



Fraunhofer Institut
Molekularbiologie und
Angewandte Oekologie

Jahresbericht 2007

Annual Report 2007



Jahresbericht 2007

Fraunhofer-Institut für
Molekularbiologie und
Angewandte Oekologie
IME

Annual Report 2007

Fraunhofer Institute for
Molecular Biology and
Applied Ecology
IME



Division of Applied Ecology
Schmallenberg



Fraunhofer Center for Molecular
Biotechnology, Delaware



Division of Molecular Biology
Aachen

Vorwort

2007 konnte als erfolgreiches Jahr für das Fraunhofer IME verbucht werden. Der Personalzuwachs betrug 24 %, und die externen Erträge konnten um 10 % gesteigert werden. Unser Center in Newark, Delaware, zeigte ebenfalls ein sehr starkes Wachstum. Einige hervorzuhebende Ereignisse des vergangenen Jahres sollen hier kurz erwähnt werden. Ausführlichere Darstellungen finden Sie wie immer in den einzelnen Kapiteln dieses Jahresberichtes.

Nach erfolgreicher Qualifizierung der Geräte und der GMP-Anlage (IQ und OQ) steht nun der erste Musterprozess an, um nach Erhalt einer Herstellungserlaubnis unseren Kunden ab Mitte 2008 die GMP-konforme Produktion und Reinigung rekombinanter Proteine für die klinische Forschung anbieten zu können. Der Düsseldorfer Regierungspräsident erteilte im Juli die Genehmigung, dass in den Gewächshäusern des IME in Aachen gentechnisch veränderte Pflanzen kultiviert werden können, so dass auch hier die Produktion von Pharmawirkstoffen starten kann. In der zweiten Runde des BMBF-Wettbewerbs Go-Bio wurde die Förderung des Projekts „Weiterentwicklung einer Antikörper-vermittelten Resistenz - Plattform und Ausgründung der Agro-Protect GmbH“ von Dr. Dieter Peschen bewilligt, in dem eine Kartoffelsorte entwickelt wird, die gegen die Kraut- und Knollenfäule resistent ist.

Eine wesentliche Entwicklung in 2007 war die Auszeichnung der RWTH als Center of Excellence. Dies bietet dem IME strategische Vorteile, zum Beispiel in der Industriellen Biotechnologie und einer zukünftigen Initiative zur Systembiotechnologie. Durch die Bündelung von Ressourcen verschiedener Abteilungen des IME und der RWTH steht das gesamte Spektrum postgenomer Technologieplattformen für die systematische Erforschung des biologischen Systems bereit. Dies ist insbesondere

für Projekte von Bedeutung, die die Verbesserung der Produktivität von Säugetier- oder Pflanzenzellen durch Anwendung systembiologischer Prinzipien zum Ziel haben. Der Exzellenzcluster „Maßgeschneiderte Kraftstoffe aus Biomasse“ zielt darauf ab, die Produktion und Extraktion energiereicher Moleküle aus der pflanzlichen Biomasse zur Bereitstellung verbesserter Biokraftstoffe zu nutzen.

Das CMB in Delaware konnte 2007 weitere große Projekte lancieren oder verlängern. Im Dezember 2007 wurde der Kauf des CMB-Gebäudes durch Fraunhofer USA veranlasst, so dass dem CMB nun ausreichende Expansionsmöglichkeiten gegeben sind.

Über das Fraunhofer-interne Programm Attract konnten Mittel eingeworben werden, mit herausragenden externen Wissenschaftlern eine neue Arbeitsgruppe am IME zu etablieren. Dr. Martina Fenske wird 2008 mit zunächst fünf Mitarbeitern damit beginnen, den Zebrafischembryo als Modell für die Wirkstoffforschung weiter zu entwickeln. Ziel des Projektes „Unifish“ ist es, gewünschte oder unerwünschte Auswirkungen auf lebende Organismen schnell, sicher und kostengünstig zu erkennen. Dieses Screening von Substanzen im Hochdurchsatz soll molekularbiologische Marker und 3D-Bildanalysetechniken nutzen.

Im Geschäftsfeld Pflanzenschutzmittelsicherheit konnte 2007 das Volumen der Industrieprojekte noch einmal deutlich gesteigert werden. Mitarbeiter des IME wurden zu mehreren internationalen Workshops eingeladen und waren so auch direkt an der Entwicklung und Diskussion zukünftiger Verfahren der Pflanzenschutzmittel-Bewertung in Europa beteiligt. Am 1. Juni 2007 trat die neue europäische Chemikalienverordnung REACH in Kraft, nach der für viele Substanzen erstmals Daten

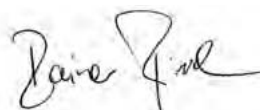
zu Verbleib und Wirkung in der Umwelt vorgelegt werden müssen. Um Industrie und mittelständische Betriebe bei der Erstellung der notwendigen Unterlagen und der Erarbeitung von noch erforderlichen Daten zu unterstützen, hat das IME seine Kompetenzen in der Chemikalienbewertung mit den Spezialgebieten anderer Fraunhofer-Institute im Verbund Life Sciences gebündelt.

Bei der Testung möglicher Umweltauswirkungen von Nanomaterialien ist das IME auf nationaler und EU-Ebene an der Entwicklung allgemein durchführbarer und aussagekräftiger Tests und Bewertungsverfahren beteiligt. Darüber hinaus wird in Zusammenarbeit mit verschiedenen Firmen an der Optimierung photoaktiver Oberflächen gearbeitet.

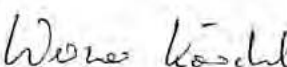
Im Zuge des Ausbaus des Geschäftsfelds Lebensmittelsicherheit wurden mit einer Studie zum Thema Food Chain Management die in der Fraunhofer-Gesellschaft vorhandenen Kompetenzen aufgezeigt und die Voraussetzung geschaffen, Food Chain Management als Fraunhofer Future-Thema einzubringen.

Wir danken allen Partnern aus Firmen, Behörden, Universitäten und Forschungsinstituten für die gute Zusammenarbeit, aber nicht zuletzt auch allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des IME für ihre exzellenten Leistungen und ihren Einsatz im Jahr 2007.

Aachen und Schmallenberg,
März 2008



Prof. Dr. Rainer Fischer



Dr. Werner Kördel

Preface

The Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology had a successful year in 2007, with 24% personnel growth and a 10% increase in contract research work. Some highlights of the year are presented below. There was also strong growth at the Center for Molecular Biotechnology in Newark, Delaware. In December 2007, the CMB building was purchased by the Fraunhofer-Gesellschaft, an important step towards the development of sufficient laboratory and office space as required for further expansion.

