinprodukten bei der obligatorischen Konformitätsbewertung, der durch die EU-Verordnung 2017/745 (Medical Device Regulation, kurz MDR) enorm gewachsen ist. Nach dieser Verordnung, die Ende Mai 2020 in Kraft tritt und die Medizinprodukte-Richtlinie (MDD) ablöst, müssen alle existierenden Medizinprodukte hinsichtlich ihrer Risikoklasse neu bewertet werden. Hinzu kommen eine umfangreichere Dokumentation und erhöhte Anforderungen an die klinische Prüfung. Um Medizintechnikunternehmen hierbei zu entlasten, entwickelt das Konsortium eine Plattform, die den Prozess durch Aufbau einer Datenbank mit Daten zu Regulatorik und Prüfung bis hin zur klinischen Bewertung und klinischen Studien vereinfachen soll. Die Anwendbarkeit der Plattform soll zunächst anhand von drei Beispieltechnologien gezeigt werden: Inhalatoren für Früh- und Neugeborene, 3D-gedruckte neuronale Implantate und Beschichtungen für orthopädische Prothesen, die den Abrieb von Partikeln im Patientengewebe verringern sollen. Für diese Technologien

werden Prüfsysteme entwickelt und weiter ausgebaut, um die Sicherheit und Langzeitstabilität der Geräte und Materialien sicherzustellen – was besonders bei Implantaten von großer Wichtigkeit ist. Später soll die Plattform für weitere Arten von Medizinprodukten erweitert werden. Neben der Koordination des Projekts ist das Fraunhofer ITEM auch an der Kompatibilitätsprüfung nach ISO 10993 und der Datenbankentwicklung beteiligt.

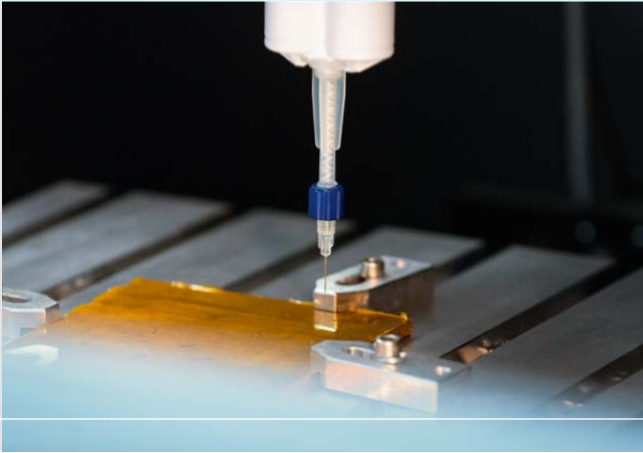
Zusammen mit zwei thematisch verwandten Projekten, TB-MED und Safe-N-MedTech, ist das MDOT-Projekt Teil des neuen EU-Clusters »Safety of Medical Devices«. Während bei TB-MED der Schwerpunkt auf Hochrisiko-Medizinprodukten liegt, befasst sich Safe-N-MedTech mit Produkten, bei denen Nanopartikel Verwendung finden. Diese Anstrengungen auf europäischer Ebene stehen in direkter Verbindung mit einer laufenden Zertifizierung im Geschäftsfeld Translationale Medizintechnik am Fraunhofer ITEM. Zertifiziert werden soll die Unterstützung bei regulatorischen Prozessen und zugehöriger Dokumentation nach dem Qualitätsstandard ISO 13485 für Medizinprodukte. Hier werden Abläufe entwickelt und angewandt, die in die Plattformentwicklung eingebettet werden können. Hersteller können damit ihre regulatorischen Anforderungen abschätzen und Prüfstrategien und Prüfungen gemäß MDR durchführen. Der Erstaudit für die Zertifizierung durch eine Benannte Stelle wurde bereits erfolgreich absolviert, der Abschluss der Zertifizierung ist für April 2020 geplant.



#### KONTAKT

Dr. Ulrich Froriep  
 Telefon +49 511 5350-294  
[ulrich.froriep@item.fraunhofer.de](mailto:ulrich.froriep@item.fraunhofer.de)





*Die Anwendbarkeit der Open-Innovation-Testplattform soll anhand von drei Beispieltechnologien getestet werden: Inhalatoren für Früh- und Neugeborene, Beschichtungen für orthopädische Prothesen und 3D-gedruckte neuronale Implantate – im Bild ein Ausschnitt des 3D-Druckers am Fraunhofer ITEM.*

## Spezielles Prüfsystem für Neugeborenen-Aerosoltherapien

Das Fehlen altersspezifischer Testmethoden für Inhalationssysteme für die Verabreichung von Medikamenten in die Lunge von Früh- und Neugeborenen stellt Mediziner vor eine große Herausforderung. Diese Testmethoden sind notwendig, da die Atemwege dieser Patienten im Vergleich zu Erwachsenen sehr eng, das Atemzugvolumen klein, die Atemfrequenz hoch und das Inhalations-Exhalationsverhältnis im Bereich von 1:3 sehr untypisch sind. Am Fraunhofer ITEM wurde daher ein Prüfsystem für Inhalationssysteme unter Berücksichtigung der speziellen Anforderungen von Kleinkindern, Früh- und Neugeborenen entwickelt. Bisher gibt es kein Prüfsystem, das speziell dafür geeignet ist. Im Rahmen des EU-Projekts MDOT (siehe vorherige Seite) entwickeln die Forschenden am Fraunhofer ITEM gemeinsam mit der Firma DEMCON aus einem Laborprototypen

ein Standardprüfsystem. Dabei werden nicht nur die hinreichend bekannten technischen Anforderungen berücksichtigt, sondern insbesondere auch neueste Erkenntnisse aus wissenschaftlichen Daten zur Atmung von Neugeborenen und zur Verabreichung von Medikamenten in die Lunge. Parallel zur Entwicklung des Prüfsystems werden die oben erwähnten Ergebnisse in die Entwicklung eines atemgesteuerten Inhalationssystems<sup>1</sup> für die inhalative Medikamentengabe an Früh- und Neugeborene eingebracht, welches beispielsweise mit modernen Mikropumpen-Verneblern oder anderen innovativen Inhalationssystemen genutzt werden könnte.



### KONTAKT

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

<sup>1</sup> Projekt FlexMax, BMBF-Förderkennzeichen 16ES0779

## Regulatorik in der Medizintechnik – universitäres Weiterbildungsangebot

Aufgrund der neuen europäischen Medizinprodukteverordnung fehlen seit 2017 allein in Deutschland schätzungsweise 6000 zusätzliche Fachkräfte, die die neuen Aufgaben zur (Re-)Zertifizierung von Medizinprodukten qualifiziert bearbeiten können. Wenngleich die Zahl der entsprechenden Weiterbildungsangebote rasant gewachsen ist, sind einer Umfrage zufolge viele Unternehmen mit deren Qualität nicht zufrieden. Als Antwort haben die Kooperationspartner Fraunhofer ITEM, Medizinische Hochschule Hannover und Leibniz Universität Hannover (LUH) den universitären Studienschwerpunkt »Regulatorik und Qualitätsmanagement in der Medizintechnik« entwickelt, der in hochschuldidaktischer Gesamtkonzeption akkreditierungsfähig ist. Die entwickelten Blockmodule (mit insgesamt 35 ECTS-Punkten) gelten als Vertiefungsrichtung im universitären

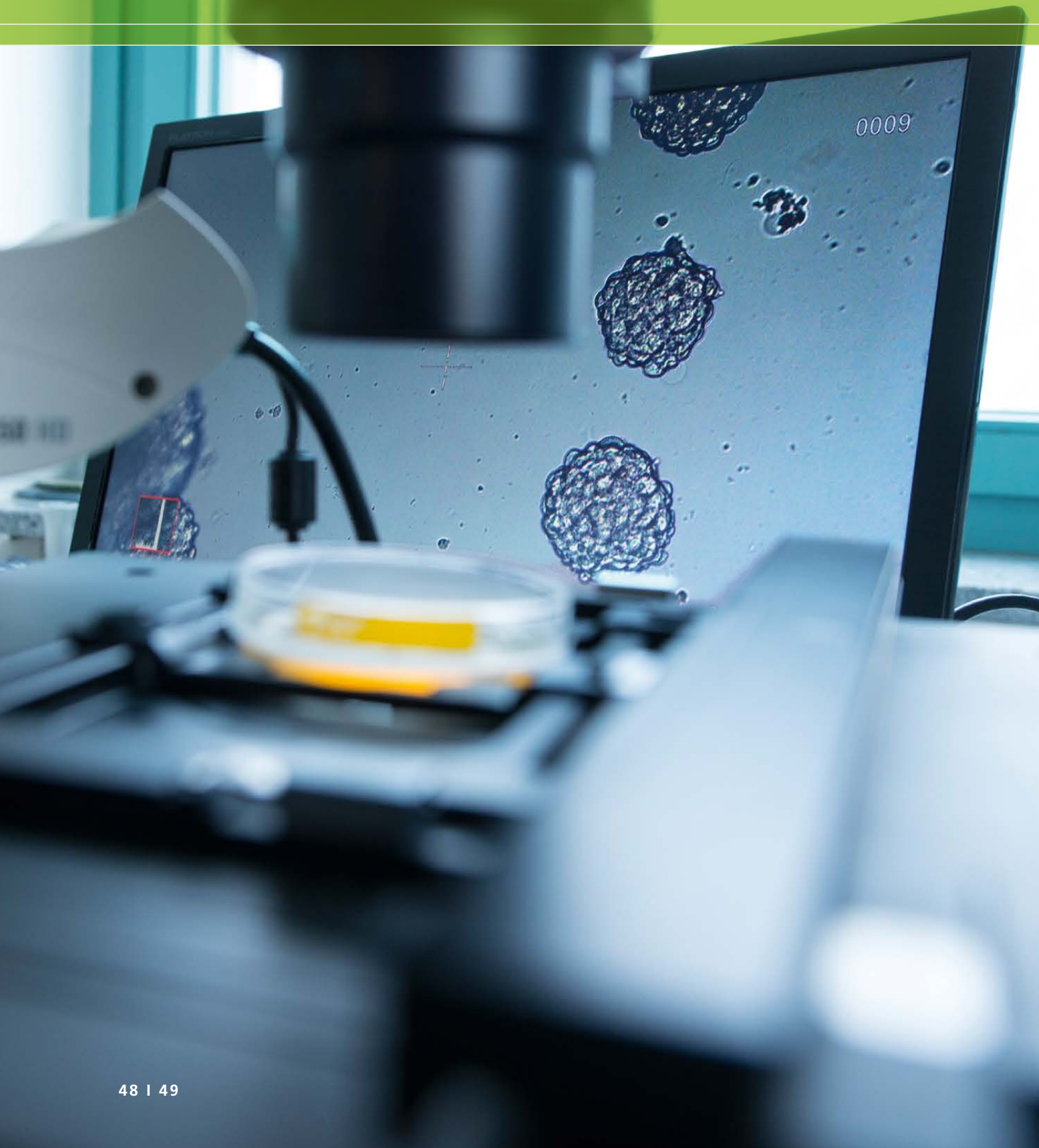
Masterstudiengang Biomedizintechnik der LUH und gleichzeitig als berufsbegleitendes Weiterbildungsangebot im Rahmen der Fraunhofer Academy am Fraunhofer ITEM. In passender Kombination der Module erwerben die Teilnehmenden die international anerkannten Zertifikate »Regulatory Affairs Manager«, »Manager Regulatory Affairs International«, »Person Responsible for Regulatory Compliance (PRRC) (MDR 2017/745)« und »In-Vitro Diagnostics Expert«. Der Start des Weiterbildungs- und Studienprogramms ist für das Sommersemester 2020 geplant. Die vorbereitende Ringvorlesung mit international bekannten Dozenten aus Industrie und Wissenschaft läuft gemäß einer Zwischenevaluation in diesem Wintersemester (2019/20) bereits sehr erfolgreich.



### KONTAKT

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

# PERSONALISIERTE TUMORTHERAPIE





## VON DER MOLEKULARANALYSE ZUR PERSONALISIERTEN THERAPIE

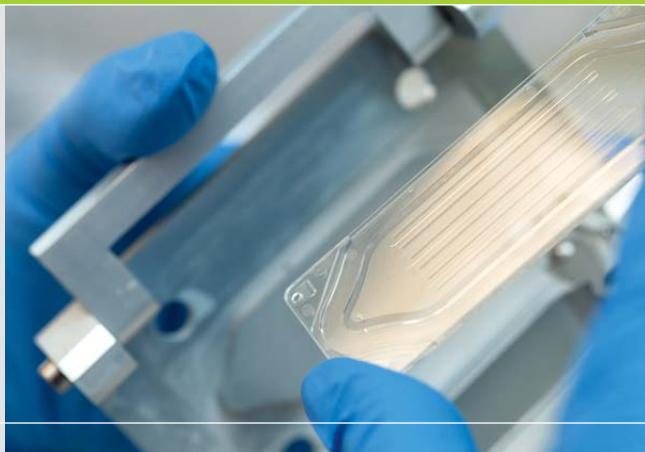
Ziele des Bereichs »Personalisierte Tumorthherapie« am Fraunhofer ITEM in Regensburg sind es, die metastatische Krebserkrankung zu erforschen, die Erkrankung des einzelnen Patienten zu verstehen, eine adäquate Diagnostik zu etablieren sowie die Prävention und Therapieoptimierung voranzubringen.

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

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

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

[www.item.fraunhofer.de/tumorthherapie](http://www.item.fraunhofer.de/tumorthherapie)



## Einzelzellanalytik

### Anreicherung, Isolierung und molekulare Analyse seltener Zellen

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

### Entschlüsselung von Einzelzellen

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

## Innovative Tumormodelle

### Arzneimittelprüfung in vitro und in vivo

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



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

### **Hochentwickelte präklinische PDX-Modelle**

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

## **Mathematische Modellierung und Bioinformatik**

### **Mehrstufige Modellierung von Krankheiten**

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

### **Bioinformatische Dienstleistungen**

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

## PROJEKTE

### Neue Therapien für Bestrophinopathien mittels Hochdurchsatz-Wirkstoffscreening entwickeln

Bestrophinopathien gehören zu einer Gruppe klinisch distinkter, erblicher Retinopathien. Die Ursache dieser Erkrankung sind Mutationen im BEST1-Gen. Diese führen zur unkorrekten Lokalisation des homopentameren Bestrophin-1-Proteinkomplexes (Kalzium-aktivierter Chloridkanal) an der Plasmamembran in retinalen Pigmentepithelzellen. Bisher existiert für keine der Bestrophinopathien eine Therapie. Projektziel war es, mittels eines Hochdurchsatz-Verfahrens Substanzen, sogenannte Korrektormoleküle, zu finden, die die Lokalisation von BEST1 verbessern, um so die BEST1-Kanalfunktion partiell oder vollständig wiederherzustellen. In Kooperation mit dem Institut für Humangenetik der Universität Regensburg wurde

ein Immunfluoreszenz-Lokalisations-Screening im 384-Well-Format etabliert. Dazu wurden stabil BEST1-exprimierende MDCKII-Zellen teilautomatisiert mit Testsubstanzen behandelt. Zur automatisierten Bildgebung und Datenanalyse wurde das Operetta CLS High-Content-Imaging-System benutzt. Mittels Screening einer Bibliothek mit 2645 bioaktiven, niedermolekularen Substanzen – inklusive rund 1500 von der FDA zugelassenen Medikamenten – wurden über 70 Wirkstoffe und deren jeweilige Targets identifiziert. Derzeit untersuchen die Forschenden die Wirksamkeit und die Spezifität der gefundenen Substanzen für die Neupositionierung von Arzneimitteln zur Therapie von Bestrophinopathien.