After the successful qualification of the multipurpose GMP pilot facility and its laboratory equipment, the IME embarked on its first test run. We will be in the position to offer our clients the GMP-compliant production and purification of recombinant proteins for clinical research by mid-2008.

In July 2007, we were granted a permit for the cultivation of genetically modified plants in the Fraunhofer IME greenhouses in Aachen, allowing the production of active pharmaceutical ingredients. In the second round of the "Go-Bio" competition initiated by the German Ministry for Education and Research, we received financial support for the project "Development of an Antibody-Based Resistance Platform and Formation of the Agro-Protect GmbH". The project aims to develop a variety of potato resistant to foliage and tuber diseases.

In another significant development, the RWTH was accorded the status of a 'Center of Excellence for Biomedical Research and Engineering'. This provides a strategic advantage to the Fraunhofer IME by allowing the development of collaborative projects exemplified by the new Industrial Biotechnology and future Systems Biotechnology initiative, which pools the resources from several departments within the IME and RWTH to provide

full coverage of post-genomic technology platforms and grid computing resources to facilitate the systematic investigation of biological systems. This is particularly relevant in projects that aim to improve the productivity of mammalian cells, plant cells and whole plants by employing systems biology principles. In a related strategic development, the Tailor-made Fuels Program aims to use genetic engineering to improve the production and extraction of energy-rich molecules from plant biomass.

With the inception of the Fraunhofer internal program "Attract", the IME was able to establish a new working group with excellent young scientists and technicians. In 2008, Dr. Martina Fenske and her five-strong team will start to improve the zebrafish embryo model for research on bioactive compounds. The aim of the project "Uni-fish" is the rapid, safe and cost-effective identification of desirable and undesirable effects of chemicals, pesticides and pharmaceuticals on living organisms. The high-throughput screening will use molecular biology markers and 3D imaging techniques.

There was a sharp increase in the volume of projects within the business area "Safety of Plant Protection Products". IME scientists were invited to numerous international workshops and were involved in the establishment and development of guidelines for risk assessment practices with pesticides at a European level.

On July 1st 2007, the new European Chemical Directive REACH came into force. For many substances, this means that data on fate and behaviour in the environment have to be submitted for the first time. In order to assist the industry and SMEs in the preparation of necessary documents and data, the IME has pooled its competencies in chemicals assessment with the special

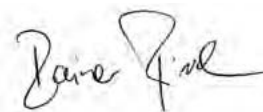
knowledge of other Fraunhofer Institutes cooperating in the Fraunhofer Group for Life Sciences.

The Fraunhofer IME is involved in a number of national and international projects aiming to develop simple and efficient tests and assessment procedures to determine the environmental impact of nanoparticles. In cooperation with industrial partners, the IME carries out projects focusing on the optimization of nanoparticle-treated photoactive surfaces.

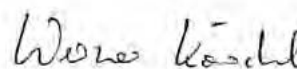
To enhance the expansion of the business area "Food and Feed Safety" a study on "Food Chain Management" was finalized pointing out the competencies of the Fraunhofer-Gesellschaft in this research area and allowing Food Chain Management to be put forward as a Fraunhofer Future Topic.

We thank all our partners from industry, agencies, universities, and research institutes for their confidence and cooperation in the past year. Thank you also to the IME staff for their excellent efforts and contributions in 2007.

Aachen and Schmallenberg,
March 2008



Prof. Dr. Rainer Fischer



Dr. Werner Kördel

Inhalt

Vorwort	2
Das Institut im Profil	8
Aufgaben, Schwerpunkte, Kompetenzen	8
Molekularbiologie	8
Angewandte Oekologie	12
Organigramm	14
Kuratorium	16
Forschungs- und Dienstleistungsangebot	18
Molekularbiologie	18
Angewandte Oekologie	22
Ausstattung des Instituts	26
Das Institut in Zahlen	28
Forschungsarbeiten und Anwendungen	31
Züchtung von Kartoffel mit Spezialstärken	32
Antiimmunkonjugate (AT) – Gezielte Eliminierung autoreaktiver Zellen	34
Immuno-RNA-Transkripte für gezielte Krebstherapie	36
Therapeutische Impfstoffe	38
Spezifische Elimination dysregulierter Makrophagen	40
MoFaCS – Molekulares Farming in geschlossenen Systemen	42
Schnelle Prozessentwicklung	44
Klassische Stammverbesserung von <i>Clostridium diolis</i> für die Produktion von Propandiol	46
Photoabbau von TNT in Oberflächengewässern – eine Möglichkeit zur Sanierung?	48
ESCAPE: Berechnung von Bodenkonzentrationen unter Berücksichtigung verschiedener Abbaukinetiken wie von FOCUS empfohlen	50
Sind die spezifischen Ergebnisse aus Biokonzentrationstests mit Metallen auf die Anwesenheit von Nanopartikeln zurückzuführen?	52

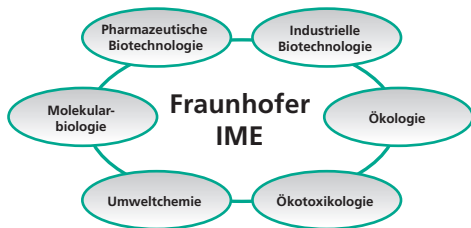
Contents

Preface	3
Fraunhofer IME Profile	9
Operational and Scientific Approach, Competencies	9
Molecular Biology	9
Applied Ecology	13
Organization	14
Advisory Board	17
Research and Development for Industrial and Public Partners	19
Molecular Biology	19
Applied Ecology	23
Institute Facilities and Equipment	27
Institute Data 2007	29
Research Activities and Applications	31
Precision Breeding of Novel Starch Variants in Potato	33
Antiimmunoconjugates (AT) – Targeted Elimination of Autoreactive Cells	35
Immuno-RNA-Transcripts for Targeted Cancer Therapy	37
Therapeutic Vaccines	39
Specific Elimination of Dysregulated Macrophages	41
MoFaCS – Molecular Farming in Closed Systems	43
Express Process Development	45
Classical Strain Improvement of <i>Clostridium diolis</i> for the Production of Propandiol	47
Photodegradation of TNT in Surface Waters – a Possible Approach for Remediation?	49
ESCAPE: Calculation of PECsoil Considering Different Degradation Kinetics as Suggested by FOCUS	51
Are Nanoparticles Responsible for the Specific Result of Metal Bioconcentration Tests?	53