#### KONTAKT

Silvia Materna-Reichelt  
Telefon +49 941 298480-54  
silvia.materna-reichelt@item.fraunhofer.de

### Erkenntnisgewinn über Meningeosis Carcinomatosa durch Liquor-Analysen

Bei einer bestehenden Tumorerkrankung führt die zusätzliche Besiedlung der Hirnhäute mit Krebszellen zu einer sogenannten Meningeosis Carcinomatosa (MC). Da sich Patienten mit MC oft im fortgeschrittenen Stadium einer Krebserkrankung befinden, ist deren Prognose ungünstig. Forschende des Fraunhofer ITEM in Regensburg haben versucht, ihre etablierten »Liquid Biopsy«-Analysen von Blutproben auf Liquor anzuwenden, um zirkulierende Tumorzellen (CTCs) sowie zellfreie DNA (cfDNA) von Krebszellen zu isolieren. Liquorproben von Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten und Verdacht auf MC wurden parallel mittels dreier verschiedener Verfahren analysiert. Zunächst reicherten die Forschenden die vorhandenen CTCs mit einer von der FDA zugelassenen EpCAM-Ferrolfluid-

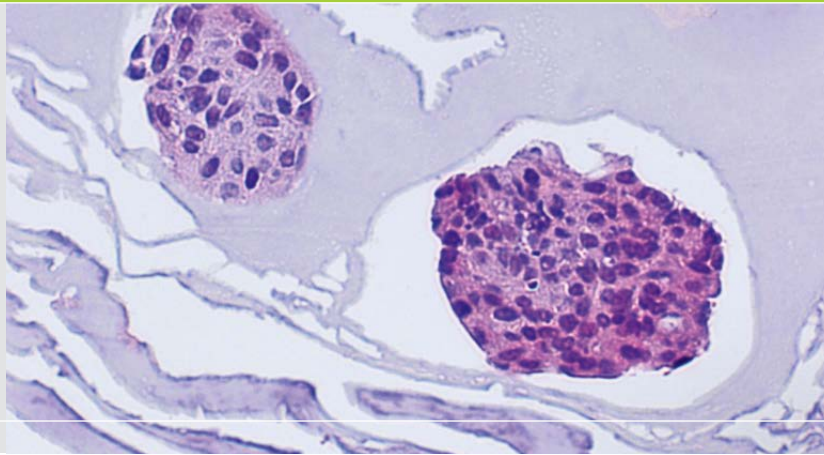
basierten Technik an, um anschließend daraus Einzelzellen zu isolieren. Nach deren Genomamplifikation und molekularer Charakterisierung konnten diese als vom Primärtumor abstammende Tumorzellen identifiziert werden. Die Isolierung und Amplifikation von cfDNA aus derselben Probe lieferte unterstützende Ergebnisse. Darüber hinaus konnte ein Teil des Liquors unter besonderen Bedingungen im Organoidmodell kultiviert werden, welches zukünftig als Basis für weitere Analysen und Arzneimitteltests dienen kann. Innerhalb des Liquid-Biopsy-Konzepts ist Liquor damit eine wertvolle Quelle, um die Biologie der MC zu erforschen und grundlegende Erkenntnisse über potenzielle Behandlungsmöglichkeiten zu gewinnen.



#### KONTAKT

Cäcilia Köstler  
Telefon +49 941 298480-27  
caecilia.koestler@item.fraunhofer.de

*Organoide sind komplexe dreidimensionale Modelle, die unter anderem der Kultivierung von Tumorzellen dienen. Organoide können als Modell zukünftig als Basis für weitere Analysen und für Arzneimitteltests genutzt werden.*



## Mikro-RNA-Sequenzierung auf Einzelzellebene

Einzelnen Krebszellen kann es gelingen, den Primärtumor zu verlassen. Diese könnten in der Folge Metastasen in anderen Organen bilden. Solche Zellen können aus einer sogenannten Liquid Biopsy isoliert werden, die für den Patienten wenig belastend ist. Am Fraunhofer ITEM in Regensburg haben die Forschenden ein Verfahren zur parallelen Sequenzierung des Genoms und des Transkriptoms einzelner, gestreuter Krebszellen entwickelt. Die Sequenzierungsdaten werden auf Biomarkerprofile untersucht, anhand derer sich vorhersagen lässt, wie die Erkrankung bei dem einzelnen Patienten verlaufen wird oder welche Art Therapie hier zu bevorzugen ist. Für zahlreiche (Sub-)Typen von Krebs konnte bislang jedoch noch kein zuverlässiges Biomarkerprofil identifiziert werden, weder auf der DNA- noch auf der mRNA-Ebene. In diesen Fällen sind möglicherweise andere Moleküle, beispielsweise Mikro-RNAs (miRNAs), genauere und besser reproduzierbare Biomarker. Reife miRNAs sind nur 20 bis 25 Nukleotide lang und stellen wichtige post-transkriptionelle Regulatoren dar. Sie binden an teilweise komplementäre Regionen auf der mRNA, was normalerweise zum mRNA-Abbau führt. Eine miRNA kann an verschiedene mRNAs binden und eine mRNA kann das Ziel verschiedener miRNAs sein, sodass ein komplexes Regulierungssystem entsteht. Bei zahlreichen Erkrankungen, wie auch bei Krebs, ist die Expression von miRNAs dereguliert, was Einfluss auf die mRNA- und Proteinmenge hat. Das Ziel ist es, ein miRNA-Sequenzierungsprotokoll für Einzelzellen zu etablieren.

Für die Sequenzierung großer Mengen miRNA existieren bereits mehrere Protokolle und im Handel erhältliche Kits, doch für Einzelzellen wurde bislang nur ein einziges Protokoll veröffentlicht. Um zu untersuchen, welches Protokoll für Kleinstproben am besten geeignet ist, verwendeten die Forschenden einzelne Zellen einer Brustkrebszelllinie und versetzten sie mit 950 verschiedenen miRNAs in äquimolaren Konzentrationen. Insgesamt wurden 19 Protokolle getestet, teils auch in abgewandelter Form. Es zeigte sich, dass einige Proben überwiegend Adapterdimere statt amplifizierte miRNA enthielten. Acht verschiedene Protokolle hingegen wiesen nur geringe Mengen von Adapterdimeren auf und zwei Drittel der zugegebenen miRNAs konnten nachgewiesen werden. Im nächsten Schritt wurden diese acht Protokolle mit guter Performance zur Sequenzierung der miRNA von Einzelzellen verwendet. Bei einem Protokoll war die Performance mit Abstand am besten, denn hier war bei Replikaten die Reproduzierbarkeit hoch, nur wenige sequenzierte Oligonukleotide mussten bei der Qualitätskontrolle aussortiert werden und pro Einzelzelle gelang der Nachweis von mehr als 200 verschiedenen miRNAs. Künftig werden die Forschenden dieses Protokoll nutzen, um gestreute Krebszellen von Lungenkrebspatienten zu sequenzieren. Außerdem wird dieses Protokoll weiter verbessert und es ist eine Automatisierung des Ablaufs geplant, um den Durchsatz zu erhöhen. Schließlich soll die Sequenzierung der mRNA und miRNA derselben Einzelzelle kombiniert werden.



### KONTAKT

Dr. Sarah Hücker  
Telefon +49 941 298480-25  
sarah.huecker@item.fraunhofer.de

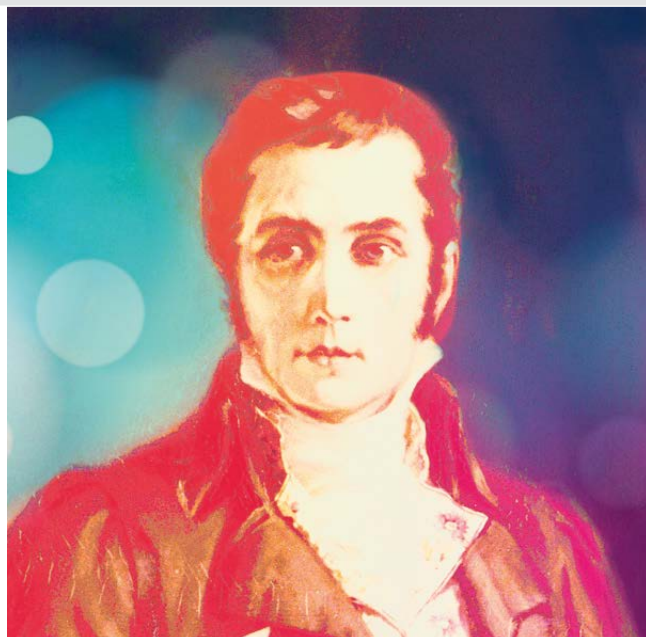
# 70 JAHRE FRAUNHOFER – 70 JAHRE ZUKUNFT

Am 26. März 1949 wurde die Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V. in München gegründet, um die hiesige Wirtschaft neu aufzubauen. Sie feierte wie die Bundesrepublik Deutschland und das Grundgesetz 2019 ihr 70-jähriges Jubiläum. Mit klarer Ausrichtung auf neue Schlüsseltechnologien und Märkte ist die Fraunhofer-Gesellschaft heute Innovationsmotor der deutschen Wirtschaft und Europas größte Organisation für angewandte Forschung. Im Jubiläumsjahr wurde der Blick nicht nur zurück, sondern mit strategischen Initiativen für Deutschland und Europa insbesondere auch in die Zukunft gerichtet. Den Auftakt zum Jubiläumsjahr bildete am Gründungstag ein Festakt mit anschließendem bayerischen Staatsempfang in München.