Untersuchungen zum Übergang von PFT aus belasteten Böden in die Pflanze	54
Europaweites Monitoring eines bromierten Flammschutzmittels in Fischen, Schwebstoffen und Vogeleiern	56
Teststrategie für endokrin wirksame Substanzen – indikative und populationsrelevante Endpunkte	58
Mikro hilft Meso – Besserer Nutzen von Ergebnissen aus Freiland-Mesokosmen durch fokussierte Mikrokosmenstudien	60
Die Gefahrstoffdatenbank der Fraunhofer-Gesellschaft	62
Press Review	64
Namen, Daten, Ereignisse	66
Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology (CMB)	66
Neue Arbeitsgruppe durch Fraunhofer-Attract Programm	70
Genehmigung der Gewächshäuser nach GenTG/GenTSV	70
Go-Bio Forschungspreis	70
Preis für das beste Poster	70
Netzwerke und Kooperationen	72
Die Fraunhofer-Gesellschaft	72
Fraunhofer-Verbund Life Sciences	74
Fraunhofer-Allianz Photokatalyse, Fraunhofer-Forschung in Zukunftsfeldern	76
Kooperationen: Industrie, EU, Lehrtätigkeiten	78
Mitarbeit in Fachorganisationen und Gremien	80
Ausrichtung von Veranstaltungen, Präsentation auf Messen/Ausstellungen	81
Wissenschaftliche Veröffentlichungen	82
Veröffentlichungen	82
Dissertationen	86
Diplom-, Bachelor- und Master-Arbeiten	86
Vorträge und Poster	87
Impressum, Kontakt	

Transfer of PFT from Contaminated Soils to Plants	55
Europe-wide Monitoring of a Brominated Flame Retardant in Fish, Suspended Particulate Matter and Bird Eggs	57
Testing Strategy for Endocrine Disruption Compounds – Indicative and Population Relevant Endpoints	59
Micro Supports Meso – Improved Use of the Results from Outdoor Mesocosms by Focussed Microcosm Studies	61
The Fraunhofer Data Base for Dangerous Substances	63
Press Review	65
Names, Dates, Events	67
Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology (CMB)	67
New Working Group through Fraunhofer "Attract" Program	70
Approval for Greenhouses acc. to GenTG/GenTSV	71
Go-Bio Research Award	71
Best Poster Award	71
Network in Science and Industry	73
The Fraunhofer-Gesellschaft	73
The Fraunhofer Group for Life Sciences	75
Fraunhofer Photokatalysis Alliance, Fraunhofer Research in Future Technologies	77
Cooperations: Industry, EU Projects, Lecturing	79
Memberships of Editorial Boards and Committees	80
Organization of Scientific Meetings; Presentations at Fairs and Exhibitions	81
Scientific Publications	82
Publications	82
Doctoral Theses	86
Diploma, Bachelor and Master Theses	86
Presentations and Posters	87
Editorial Notes, Contact	

Aufgaben, Schwerpunkte, Kompetenzen



Das IME umfasst die beiden Bereiche Molekularbiologie und Angewandte Oekologie. Die interdisziplinäre Organisation des Instituts ermöglicht eine bereichs- und schwerpunktübergreifende Bearbeitung komplexer Projekte, bei Bedarf auch in Kooperation mit externen Instituten.

Molekularbiologie

Mit den Arbeitsgebieten in der „Molekularen Biotechnologie“ bietet das IME der Pharma-, Agro- und Ernährungswirtschaft eine auf die Auftragsforschung hin angelegte Einheit an, die Forschungs- und Entwicklungsaufgaben sowie Servicearbeiten übernimmt. Dadurch sollen die Markteinführung neuer Produkte und Verfahren beschleunigt, neue Querschnittstechnologien entwickelt und durch eigene Schlüsselpatente abgesichert werden.

Unsere Aktivitäten liegen insbesondere in den Bereichen:

Funktionelle und Angewandte Genomik

Die heterologe Expression rekombinanter Proteine in mikrobiellen, tierischen und pflanzlichen Zellkulturen gehört zu den grundlegenden Techniken der „Molekularen Biotechnologie“. Entscheidend für die effiziente Durchführung ist die Bereitstellung neuer Methoden zur Transformation und Expression sowie leistungsfähiger Zellkulturen.

Die Abteilung hat ein neuartiges Verfahren zur Auffindung verbesserter Kontrollelemente (Promotoren, Terminatoren) aus mikrobiellen, tierischen und pflanzlichen Organismen entwickelt, welches in kurzer Zeit die Bereitstellung konstitutiver und induzierbarer Promotoren ermöglicht. Neben der

Bereitstellung neuer Zellkulturen und Produktionslinien beschäftigt sich die Abteilung des Weiteren mit der Entwicklung eines alternativen Systems zur stabilen Transformation einzelner Pflanzenzellen.

Ein zusätzlicher Schwerpunkt dieses Geschäftsfeldes liegt in der Identifikation und Charakterisierung von Biomaterialien sowie neuer Substanzen und Targets für die pharmazeutische Produktentwicklung und den modernen Pflanzenschutz. Hierzu werden mittels der Hochdurchsatzanalytik (2D-Analytik, Chiptechnologien und kombinatorische Bibliotheken) aus verschiedenen Organismen neue Zielsubstanzen identifiziert und in Zusammenarbeit mit den anderen Geschäftsfeldern auf potenzielle Wirksamkeiten sowie deren Applikation getestet.

Jüngst konnte eine alternative Methode zur Erzeugung veränderter Pflanzen ohne Gentechnik etabliert werden (Tilling). Unter Verwendung dieser Methode konnten Amylose-freie Kartoffelpflanzen erzeugt werden.

Pharmazeutische Produktentwicklung

Monoklonale Antikörper (mAk) haben in den letzten Jahren eine breite Anwendung in der medizinischen Diagnostik und Therapie gefunden. Die Verfahren zur Produktion von mAk in tierischen Zellkulturen sind sehr arbeits- bzw. zeitaufwändig und teuer, insbesondere wenn größere Mengen des Produkts bereitgestellt werden müssen. Einen Ausweg weisen jüngste Fortschritte in der Immunologie und Molekularbiologie.

Hauptschwerpunkte der Abteilung sind daher sowohl die Entwicklung neuer Antikörper-basierter Wirksubstanzen für den klinischen Einsatz bei Mensch und Tier als auch die Optimierung wirtschaftlich etablierter bzw. pharmazeutisch relevanter Diagnostika und Thera-

The institute's activities cover two main areas: Molecular Biology and Applied Ecology. The interdisciplinary organization of the institute provides the basis for the success of complex projects by integrating the expertise of the relevant scientific disciplines from both activity areas, and through co-operation with external institutions.

Molecular Biology

The business areas of the IME Molecular Biology division offer the pharmaceutical, agrobiotechnology and nutrition industries a contract research-oriented unit dedicated to research and development work, as well as contract services.

Our aim is to support progress in the development of novel products and procedures, ultimately bringing them to market. Further emphasis is placed on the development of novel key technologies and the resulting intellectual property.

Our activities are divided into the following business areas:

Functional and Applied Genomics

The expression of recombinant proteins in microbial, animal and plant cell cultures represents one of the core competencies of the Molecular Biology division. One key area of interest in the Functional and Applied Genomics business area is the development of novel methods for cell transformation, protein expression and increased cell culture productivity.

The members of this business area have developed a novel technique for discovering improved control elements (promoters, terminators) from microbes, animals and plants. We are

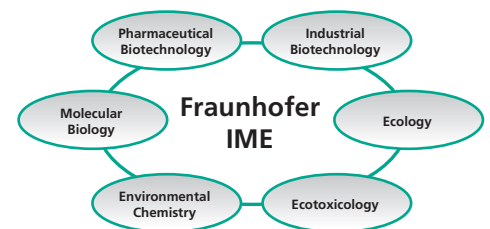
also developing methods to accelerate the discovery of constitutive and inducible promoters. As well as making new cell cultures and production lines available, this business area is also involved in developing an alternative system for the stable transformation of single plant cells.

Another focus of this business area is the identification and characterization of biomaterials and new substances as well as targets for pharmaceutical product development and modern plant protection. New target substances are identified from selected organisms using high-throughput analysis (2D-gels, chip technologies and combinatorial libraries). These substances are then tested, in collaboration with group members from other business areas, for their efficacy and safety. Recently, we were able to develop and apply an efficient method for the production of novel traits in plants without genetic engineering.

Pharmaceutical Product Development

Monoclonal antibodies (mAbs) are widely used in medical diagnosis and therapy. However, the production of mAbs in animal cell cultures is labor-intensive, time-consuming and expensive, especially if large amounts of the product are required. Recent advances in immunology, cell and molecular biology have overcome these limitations. The primary focal points of this business area include the development of new antibody-based reagents for clinical use in humans or animals and the optimization of commercially established or pharmaceutically relevant diagnostic and therapeutic products. New reagents are either isolated from immunized animals by means of hybridoma technology or phage display technology. Combinatorial approaches

Operational and Scientific Approach, Competencies





peutika. Antigen-spezifische und potenziell neue Wirksubstanzen werden aus immunisierten Tieren vor allem über Hybridomtechnologie isoliert. Zur Produktoptimierung werden rekombinante Methoden eingesetzt, die ein rationales Proteindesign über molekulare Evolution ermöglichen. Die biologische Effizienz der Moleküle wird in entsprechenden *in-vitro*- und *in-vivo*-Testsystemen dokumentiert. Nach Abschluss dieser Versuche werden die rekombinanten Proteine, z. B. zur Entwicklung von Bio- sowie Proteinchips eingesetzt, in diagnostische Kits zur Detektion humaner bzw. tierischer Erreger integriert oder zum Einsatz als diagnostisch oder therapeutisch applizierbare Produkte, insbesondere für klinische Studien, weiterentwickelt.

Pflanzen- und industrielle Biotechnologie

Mit Hilfe der Biotechnologie können Pflanzen so modifiziert werden, dass sie verbesserte agronomische Eigenschaften aufweisen, wie z. B. Resistenz gegen Pflanzenpathogene. Biosynthesewege können auf gentechnischem Wege moduliert werden, um definierte Sekundärmetabolite anzureichern oder deren Konzentration zu reduzieren. Dies dient zur Produktion pflanzlicher Metabolite oder zur Steigerung des

Nährwerts von Pflanzen. Zudem kann die Pflanze auch als Biofabrik genutzt werden, um technische Enzyme oder pharmazeutisch wichtige Proteine in großen Mengen zu produzieren. Diese als Molekulares Farming bezeichnete Technik hat sich als alternatives Protein-Produktionssystem bewährt, was durch eine Vielzahl in Pflanzen produzierter Wirkstoffe wie Antikörper, Blutersatzstoffe, Impfstoffe und Enzyme belegt wird. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Erhöhung der Expression und Stabilität rekombinanter Proteine in pflanzlichen Zellen. Zudem werden Pflanzen, aber auch Mikroorganismen, für neue Anwendungen in der industriellen Biotechnologie eingesetzt. Die Forschungsaktivitäten liegen hier vor allem in der Bereitstellung erneuerbarer Rohstoffe sowie in den Bereichen Biokatalyse und Biotransformation. Unsere Expertise und Erfahrung auf dem Gebiet transgener Pflanzen ermöglicht es, dass wir unseren Kunden reine rekombinante Proteine, resistente Pflanzen oder Pflanzen mit verbessertem Nährwert bereitstellen können.

Integrierte Produktionsplattformen

Die Herstellung von rekombinanten Proteinen mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen (GvO) kann mittels einer breiten Palette von Produktionsplattformen erfolgen, die aus biologischer, prozesstechnischer sowie markttechnischer und regulatorischer Sicht völlig unterschiedliche Eigenschaften aufweisen. Aufgrund dessen ist spätestens nach der „Proof-of-concept“-Phase eine Evaluierung notwendig, die diese langfristigen Erfordernisse überprüft, eine nachhaltige Entwicklung vorzeichnet und Fehlentwicklungen vermeidet. Aufgrund der langjährigen Erfahrung mit den relevanten Systemen im Pilotmaßstab und mit einer Vielzahl unterschiedlichster Prote-

ine ist die Abteilung IPP in der Lage, Industriekunden in diesem Aufgabengebiet planerisch und praktisch zur Seite zu stehen. Um für den internen wie externen Bedarf forschungsnah Wirkstoffe für klinische Prüfungen herstellen zu können, wurde im Rahmen des Neubaus ein Multi-Purpose GMP-Technikum mit zwei Produktionslinien errichtet, das im Berichtsjahr fertig gestellt und in den wesentlichen Teilen qualifiziert wurde. Nach der Durchführung von Validierungsläufen erwarten wir bis Mitte 2008 eine Herstellungserlaubnis, die das IME in die Lage versetzt, Aktive Pharmazeutische Wirkstoffe (API) für klinische Prüfungen von Pharmazeutika bereitstellen zu können.