Die Fraunhofer-Gesellschaft betreibt in Deutschland derzeit 74 Institute und Forschungseinrichtungen. Rund 28 000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, überwiegend mit natur- oder ingenieurwissenschaftlicher Ausbildung, erarbeiten das jährliche Forschungsvolumen von 2,8 Milliarden Euro. Davon fallen 2,3 Milliarden Euro auf den Leistungsbereich Vertragsforschung. Rund 70 Prozent dieses Leistungsbereichs erwirtschaftet die Fraunhofer-Gesellschaft mit Aufträgen aus der Industrie und mit öffentlich finanzierten Forschungsprojekten. Rund 30 Prozent werden von Bund und Ländern als Grundfinanzierung beigesteuert, damit die Institute Problemlösungen entwickeln können, die erst in fünf oder zehn Jahren für Wirtschaft und Gesellschaft aktuell werden.

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

Mit ihrer klaren Ausrichtung auf die angewandte Forschung und ihrer Fokussierung auf zukunftsrelevante Schlüsseltechnologien spielt die Fraunhofer-Gesellschaft eine zentrale Rolle im Innovationsprozess Deutschlands und Europas. Die Wirkung der angewandten Forschung geht über den direkten Nutzen für



*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.*

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.

[www.fraunhofer.de](http://www.fraunhofer.de)



# FRAUNHOFER-INTERN VERNETZT

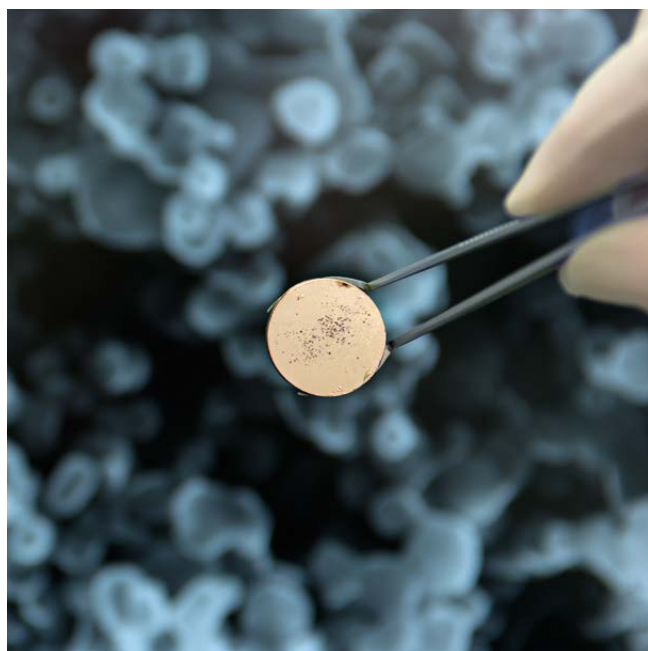
Erfolgreiche Forschung braucht wissenschaftlichen Austausch – auch aus diesem Grund ist das Fraunhofer ITEM erfolgreich in der Fraunhofer-Gesellschaft vernetzt. Entsprechend ihren Themengebieten organisieren sich fachlich verwandte Fraunhofer-Institute in Verbänden und Allianzen, um Lösungen entlang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

## **Fraunhofer-Verbund Life Sciences**

Im Fraunhofer-Verbund Life Sciences bringen sechs leistungsstarke Fraunhofer-Institute und eine Fraunhofer-Einrichtung ihre Kompetenzen mit verschiedensten Schwerpunkten ein: die Fraunhofer-Institute IBMT, IGB, IME, ITEM, IVV, IZI sowie

die Fraunhofer-Einrichtung EMB. Damit wird Know-how aus Biologie, Chemie, Biochemie, Biotechnologie, Medizin, Pharmakologie, Ökologie und Ernährungswissenschaft in diesem Verbund gebündelt und potenziert – um auch komplexe Fragestellungen der Kunden zu beantworten und zu lösen.

[www.lifesciences.fraunhofer.de](http://www.lifesciences.fraunhofer.de)



## **Fraunhofer-Allianz Nanotechnologie**

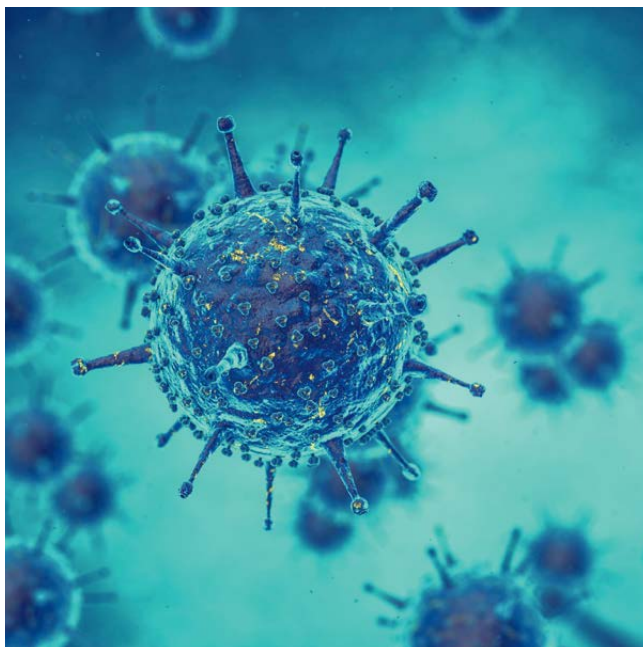
Die Fraunhofer-Allianz Nanotechnologie deckt die gesamte Wertschöpfungskette von der anwendungsorientierten Forschung bis zur industriellen Umsetzung ab. Der Fokus liegt auf Nanomaterialien, Nanobiotechnologie, Prozesstechnik und Handhabung, Nanooptik und -elektronik, Messtechnik und -verfahren sowie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

[www.nano.fraunhofer.de](http://www.nano.fraunhofer.de)

### **Fraunhofer Cluster of Excellence for Immune-Mediated Diseases CIMD**

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

[www.cimd.fraunhofer.de](http://www.cimd.fraunhofer.de)



### **Forschungsprojekt TheraVision**

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

### **Forschungsprojekt MyCellFight**

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

### **Forschungsprojekt SynergyBoost**

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

### **Forschungsprojekt ELITE NK-Zellen**

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

### **Forschungsprojekt LyDia HD**

Ob sich ein Tumor bereits im Körper ausgebreitet hat und Metastasen bildet, lässt sich mit Hilfe der Lymphknoten-Diagnostik feststellen. Ein interdisziplinäres Team aus den Fraunhofer-Instituten IPA, IIS und ITEM hat ein neues Hochdurchsatz-Diagnostiksystem für die gewebe-basierte personalisierte Krebstherapie am Beispiel von Lymphknoten, kurz LyDia HD, aufgebaut. Damit lassen sich alle Tumorzellen in einem Lymphknotengewebe aufspüren, was mit der herkömmlichen, zurzeit üblicherweise angewendeten Methode nicht möglich ist. Dank der Automatisierung ist die neue LyDia HD-Diagnostik nicht nur genauer, sondern auch schneller und kostengünstiger als bisherige Verfahren und sie liefert gleichzeitig wichtige Informationen über die Art der Zellen. Das Projekt wurde 2019 erfolgreich abgeschlossen.



## NAMEN, DATEN, EREIGNISSE

38

Studierende (Bacheloranden  
und Masteranden)

383

Mitarbeiterinnen  
und Mitarbeiter

17

Doktoranden

31

publizierte Abstracts

62

Publikationen

17

Mitarbeitende mit Tätigkeiten für  
internationale Fachzeitschriften

Kooperationspartner in

21

Ländern auf 6 Kontinenten

126

Vorträge

69

Messen und Kongresse

24

Mitarbeitende mit Lehrtätigkeiten  
an 12 deutschen Hochschulen

28

öffentlich geförderte Projekte

51

Kooperationspartner  
im Ausland

35

Mitarbeitende mit aktiver  
Gremien-Tätigkeit

46

Hochschultätigkeiten

6

abgeschlossene Hochschulschriften

107

Kooperationspartner im Inland

13

EU-Projekte

105

wissenschaftliche Poster

## Ganzjährig aktuell

Als forschendes Institut geben wir Antworten auf Fragen und finden Lösungen für Probleme, die die Gesellschaft oder auch Industrieunternehmen in Bezug auf die Gesundheit des Menschen beschäftigen. Wir forschen in nationalen und internationalen Kooperationen und sind in verschiedenen Gremien aktiv. Unsere Ergebnisse publizieren wir, sofern es die Vertragsbedingungen erlauben, in anerkannten Fachzeitschriften und präsentieren sie auf Kongressen und Messen. Einen kurzen Eindruck davon bekommen Sie durch die Zahlen auf den beiden vorangegangenen Seiten. Unsere Mitarbeit in Gremien, einen Überblick über die von uns 2019 bearbeiteten öffentlich geförderten Projekte, über unsere Kooperationen und über die Messen und Kongresse, an denen wir im Jahr 2019 mitgewirkt haben, finden Sie auf den folgenden Seiten.