Auftragsarbeiten

Die FuE-Aktivitäten innerhalb der Geschäftsfelder des IME erfordern bestimmte Plattformtechnologien, die aufgrund der apparativen Ausstattung und der notwendigen Betreuung durch erfahrenes Personal als Servicebereiche von einzelnen Geschäftsfeldern entkoppelt organisiert werden. Diese Servicebereiche stehen sowohl den Arbeitsgruppen des IME als auch externen Auftraggebern zur Verfügung. Darunter fallen Sequenzierung, Chip-technologien, Proteomics, Metabolomics, Produktion, Reinigung und Strukturaufklärung von Proteinen, Antikörperherstellung und Hochdurchsatz-Imaging-Verfahren.

involving molecular evolution are used to optimize these recombinant reagents, facilitating rational protein design. The biological efficacy of the molecules is documented in different *in vitro* and *in vivo* test systems. The recombinant proteins thus identified are used for the development of protein chips, they are integrated into diagnostic kits for the detection of human, animal or plant pathogens, or they are developed as diagnostic or therapeutic products (especially for clinical studies).

Plant and Industrial Biotechnology

Through the application of biotechnology, plants can be modified to improve their agronomic traits, e.g. increased resistance against pathogens. Furthermore, metabolic pathways can be modulated by genetic engineering to enrich defined secondary metabolites or to reduce their concentration within the plant. This provides a basis for the production of plant metabolites and allows the nutritional value of plants to be enhanced. Moreover, plants can be used as biofactories to produce technical enzymes or proteins of pharmaceutical relevance in large amounts. This technique, "molecular farming", could be developed as an alternative production system for recombinant proteins, as demonstrated by numerous reports of plant-derived pharmaceutical products, such as antibodies, blood substitutes, vaccines and enzymes. A further focus of our research activities is the establishment of new strategies for increasing the expression and stability of recombinant proteins in plant cells. In addition, plants and micro-organisms are used for novel applications in the field of industrial biotechnology. Emphasis is placed in the generation of renewable resources and in the area of biocatalysis and biotransformation.

It is our expertise in the creation of transgenic plants that allows us to provide purified recombinant proteins, resistant plants or plants of higher nutritional value to our clients.

Integrated Production Platforms

The production of recombinant proteins in genetically modified organisms can be accomplished using a wide range of production platforms. Each platform has fundamentally different biological properties and differs in suitability for certain processes and markets, or in terms of regulatory requirements. It is therefore advisable to evaluate these expression systems at the proof-of-concept stage for a given product, in order to avoid bottlenecks or delays in the long run of product development.

With our long-term practical experience of different expression systems at the pilot and feasibility scales, producing a wide range of different proteins, we are able to serve our industrial and academic partners from the early stages of product development through to the later stages of process engineering.

A multi-purpose GMP facility has been constructed at the IME, and its core facilities and equipment have been qualified. Having successfully carried out validation runs, we anticipate that permission to produce active pharmaceutical ingredients (APIs) will be granted by the local authorities by mid 2008. This will extend our services to include the contract manufacture of biopharmaceuticals for our internal and external partners in the field of clinical research.

Contract Services

The R&D activities in the various IME business areas involve certain platform technologies that need sophisticated apparatus and infrastructure as well as highly trained staff. These platform technologies are organized as separate service units within the IME. The services thus provided, e.g. sequencing, chip technologies, proteomics, metabolomics, protein production, protein purification, protein structural analysis, antibody manufacturing and high-throughput imaging technologies are available to the working groups within the IME as well as to external clients.



Angewandte Oekologie

Der Bereich Angewandte Oekologie sieht seine Aufgaben darin, stoffbezogene Risiken von synthetischen oder biogenen Substanzen zu identifizieren und zu bewerten sowie Möglichkeiten zur Risikominimierung zu entwickeln.

Die Aktivitäten sind in folgenden Geschäftsfeldern gebündelt:

Pflanzenschutzmittelsicherheit

Durch Anwendung standardisierter Testverfahren zur Ermittlung intrinsischer Stoffeigenschaften, insbesondere aber durch die Entwicklung und Anwendung problemspezifischer Studien zur ausführlichen Risikobewertung (Higher Tier Risk Assessment HTRA) werden in diesem Geschäftsfeld Pflanzenschutzmittel gemäß nationaler und internationaler Pflanzenschutzgesetzgebung (insbesondere EU Dir 91/414) geprüft und bewertet. Die experimentelle Arbeit wird durch Expositions- und Wirkungsmodellierung, Gutachten und Beratung ergänzt. Ziel unserer Aktivitäten ist es, Umweltrisiken besser zu quantifizieren und Unsicherheiten bei der Bewertung zu verringern. Wir verstehen uns als wissenschaftliche Vermittlungsinstanz zwischen Industrie und Behörden.

Chemikalien- und Produktsicherheit

Zuverlässige Aussagen zur Umweltverträglichkeit von chemischen und biologischen Agenzien, von Nanomaterialien, Produkten und technischen Verfahren werden durch Abschätzungen von Exposition und Gefährlichkeit erhalten. Das Spektrum der Untersuchungen reicht von Standardtests zur Registrierung und Kennzeichnung bis hin zu komplexen Studien zur Analyse

differenzierter Fragestellungen. Das Geschäftsfeld umfasst neben experimentellen Untersuchungen und Computersimulationen auch die Verbesserung von Strategien zur Risikoabschätzung und die Erstellung von Gutachten zur ökologischen Stoff- und Produktbewertung. Hier spielt auch der Aspekt der Werteorientierung im Sinne des Nachhaltigkeitsansatzes eine Rolle. Den rechtlichen Rahmen bilden die in der EU gültigen Regelungen zur Risikobewertung und zum Risikomanagement von industriellen Chemikalien, Bioziden und Pharmazeutika.

Boden- und Gewässerschutz

Dieses Geschäftsfeld fokussiert auf die Bewertung der Qualität der Umweltmedien Boden und Wasser. Den gesetzlichen Rahmen bildet zum einen das Bundes-Bodenschutzgesetz, zum anderen die Europäische Gewässerrahmenrichtlinie. Wir entwickeln und nutzen Strategien zur Erfassung des aktuellen oder möglichen Gefährdungspotenzials anthropogener Einträge im weitesten Sinne für natürliche Bodenfunktionen. Zur Bewertung von Wasser- und Sedimentqualität werden u. a. Biomarker und Bioassays eingesetzt. Zur Untersuchung der Gewässerqualität werden Methoden des ökologischen Monitorings erprobt. In unmittelbarem Zusammenhang mit der Umsetzung der Europäischen Wasser-Rahmenrichtlinie stehen Arbeiten zur Festsetzung von Qualitätsstandards in Wasser, Sediment und Biota.