Darüber hinaus finden Sie detailliertere Informationen immer aktuell auf unserer Webseite:

[www.item.fraunhofer.de/jahresbericht](http://www.item.fraunhofer.de/jahresbericht)

## Mitarbeit in Gremien

### Dr. Annette Bitsch

Arbeitskreis »Probabilistische Expositions- und Risikoabschätzung«

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

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

### Katharina Blümlein Ph.D.

DFG-Arbeitsgruppe »Analysen in biologischem Material«

### Prof. Dr. Armin Braun

Gutachter für internationale Stiftungen

MD/Ph.D.-Kommission »Molekulare Medizin« der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)

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

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

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

### Dr. Otto Creutzenberg

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

### Prof. Dr. Theodor Doll

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

Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik DGBMT, Fachausschuss »Sensorik«

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

Gutachter der ASIIN für Biomedizintechnik-Studiengänge

Gasteditor der Zeitschrift »Physica Status Solidi (a)«

### Uta Dörfel

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

**Dr. Ilona Fleischhauer**

Arbeitsgruppe »GLP: Qualitätssicherung/Überwachung« der German Quality Management Association (GQMA)

**Dr. Jens Gerdelmann**

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

**Dr. Stefan Hahn**

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

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

Gutachter für internationale Fachzeitschriften (u. a. »Annals of Work Exposures and Health« und »Environmental Science & Technology«)

**Dr. Roman Halter**

Externer Sachverständiger des Güteausschusses der Gütegemeinschaft Mineralwolle e. V.

**Martina Heina**

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

**Prof. Dr. Jens Hohlfeld**

Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

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

Vorstandsmitglied im interdisziplinären Allergiezentrum der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)

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

**Dr. Olaf Holz**

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

Gutachter für internationale Fachzeitschriften (u. a. »American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine«, »Journal of Breath Research«, »European Respiratory Journal«, »PLOS ONE«, »Respiratory Research« und »BMC Pulmonary Medicine«)

**Dr. Kamran Honarnejad**

Leiter des »Knowledge Content and Delivery Council« (KCDC) der »Society for Laboratory Automation and Screening« (SLAS)

Gutachter für die Fachzeitschrift »SLAS Discovery«

**Dr. Rupert Kellner**

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

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

**Prof. Dr. Christoph Klein**

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

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

Beratungsausschuss für das »Pezcoller Foundation-AACR International Award for Cancer Research Committee«

Wissenschaftliches Beratergremium des 5x1000-Projekts »Cancer of Unknown Primary (CUP): the archetype of metastatic disease« der AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro)

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

**Prof. Dr. Wolfgang Koch**

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

**Dr. Gustav Könnecker**

Arbeitskreis »Nachhaltige Chemikalienpolitik« der 8. Niedersächsischen Regierungskommission zu »Nachhaltige Umweltpolitik und Digitaler Wandel«

**Prof. Dr. Norbert Krug**

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

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

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

Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

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

Wissenschaftlicher Beirat des Kompetenznetzes »Asthma und COPD«

Stellvertretender Vorsitzender des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences

Arbeitsgruppe »Fraunhofer-Gesellschaft und Deutsche Hochschulmedizin«

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

**Dr. Oliver Licht**

Arbeitskreis »Nachhaltige Chemikalienpolitik« der 8. Niedersächsischen Regierungskommission zu »Nachhaltige Umweltpolitik und Digitaler Wandel«

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

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

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

Beauftragter für Öffentlichkeitsarbeit der Deutschen Gesellschaft für Toxikologie

**Dr. Norbert Lüthe**

Arbeitsgruppe »EDV« und Unterarbeitsgruppe »Elektronische Archivierung« der German Quality Management Association (GQMA)

Fraunhofer-Netzwerk Qualitätsmanagement

**Dr. Neophytos Papamichael**

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

GMP-Gesprächskreis der Niedersächsischen Gewerbeaufsicht

**Dr. Gerhard Pohlmann**

International Society for Aerosols in Medicine (ISAM)

**Dr. Bernhard Polzer**

Gutachter für die Wilhelm Sander-Stiftung für Krebsforschung

Gutachter für die Schweizer Krebsliga

Gutachter für den »Medical Research Council« (Großbritannien)

Gutachter für »North West Cancer Research« (Großbritannien)

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

**Prof. Dr. Antje Prasse**

Gutachterin für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

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

Vorstandsmitglied der Deutschen Atemwegsliga e. V.

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

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

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



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

Mitherausgeberin von »PLOS ONE«

#### **Priv.-Doz. Dr. Susanne Rittinghausen**

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

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

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

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

Ad-hoc-Arbeitsgruppe »Entzündungsparameter – entzündliche Effekte« der ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission) der DFG

Gutachterin für die internationale Fachzeitschrift »Toxicologic Pathology«

#### **Dirk Schaudien Ph.D.**

INHAND (International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria)-Arbeitsgruppen »Non-rodents: Minipig« (Nicht-Nager: Minischwein) und »Skeletal Tissues (Bones, Joints, and Teeth)« (Skelettsystem)

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

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

Organisationsausschuss des 17. European Congress of Toxicologic Pathology

Prüfungsausschuss des European College of Veterinary Pathology

#### **Dr. Stefanie Scheffler**

Arbeitskreis »E-Zigarette und Liquids für E-Zigaretten« im DIN-Normenausschuss »Lebensmittel und landwirtschaftliche Produkte«

#### **Dr. Sven Schuchardt**

Schatzmeister der Deutschen Gesellschaft für Metabolomforschung (DGMet)

DFG-Arbeitsgruppe »Luftanalysen«

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

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

#### **Dr. Florian Schulz**

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

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

Beratergremium des EUCEB (European Certification Board for Mineral Wool Products)

Externer Experte für den Güteausschuss der RAL-Gütegemeinschaft Mineralwolle (GGM)

#### **Dr. Katherina Sewald**

Gutachterin für die Vergabe internationaler Forschungsstipendien

Lenkungsausschuss des Workshops »Respiratory Toxicity«

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

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

#### **Dr. Lena Wiese**

Fachgruppe »Digital Health« und Arbeitskreis »Data Science und Data Engineering« der Gesellschaft für Informatik

#### **Dr. Sabine Wronski**

Gutachterin für die internationale Fachzeitschrift »European Respiratory Journal«

**Prof. Dr. Holger Ziehr**

VDI-Gremium »Technische Good-Manufacturing-Practice«  
GMP-Gesprächskreis der Niedersächsischen Gewerbeaufsicht

Zentrum für Pharmaverfahrenstechnik an der Technischen Universität Braunschweig

BioPharma-Translationsinstitut e. V.

**Dr. Christina Ziemann**

Arbeitskreis »Gentoxizität« im DIN-Normenausschuss  
»Wasserwesen«

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

Arbeitsgruppe »Carcinogenese« der Deutschen Gesellschaft für Toxikologie

OECD-Expertenpool des Bundesinstituts für Risikobewertung

Gutachterin für Anträge der Deutschen Bundesstiftung Umwelt

Programmkommission für den German Pharm-Tox Summit

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

**Öffentlich geförderte Forschungsprojekte**

**National**

**Bayerisches Staatsministerium für Wirtschaft, Landesentwicklung und Energie**  
Ausbau Fraunhofer ITEM in Regensburg

**Bayern Innovativ, Förderbereich »Medizintechnik«**  
Projekt: KrEiBl  
Krebsdiagnose-Verfahren auf Einzelzell-Ebene aus Blut: Molekularanalyse von Einzelzellen

**BMBF-Aktionsplan »Individualisierte Medizin«, Förderbereich »Innovationen für die individualisierte Medizin«**  
Verbundvorhaben: TurbiCAR  
UniCAR-basierte Therapie CD19-positiver lymphatischer Leukämien – Teilprojekt Herstellung des anti-CD19-Zielmoduls

**BMBF-Programm »Alternativmethoden zum Tierversuch«**  
Projekt: InhalAb  
Alternativmodelle zur Prüfung inhalierbarer Antibiotika

**BMBF-Programm »Ersatz und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch«**  
Projekt: ExITox2 – Explain Inhalation Toxicity 2  
Entwicklung einer tierversuchsfreien Test- und Bewertungsstrategie: Vorhersage der Toxizität inhalierbarer Stoffe nach wiederholter Verabreichung mittels eines Read-Across-Ansatzes

**BMBF-Programm »FlexMax«: Flexible aktive Sensormatrix für medizinische Anwendungen**  
Anwendung von Sensorarrays in zwei unterschiedlichen medizintechnischen Systemen:  
Teilprojekt »Sensorgesteuerte Atmungsüberwachung, Atmungstriggerung und Inhalation bei Frühgeborenen«

**BMBF-Programm »In-Vitro-Challenge«**  
ImmunAVATAR: Make your immune system great again (Sondierungsphase)

**BMBF-Programm »Innovative Stammzelltechnologien für die individualisierte Medizin«**  
Projekt: iCARE  
Induzierte pluripotente Stammzellen für die zelluläre Therapie von Herzerkrankungen

**BMBF-Programm »KMU-innovativ: Medizintechnik«**  
Verbundvorhaben: CTCbySCP  
Entwicklung eines Einzelzeldrucker-basierten Verfahrens zur Marker-unabhängigen Quantifizierung und Isolation vitaler zirkulierender Tumorzellen für die Diagnose und personalisierte Therapie

**BMBF-Programm »NanoCare4.0 – Anwendungssichere Materialinnovationen«**  
Projekt: MetalSafety  
Entwicklung von Bewertungskonzepten für faserförmige und granuläre Metallverbindungen: Bioverfügbarkeit, toxikologische Wirkprofile sowie vergleichende In-vitro-, Ex-vivo- und In-vivo-Studien  
Projekt: NanoINHAL  
In-vitro-Testverfahren für luftgetragene Nanomaterialien zur Untersuchung des toxischen Potenzials und der Aufnahme nach inhalativer Exposition mittels innovativer Organ-on-a-chip-Technologie

**BMBF-Programm »Sicherer Umgang mit synthetischen Nanomaterialien – Erforschung der Auswirkungen synthetischer Nanomaterialien auf den Menschen – NanoCare«**  
Projekt: CaNTser  
Erforschung des toxischen Potenzials von Carbon-NanoTubes nach Langzeitinhalation

**BMBF-»Rahmenprogramm Gesundheitsforschung«**  
Verbundprojekt: 4-IN  
Inhalierbare Virulenz-Inhibitoren aus Insekten zur Therapie von Lungeninfektionen

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

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

**Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA)**  
Wirkprinzipien der Toxizität von Nanokohlenstoffen.  
Forschungsvorhaben F 2376

**Bundesministerium für Wirtschaft und Energie, Zentrales Innovationsprogramm Mittelstand (ZIM)**  
Entwicklung eines Ex-vivo-Rattenlungenmodells zur Qualitätssicherung von Surfactant-Chargen ohne die Notwendigkeit der Simulation eines Erstickungstodes

**Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)**  
Selektion und Adaptation während der metastatischen Krebsprogression. FOR 2127, Projektnummer 242727105

Herstellung von Nanopartikel-basierten inhalativen Antibiotika zur Behandlung von Mukoviszidose-assoziierten Biofilmen und Infektionen und In-vivo-Studien im Rattenmodell. Projektnummer 256755002

Identifizierung Tumor-spezifischer Peptide für die adjuvante Immuntherapie von nicht-metastasierten Melanompatienten. Projektnummer 320058447

**Deutsche Krebshilfe – Förderungsschwerpunkt-Programm »Translationale Onkologie«**  
DETECT CTC: Detektion und molekulare Charakterisierung von zirkulierenden Tumorzellen und frei zirkulierenden Nukleinsäuren beim fortgeschrittenen Mammakarzinom im Kontext der Tumorheterogenität

**Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)**  
Allergie und Asthma  
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)  
Diffuse Lungenparenchymerkrankungen (DPLD)

**Gemeinsamer Bundesausschuss/Innovationsausschuss**  
PTmHBP – Praktikabilitätstestung der magistralen Herstellung von Bakteriophagen zur Therapie septischer Infektionen an der unteren Extremität (PhagoFlow)

**Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur**  
Verbundvorhaben: fibromics  
Translating Omics studies into clinically relevant insights for lung fibrosis patients

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

## **International**

**Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und indonesisches Forschungsministerium (RISTEK): gemeinsame Fördermaßnahme »Identifikation und Nutzung in Indonesien natürlich vorkommender Substanzen für die Arzneimittelentwicklung«**  
Verbundprojekt: Triple-IN  
Insect-derived anti-infectives from Indonesia

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

**EU-Projekt: ERA-Net TRANSCAN**  
Analyse der Tumorevolution und Identifizierung von Rezidiv-initiiierenden Tumorzellen beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom

**EU-Projekt: Eurostars TARGIT**  
Development of next-generation treatment for allergies: targeted glycan-allergen immunotherapy

**EU-Projekt: ICONS – Integrated Cooperation On Nanotube Safety**  
An integrated testing strategy for mechanistically assessing the respiratory toxicity of functionalized multi-walled carbon nanotubes

**EU-Projekt: IMI-eTranSafe**

Enhancing TRANslational SAFETY Assessment through Integrative Knowledge Management

**EU-Projekt: Immune Safety Avatar (imSAVAR)**

Nonclinical mimicking of the immune system effects of immunomodulatory therapies

**EU-Projekt: Marie Skłodowska-Curie Innovative Training Networks, Magicbullet :: Reloaded (Horizon 2020)**

Development and employment of approaches for selective, targeted delivery of a panel of anticancer drugs for directed tumor therapy

**EU-Projekt: MDOT (Medical Device Obligations Taskforce)**

Erstellung einer digitalen Plattform zur vereinfachten Konformitätsbewertung und Testung von Medizinprodukten, demonstriert an drei Technologien: Inhalationstechnologie, aktive, 3D-gedruckte Implantate, Beschichtungen von Hüftimplantaten

**EU-Projekt: PneumoNP**

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

**EU-Projekt: REMEDIA – Relation exposome Disease**

Impact of exposome on the course of lung diseases

**EU-Projekt: SILIFE**

Production of quartz powders with reduced crystalline silica toxicity

**EU-Projekt: TBMED**

An open innovation test bed for the development of high-risk medical devices

Übertragung des »Quality-by-design«-Ansatzes aus der Pharmaindustrie auf die Medizintechnik am Beispiel von mehreren Medizinprodukten: Knochenersatzstrukturen, Augenimplantate und Nanopartikel zur Tumorbekämpfung

**EU-Projekt: ToxRisk (Horizon 2020)**

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

**Kooperationen**

**National**

AC Aircontrols GmbH, Kempen

Activoris Medizintechnik GmbH, Gemünden (Wohra)

Adjutem GmbH, Oldenburg

Advanced Bionics AG

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Aquarray GmbH, Eggenstein-Leopoldshafen

Assay.Works, Regensburg

BASF SE, Ludwigshafen

Bayer AG, Berlin

BioMedVet Research GmbH, Walsrode

Blackrock Microsystems Europe GmbH, Hannover

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Brain AG, Zwingenberg

Bundesamt für Strahlenschutz (BfS), Salzgitter

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Berlin

Cardior Pharmaceuticals GmbH, Hannover

Cellex Patient Treatment GmbH, Dresden und Köln

Center for Bioinformatics (CBI), Saarbrücken

Ceres GmbH, Lörrach

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Charité Research Organisation GmbH, Berlin

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Cilian AG, Münster

Cortec GmbH, Freiburg

Cytexa GmbH, Freiburg

Deutsches Primatenzentrum GmbH, Göttingen	Fraunhofer-Institut für Zuverlässigkeit und Mikrointegration IZM, Berlin
Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)	Fraunhofer-Zentrum für Internationales Management und Wissensökonomie IMW
Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt (DLR), Köln	Friedrich-Schiller-Universität Jena
Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)	GEMoaB Monoclonals GmbH, Dresden
dysantect, Wiesbaden	Genewiz Germany GmbH
Eberhard Karls Universität Tübingen	GeneXplain GmbH, Wolfenbüttel
Epomedics GmbH, Göttingen	Georg-August-Universität, Göttingen
EURICE – European Research and Project Office GmbH, Saarbrücken	HAWK Hochschule für angewandte Wissenschaft und Kunst, Göttingen
Europäische Agentur für Flugsicherheit (EASA), Köln	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Forschungszentrum Borstel	Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS), Saarbrücken
Forschungszentrum Jülich	Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig
Fraunhofer-Institut für Chemische Technologie ICT, Pfinztal	Helmholtz-Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, München
Fraunhofer-Institut für Fertigungstechnik und Angewandte Materialforschung IFAM	Heraeus Medical GmbH, Wehrheim
Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB, Stuttgart und Würzburg	HYpharm GmbH, Bernried
Fraunhofer-Institut für Intelligente Analyse- und Informationssysteme IAIS, Sankt Augustin	ICCR-Roßdorf GmbH, Roßdorf
Fraunhofer-Institut für Keramische Technologien und Systeme IKTS, Dresden	Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA), Bochum
Fraunhofer-Institut für Kurzzeitdynamik, Ernst-Mach-Institut, EMI	Justus-Liebig-Universität Gießen
Fraunhofer-Institut für Mikroelektronische Schaltungen und Systeme IMS, Duisburg	Karlsruher Institut für Technologie, Karlsruhe
Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie IME, Schmallenberg, Frankfurt/Main und Hamburg	Klinikum Augsburg
Fraunhofer-Institut für Optronik, Systemtechnik und Bildauswertung IOSB, Karlsruhe	Leibniz Institut DSMZ – Deutsche Sammlung für Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig
Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung IPA, Stuttgart	Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften – ISAS – e. V., Dortmund
Fraunhofer-Institut für Schicht- und Oberflächentechnik IST	Leibniz Universität Hannover
Fraunhofer-Institut für Silicatforschung ISC, Würzburg	Ludwig-Maximilians-Universität München
Fraunhofer-Institut für Werkstoff- und Strahltechnik IWS, Dresden	LungenClinic Grosshansdorf GmbH
Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie IZI, Leipzig	Max-Planck-Institut, Gießen