Umweltmonitoring

Grundlage vieler wirtschaftlicher, aber auch umweltpolitischer Entscheidungen ist die Kenntnis des Vorkommens und der Verteilung von Stoffen in der Umwelt. Wir verfügen über jahrzehntelange Erfahrungen in der Erfas-

sung von Zielsubstanzen in allen Umweltmatrizes. Moderne Geräte und Verfahren der Spurenanalytik erlauben uns die Bestimmung von Elementen und organischen Verbindungen im Spurenbereich. Zur Qualitätssicherung sind wir für die Prüfarten Atomspektrometrie, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie, Gaschromatographie und Probenvorbereitung akkreditiert. Mit der Betreibung der Umweltprobenbank des Bundes im Auftrag des Umweltbundesamtes ist das Institut zudem an einem zentralen Element der ökologischen Umweltbeobachtung in Deutschland beteiligt.

Lebens- und Futtermittelsicherheit

Der Verbraucher möchte sichere und unbedenkliche Lebensmittel. Das Vertrauen, dass die Lebensmittelhersteller und die Lebensmittelüberwachung diese geforderte Sicherheit von Lebensmitteln gewährleisten, wurde jedoch durch die zahlreichen Lebensmittel-skandale der letzten Jahre grundlegend erschüttert.

Dieses Geschäftsfeld umfasst daher die Untersuchung und Bewertung von Bedarfsgegenständen, Lebens- und Futtermitteln im Kontext nationaler und internationaler vorgegebener gesetzlicher Normen sowie deren rechtliche Begutachtung. Einen Schwerpunkt stellt die Entwicklung innovativer Detektionsverfahren dar, die zur Analytik von Lebens- und Futtermitteln eingesetzt werden. Durch die Entwicklung derartiger Methoden sollen Nachweismethoden verbessert oder ergänzt werden, um eine hohe Qualität und Sicherheit für den Verbraucher zu gewährleisten. Diese Expertise leistet einen wichtigen Beitrag im Rahmen des Food Chain Managements. Das IME ist dabei in der Lage, mit seinen Partnern umfassende Lösungen anzubieten.

Applied Ecology

The overall aim of the Applied Ecology division is to determine and assess the risks posed by synthetic chemicals and natural substances, and to develop appropriate strategies for the protection of humans and the environment.

The present topics and business areas are:

Safety of Plant Protection Products

In this business area, plant protection products (PPPs) are investigated and assessed according to national and international legislation covering the registration of pesticides, e.g. EU Directive 91/414. Further to the determination of intrinsic substance properties, special emphasis is placed on the development and application of targeted studies addressing specific concerns, including both standardized and higher-tier studies for risk assessment. Experimental work is supported and finalized by exposure and effect modeling, expert reports and consultations. We support our clients in the quantification of risks and the clarification of concerns. These issues are addressed in specific studies to minimize uncertainties in risk assessment. Thus, our role is to act as a scientific mediator between industry and regulatory bodies.

Chemical and Product Safety

Reliable statements about the environmental compatibility of chemical and biological agents, nanomaterials, products and technical procedures are established by assessing exposure levels and potential hazards. Our investigations encompass standard tests for the notification and labeling of industrial chemicals and products as well as com-

plex studies for the solution of highly differentiated, detailed problem issues. In addition to experimental investigations and computer simulations the activities of this business area focus on the improvement of strategies for risk assessment and the production of expert reports for ecological substance and product assessments with an additional consideration of evaluative aspects under the sustainability umbrella. We operate under a legislative framework governed by the EU-wide regulations on risk assessment and risk management for industrial chemicals, biocides and pharmaceuticals.

Soil and Water Protection

This business area concentrates on quality assessments for soil and water, as determined by the German Federal Soil Protection Act and the EU Water Framework Directive. We develop and apply strategies to determine existing or potential hazards for natural soil functions caused by the impact of anthropogenic activities. Water and sediment quality is investigated using biomarkers, bioassays and by ecological monitoring. We also carry out studies that investigate priority setting with respect to (legal) measures, and these are directly related to the implementation of the Water Framework Directive. One example is the derivation of Environmental Quality Standards for water, sediment and biota.

Environmental Monitoring

Many economic and environmental policy decisions are based on what is known about the occurrence and distribution of chemical substances in the environment. We have long experience in the detection of target compounds