Medizinische Hochschule Hannover  
 Merck KGaA, Darmstadt  
 Molecular Machines & Industries MMI GmbH, Eching  
 Nebu-Tec GmbH, Elsenfeld  
 Ostbayerische Technische Hochschule Regensburg  
 Otto Bock HealthCare GmbH  
 Philipps-Universität Marburg  
 QIAGEN GmbH, Hilden  
 Rodos Biotarget GmbH  
 RWTH Aachen  
 Sanum Kehlbeck GmbH & Co. KG, Hoya  
 Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover  
 Technische Universität Braunschweig  
 Technische Universität München  
 Telexos GmbH, Weilheim  
 TherapeutAix, Aachen  
 TissUse GmbH, Berlin  
 Translationsallianz in Niedersachsen TRAIN, Hannover  
 TWINCORE, Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung, Hannover  
 Umweltbundesamt, Berlin und Dessau  
 Universität Bielefeld  
 Universität Konstanz  
 Universität Leipzig  
 Universität Regensburg  
 Universität Ulm  
 Universität zu Köln  
 Universitätsklinik Essen  
 Universitätsklinikum Erlangen  
 Vakzine Projekt Management GmbH, Hannover  
 Zentrum für Allergie- und Umweltmedizin (ZAUM), München

**International**

ACMIT GmbH – Austrian Center for Medical Innovation and Technology (Österreich)  
 AIT Austrian Institute of Technology GmbH (Österreich)  
 Angle plc, Guildford (Großbritannien)  
 AstraZeneca (Schweden)  
 Babeş-Bolyai-Universität, Cluj-Napoca (Rumänien)  
 Brains On-Line (Niederlande)  
 cellenion SASU, Lyon (Frankreich)  
 CeMM – Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, Wien (Österreich)  
 Centro Ceramico Bologna (CCB), Bologna (Italien)  
 Cidetec, San Sebastián (Spanien)  
 Corning Inc., Corning, New York (USA)  
 Daiichi Sankyo, Tokio (Japan)  
 Demcon (Niederlande)  
 Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA), Parma (Italien)  
 Fundación CIDETEC (CID), San Sebastián (Spanien)  
 Genentech, San Francisco, Kalifornien (USA)  
 GlaxoSmithKline Research and Development Ltd., Brentford (Großbritannien)  
 Griffith University, Gold Coast (Australien)  
 HANSABIOMED Ltd., Tallinn (Estland)  
 HiberCell Therapeutics Inc., Chicago, Illinois (USA)  
 Immunotech SAS, Beckman Coulter Life Sciences, Marseille (Frankreich)  
 Instituto de Tecnología Cerámica, Castellón (Spanien)  
 Johannes Kepler Universität Linz, Linz (Österreich)  
 Katholische Universität Löwen, Löwen (Belgien)  
 Loughborough University, Leicestershire (Großbritannien)

Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts (USA)

Mathys Ltd, Bettlach (Schweiz)

McMaster University Medical Centre, Hamilton, Ontario (Kanada)

Medizinische Universität Graz, Graz (Österreich)

Menarini Silicon Biosystems, Bologna (Italien)

Nanoconsult, Meerssen (Niederlande)

Nordic Bioscience, Herlev (Dänemark)

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

Novartis (Schweiz)

PExA, Göteborg (Schweden)

Poznan University of Medical Sciences (Polen)

Sahlgrenska-Universitätsklinikum, Göteborg (Schweden)

Scireq, Montréal, Québec (Kanada)

Universität Alberta, Alberta (Kanada)

Universität Amsterdam, Amsterdam (Niederlande)

Universität Bern, Bern (Schweiz)

Universität Kapstadt (Südafrika)

Universität Leeds, Leeds (Großbritannien)

Universität Leiden, Leiden (Niederlande)

Universität Maastricht, Maastricht (Niederlande)

Universität Southampton, Southampton (Großbritannien)

Universität von Chile, Santiago de Chile (Chile)

University of Kent, Canterbury (Großbritannien)

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

Weizmann Institute of Science, Rehovot (Israel)

Yale University, New Haven, Connecticut (USA)

## Messen, Kongresse und Seminare

Das Fraunhofer ITEM präsentiert sich mit seinen Forschungs- und Dienstleistungsangeboten auf nationalen und internationalen Kongressen und Messen. Außerdem organisiert das Institut eigene Seminare, Workshops und Veranstaltungen. Im Jahr 2019 haben die Forscherinnen und Forscher unter anderem an den folgenden Veranstaltungen mitgewirkt:

24.-25. Januar 2019

**18. Fraunhofer-Seminar »Models of Lung Disease«**  
Hannover



4.-5. Februar 2019

**1. Deutscher Krebsforschungskongress (DKFK)**  
Heidelberg

7.-8. Februar 2019

**DZL-Jahrestreffen**

8. Jahrestagung des Deutschen Zentrums für Lungenforschung  
Mannheim

21.-22. Februar 2019

**Workshop »Biometrical Aspects of Genome Analysis XIII«**  
Lübeck

25.-28. Februar 2019

**DGPT-Jahrestagung 2019**

85. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie und  
4<sup>th</sup> German Pharm-Tox Summit  
Stuttgart

7.-10. März 2019

**ERS Lung Science Conference (LSC)**  
Estoril (Portugal)

10.-14. März 2019

**SOT 2019**

58. Jahrestagung der »Society of Toxicology«; mit Ausstellerseminaren des Fraunhofer ITEM zu den Themen »Animal-free testing strategies for risk assessment of inhalable compounds« und »Characterizing indoor air quality and human exposure«  
Baltimore, Maryland (USA)



14.-16. März 2019

**DGP-Kongress 2019**

60. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.  
München

19. März 2019

**European Coatings Show – Biocides**

Nürnberg

25.-26. März 2019

**3. »Revolutionizing Next-Generation Sequencing«-Konferenz**

Antwerpen (Belgien)

28.-29. März 2019

**Symposium »Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch«**

Hannover

1.-4. April 2019

**OH2019**

Jahrestagung der »British Occupational Hygiene Society« (BOHS)  
Brighton (Großbritannien)

9.-10. April 2019

**3<sup>rd</sup> Joint Symposium on Nanotechnology**

Stuttgart

12.-13. April 2019

**AASOG 2019**

Jahrestagung der »Americas Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders« (AASOG)  
Iowa City, Iowa (USA)

13.-16. April 2019

**European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)**

Amsterdam (Niederlande)

24.-26. April 2019

**IHeaR 2019**

Second International Hearing Research Symposium  
Buenos Aires (Argentinien)

5.-8. Mai 2019

**26. ESACT-Konferenz**

Kopenhagen (Dänemark)

15.-17. Mai 2019

**EACR-ESMO Joint Conference on Liquid Biopsies**

Bergamo (Italien)

17.-22. Mai 2019

**ATS International Conference 2019**

Internationale Jahrestagung der »American Thoracic Society«  
Dallas, Texas (USA)

19.-23. Mai 2019

**EEMGS 2019**

Jahrestagung der »European Environmental Mutagenesis and Genomics Society« (EEMGS) und der Gesellschaft für Umwelt-Mutationsforschung e. V. (GUM)  
Rennes (Frankreich)

26.-30. Mai 2019

**SETAC Europe 2019**

29. europäische Jahrestagung der Gesellschaft für Umwelttoxikologie und -chemie  
Helsinki (Finnland)

27.-29. Mai 2019

**Dechema-Himmelfahrtstagung 2019: Intensification and digitalisation for integral bioprocessing**

Hamburg



3.-6. Juni 2019

**BIO International Convention 2019**

Philadelphia, Pennsylvania (USA)



5.-7. Juni 2019

**Symposium FOR 2127: Selection and adaptation during metastatic cancer progression**

Regensburg

17.-18. Juni 2019

**31. Pezcoller-Symposium: cancer as a corrupted tissue**

Trient (Italien)

22.-27. Juni 2019

**STP 2019**

38. Jahrestagung der Gesellschaft für Toxikologische Pathologie  
Raleigh, North Carolina (USA)

26.-28. Juni 2019

**JSOT 2019**

46. Jahrestagung der »Japanese Society of Toxicology«  
Tokushima City (Japan)



8. Juli 2019

**TBMED-Infotag**

Öffentliche Informationsveranstaltung zum EU-Projekt  
TBMED – An Open-Innovation Test Bed for the Development  
of High-Risk Medical Devices  
Paris (Frankreich)

21.-25. Juli 2019

**ISMB/ECCB 2019**

27<sup>th</sup> Conference on Intelligent Systems for Molecular Biology  
and 18<sup>th</sup> European Conference on Computational Biology  
Basel (Schweiz)

1.-4. September 2019

**31. GUM-Tagung**

Konferenz der Gesellschaft für Umwelt- und Mutations-  
forschung e. V.  
Basel (Schweiz)

3.-7. September 2019

**ESAO 2019: Smartificial Devices for our Future**

Kongress der »European Society for Artificial Organs«  
Hannover

4.-7. September 2019

**47. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheuma-  
tologie (DGRh)**

Dresden

5.-6. September 2019

**4<sup>th</sup> International Workshop on Clinical Tolerance**

Pittsburgh, Pennsylvania (USA)

8.-11. September 2019

**Breath Summit 2019**

Loughborough (Großbritannien)

8.-11. September 2019

**EUROTOX 2019**

55. Jahrestagung der europäischen Gesellschaften für  
Toxikologie  
Helsinki (Finnland)

11.-12. September 2019

**Clinical Innovation Partnerships 2019 Conference**  
Berlin



11.-13. September 2019

**IPTC 2019**

12. internationale Konferenz zur Partikeltoxikologie  
Salzburg (Österreich)

13. September 2019

**7. ILD-Kolloquium: Sarcoidosis & Rare DPLDs**  
Essen

13.-14. September 2019

**21. Hannoverscher Cochlea-Implantat-Kongress**  
Hannover

15.-18. September 2019

**ESOT-Kongress 2019**

19. Kongress der Europäischen Gesellschaft für Organ-  
transplantation (ESOT)  
Kopenhagen (Dänemark)

17. September 2019

**RCS International Conference**

»Implications of Occupational Exposure to Respirable  
Crystalline Silica. Scientific and Legal Aspects.«  
Castellón (Spanien)

17.-20. September 2019

**ESTP 2019**

17. europäischer Kongress für toxikologische Pathologie  
Köln

24. September 2019

**Institutskolloquium des Instituts für Kunststofftechno-  
logie und -recycling e. V.**  
Weißandt-Gölsau

25.-27. September 2019

**SPhERe 2019**

3<sup>rd</sup> International Symposium on Pharmaceutical Engineering  
Research  
Braunschweig

26. September 2019

**Tag der Bioökonomie**

2. Symposium der Veranstaltungsreihe »Innovationen in  
den Life Sciences« des Fraunhofer-Verbands Life Sciences  
Berlin

27. September – 1. Oktober 2019

**ESMO-Kongress 2019**

Kongress der »European Society for Medical Oncology«  
Barcelona (Spanien)

28. September – 2. Oktober 2019

**ERS-Kongress 2019**

Internationaler Kongress der »European Respiratory Society«  
Madrid (Spanien)

30. September – 1. Oktober 2019

**1<sup>st</sup> Hannover Symposium on Infection Susceptibility**

Hannover

2.-5. Oktober 2019

**4<sup>th</sup> ACTC – Advances in Circulating Tumor Cells**

»Liquid Biopsy: Latest Advances and Future Challenges«  
Korfu (Griechenland)

7.-9. Oktober 2019

**2<sup>nd</sup> joint EACR-MRS Conference on Seed and Soil:**

**Mechanisms of Metastasis**

Gemeinsame Konferenz der »European Association for Cancer  
Research« (EACR) und der »Metastasis Research Society« (MRS)  
Berlin

10.-11. Oktober 2019

**Liquid Biopsies Congress**

London (Großbritannien)

10.-13. Oktober 2019

**EUSAAT-Jahreskongress 2019**

19. Jahreskongress der europäischen Gesellschaft für  
Alternativen zum Tierversuch (EUSAAT)  
Linz (Österreich)

11.-12. Oktober 2019

**36. InterPneu**

Nürnberg

16.-17. Oktober 2019

**1<sup>st</sup> International DECIPHER Symposium on Hypoxia and the Lung**

Iquique (Chile)

17.-19. Oktober 2019

**28. Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft**

Hannover

28.-29. Oktober 2019

**Internationales Symposium 2019 des Exzellenzclusters Hearing4all**

Hannover

4.-6. November 2019

**SCOG-Workshop »Advances in Single Cell Epigenomics«**

Internationale Konferenz des Netzwerks »Single Cell Omics Germany« (SCOG)  
Überherrn

4.-5. November 2019

**Jahreskongress der »Société Française de Toxicologie« (SFT)**

Paris (Frankreich)

7.-8. November 2019

**5<sup>th</sup> Conference of Applied Hygiene, Microbiology and Virology**

Hamburg

7.-9. November 2019

**PPF Summit 2019**

Konferenz der »Pulmonary Fibrosis Foundation« (PFF)  
San Antonio, Texas (USA)

11.-13. November 2019

**BIO-Europe® 2019**

Hamburg

13.-14. November 2019

**Breath Biopsy Conference 2019**

Cambridge (Großbritannien)

14.-15. November 2019

**3<sup>rd</sup> Annual Inhalation & Respiratory Drug Products Summit**

Wien (Österreich)

18.-21. November 2019

**MEDICA/COMPAMED 2019**

Düsseldorf

20.-21. November 2019

**21. Cefic-LRI-Workshop**

Brüssel (Belgien)

20.-22. November 2019

**6<sup>th</sup> International Workshop on the Causes of Childhood Leukemia**

Freising bei München

28.-29. November 2019

**»From virus to vector to medicine«**

Workshop des Arbeitskreises Virusvektoren und Gentherapie der Gesellschaft für Virologie e. V. (GfV)  
Witten/Herdecke

29.-30. November 2019

**Herbsttagung 2019 der Sektion Zellbiologie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.**

Berlin

4.-5. Dezember 2019

**Genomics LIVE 2019**

Basel (Schweiz)

## IMPRESSUM

Koordination und redaktionelle Bearbeitung  
Dr. Cathrin Nastevska

Übersetzung  
Karin Schlemminger

### Bildquellen

Biopark Regensburg GmbH – S. 9  
Countrypixel, stock.adobe.com – S. 21 (unten)  
Olga Danov – Titelseite, S. 29 (oben)  
Deutsches Museum / Fraunhofer – S. 54  
EURICE – S. 23 (oben)  
Felix Schmitt Fotografie – S. 19, 31 (oben)  
Fotoprofi FotoFrenzel, Ulm – S. 33 (oben)  
Foto Meyer, Salzgitter/Gebhardshagen – S. 33 (unten)  
Fraunhofer CIMD – S. 56  
Dr. Ulrich Froriep – S. 20 (unten)  
HYUNGKEUN stock.adobe.com – S. 20 (oben)  
Andreas Krukemeyer – S. 6  
LSP Co, Ltd. – S. 71 (unten)  
Nick Neufeld – S. 72  
Nickl & Partner Architekten – S. 8 (links)  
Patrick Reinig – S. 49 (rechts), 52, 53 (unten)  
Annegret Seehafer – S. 70, 71 (oben)  
Dr. Nataša Stojanović – S. 53 (oben)  
Dr. Janina Tokarz, Helmholtz Zentrum München – S. 18 (unten)  
Klaus Völcker, Universitätsklinikum Regensburg – S. 18 (oben)  
www.hannover-exzellente.de – S. 23 (unten)

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

Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck nur mit Genehmigung des Fraunhofer ITEM.  
© Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM  
Hannover 2020



### KONTAKT

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



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

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

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

**Weitere Informationen: [www.item.fraunhofer.de](http://www.item.fraunhofer.de)**