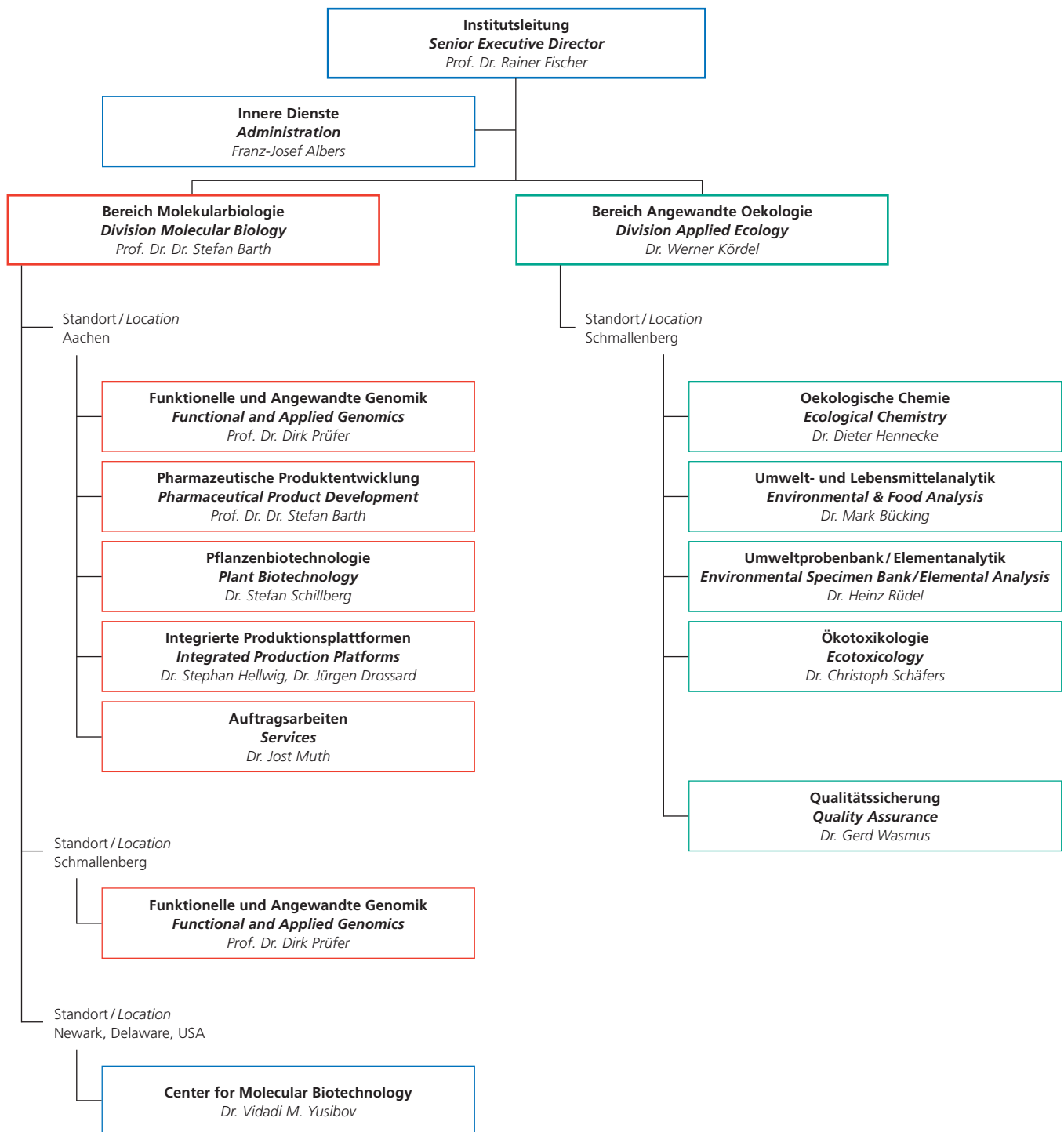
in all environmental matrices. Modern devices and procedures for trace analysis enable us to detect elements and organic compounds at the lowest levels. For quality assurance we hold accreditations for atomic spectrometry, high performance liquid chromatography, gas chromatography and sample preparation.

The Fraunhofer IME also maintains the German Federal Environmental Specimen Bank on behalf of the Federal Environmental Agency, and in this context we participate as a central component of the ecological environmental observation program in Germany.

Food and Feed Safety

Consumers have the right to enjoy safe and healthy food. However, consumer confidence in the ability of manufacturers and supervisory authorities to maintain the required safety standards has been severely compromised in the past years by a number of scandals. This business area is concerned with the examination and assessment of commodities, food and feed in the context of national and international legal standards as well as their expert opinion. One of our main activities is the development of innovative detection procedures for use in food and feed analysis. The objective is to improve or complement existing detection methods, thus ensuring high-quality standards and safety levels for the consumer. This expertise is an important contribution to Food Chain Management. The IME, together with its partners, is able to provide comprehensive solutions in this area.

Organigramm Organization



Januar 2008



Prof. Dr. Rainer Fischer
Senior Executive Director
Tel +49 241 6085-11010
rainer.fischer@ime.fraunhofer.de



Prof. Dr. Dr. Stefan Barth
Head Molecular Biology Division/
Pharmaceutical Product Development
Tel +49 241 6085-11060
stefan.barth@ime.fraunhofer.de



Dr. Werner Kördel
Head Applied Ecology Division
Tel +49 2972 302-217
werner.koerdel@ime.fraunhofer.de



Prof. Dr. Dirk Prüfer
Functional and Applied Genomics
Tel +49 241 6085-12050
dirk.pruefer@ime.fraunhofer.de



Dr. Stefan Schillberg
Plant Biotechnology
Tel +49 241 6085-11050
stefan.schillberg@ime.fraunhofer.de



Dr. Christoph Schäfers
Ecotoxicology
Tel +49 2972 302-270
christoph.schaefers@ime.fraunhofer.de



Dr. Dieter Hennecke
Ecological Chemistry
Tel +49 2972 302-209
dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de



Dr. Stephan Hellwig
Integrated Production Platforms
Tel +49 241 6085-11240
stephan.hellwig@ime.fraunhofer.de



Dr. Jürgen Drossard
Integrated Production Platforms
Tel +49 241 6085-11250
juergen.drossard@ime.fraunhofer.de



Dr. Heinz Rüdel
Specimen Bank/Elemental Analysis
Tel +49 2972 302-301
heinz.ruedel@ime.fraunhofer.de



Dr. Mark Bücking
Environmental & Food Analysis
Tel +49 2972 302-304
mark.buecking@ime.fraunhofer.de



Dr. Vidadi M. Yusibov
Center Molecular Biotechnology
Tel +1 302 369 36 35
vyusibov@fraunhofer.org



Dr. Jost Muth
Services
Tel +49 241 6085-12050
jost.muth@ime.fraunhofer.de



Dr. Gerd Wasmus
Quality Assurance
Tel +49 2972 302-236
gerd.wasmus@ime.fraunhofer.de

Kuratorium

Das Kuratorium berät die Organe der Fraunhofer-Gesellschaft sowie die Institutsleitung und soll die Verbindung zu den an Forschungsarbeiten des Instituts interessierten Kreisen fördern.

Mitglieder des Kuratoriums im Berichtsjahr waren:

Prof. Dr. Dieter Berg
Bayer CropScience AG, Monheim
(Vorsitzender)

Dr. Erich Dorn
Bayer CropScience AG, Monheim

Dr. Gerhard Görlitz
Bayer CropScience AG, Monheim

Dr. Rolf Günther
Altona Biotec, Hamburg

Prof. Dr. Fritz Kreuzaler
RWTH Aachen

Dr. Manfred Lefèvre
Syngenta Agro GmbH, Frankfurt

Dr. Jürgen Oldeweme
BASF AG, Limburgerhof

Prof. Dr. Burkhard Rauhut
Rektor, RWTH Aachen

Dr. Thomas Reichelt
Bundesministerium der Verteidigung,
Bonn

RegDir Dr. Jürgen Roemer-Mähler
Bundesministerium für Bildung und
Forschung, Bonn

Prof. Dr. Joachim Schiemann
Julius-Kühn Institut, Bundesforschungs-
institut für Kulturpflanzenforschung,
Braunschweig

MinDirig Karl Schultheis
Landtag Nordrhein-Westfalen,
Düsseldorf

Dr. Klaus G. Steinhäuser
Umweltbundesamt (UBA), Berlin

Dr. Walter Sterzel
Henkel KGaA, Düsseldorf

Die jährliche Kuratoriumssitzung wurde am 9. Mai 2007 im Fraunhofer IME in Schmallenberg abgehalten. Der Vorstand der Fraunhofer-Gesellschaft war durch Herrn Dr. Alfred Gossner vertreten.

Für Herrn Dr. Erich Dorn endete im Berichtsjahr mit seinem Eintritt in den Ruhestand auch seine Amtszeit als Kurator des IME. Vorstand und Institutsleitung dankten Herrn Dorn für sein langjähriges Engagement für das Institut. Als seinen Nachfolger begrüßten Institutsleitung und Kuratoriumsmitglieder Herrn Dr. Gerhard Görlitz.

Advisory Board

In the reported year, the following representatives from government, industry and academia were members of the Advisory Board:

Prof. Dr. Dieter Berg
Bayer CropScience AG, Monheim
(Chairman)

Dr. Erich Dorn
Bayer CropScience AG, Monheim

Dr. Gerhard Görlitz
Bayer CropScience AG, Monheim

Dr. Rolf Günther
Altona Biotec, Hamburg

Prof. Dr. Fritz Kreuzaler
RWTH Aachen

Dr. Manfred Lefèvre
Syngenta Agro GmbH, Frankfurt

Dr. Jürgen Oldeweme
BASF AG, Limburgerhof

Prof. Dr. Burkhard Rauhut
Rector, RWTH Aachen

Dr. Thomas Reichelt
Federal Ministry of Defence, Bonn

RegDir Dr. Jürgen Roemer-Mähler
Federal Ministry of Education and
Research (BMBF), Bonn

Prof. Dr. Joachim Schiemann
Federal Research Centre for Cultivated
Plants – Julius Kuehn Institute,
Braunschweig

MinDirig Karl Schultheis
State North Rhine-Westphalia,
Düsseldorf

Dr. Klaus G. Steinhäuser
German Federal Environmental Agency
(FEA), Berlin

Dr. Walter Sterzel
Henkel KGaA, Düsseldorf

The annual meeting of the Advisory Board was held on May 9th, 2007 in the Fraunhofer IME in Schmallenberg. The Executive Board of the Fraunhofer-Gesellschaft was represented by Dr. Alfred Gossner.

With his retirement in 2007 his term as a member of the IME Advisory Board expired for Dr. Erich Dorn. Dr. Alfred Gossner from the Executive Board of the Fraunhofer-Gesellschaft and the IME Institute Director Professor Rainer Fischer cordially thanked Dr. Dorn for supporting the institute's development over many years. His successor Dr. Gerhard Görlitz was welcomed by Fraunhofer IME and the Advisory Board members.



Bereich Molekularbiologie



Auftragsarbeiten

- DNA-Sequenzierung
- Hochdurchsatz-Screening transgener Organismen
- Produktion und Analyse von DNA- und Protein-Microarrays
- Genisolierung/-charakterisierung
- 2-dimensionale Gelelektrophorese
- Massenspektrometrie
- Proteinkristallisation und Strukturauflösung
- Proteinlokalisationsstudien
- *In vitro*- und *in vivo*-Proteincharakterisierung
- Zellsortierung
- Transformation verschiedener Pflanzenspezies
- Fermentation in mikrobiellen, tierischen und pflanzlichen Systemen im Maßstab 1 bis 30 L
- Antikörperherstellung/-modifikation
- Produktion und Reinigung rekombinanter Proteine
- Metabolomics

Ansprechpartner

DNA-Sequenzierung/Chiptechnologien
Dr. Jost Muth
Tel: +49 241 6085-12051
jost.muth@ime.fraunhofer.de

Proteomics
Kristallisation und Strukturaufklärung
Dr. Kurt Hoffmann
Tel: +49 241 6085-12031
kurt.hoffmann@ime.fraunhofer.de

Metabolomics
Dr. Stefan Jennewein
Tel: +49 241 6085-12120
stefan.jennewein@ime.fraunhofer.de

Zellsortierung
Dr. Michael Stöcker
Tel: +49 241 6085-11121
stoecker@molbiotech.rwth-aachen.de

High Throughput Imaging HTI
Dr. Stefano di Fiore
Tel: +49 241 6085-10460
stefano.difiore@ime.fraunhofer.de

Pflanzentransformation
Antikörpergenerierung
Dr. Stefan Schillberg
Tel: +49 241 6085-11050
stefan.schillberg@ime.fraunhofer.de

Produktion rekombinanter Proteine,
biotechnologische Prozessentwicklung
Dr. Stephan Hellwig
Tel: +49 241 6085-11240
stephan.hellwig@ime.fraunhofer.de

Immunisierungsstrategien
Dr. Torsten Klockenbring
Tel: +49 241 6085-11461
torsten.klockenbring@ime.fraunhofer.de

Downstream Processing
Dr. Jürgen Drossard
Tel: +49 241 6085-11250
juergen.drossard@ime.fraunhofer.de

Funktionelle und Angewandte Genomik

- Identifikation neuer Wirksubstanzen aus Medizinalpflanzen
- Herstellung neuer Targets für die Wirkstoffforschung (z. B. Fungizide)
- Chip-basierte Nachweisverfahren zur Identifikation ökonomisch interessanter Strukturgene aus Eukaryonten und neuer Kontrollelemente (Promotoren)
- Etablierung neuer pflanzlicher Zellkulturen zur Produktion rekombinanter Pharmazeutika
- Verbesserung von Zellkulturen
- Neue Transformationstechnologien (Mikroinjektion, "*in vitro*-Agrobacterium")
- Tilling-basierte Mutagenese
- Automation und "High Throughput Screeningsysteme"
- Nanobiotechnologie

Ansprechpartner

Prof. Dr. Dirk Prüfer
Tel: +49 241 6085-12050
dirk.pruefer@ime.fraunhofer.de

Research and Development for Industrial and Public Partners

Contract Services

- DNA sequencing
- High throughput screening of transgenic organisms
- Production and analysis of DNA- and protein-microarrays
- Gene isolation/characterization
- Two-dimensional gel electrophoresis
- Mass spectrometry
- Protein crystallization and structure determination
- Protein localization
- *In vitro* and *in vivo* characterization of proteins
- Cell sorting
- Transformation of different plant species
- Fermentation of microbial, animal and plant cells (1–30 L scale)
- Antibody production and modification
- Production and purification of recombinant proteins
- Metabolomics

Contact

DNA sequencing/chip technologies
Dr. Jost Muth
Tel: +49 241 6085-12051
jost.muth@ime.fraunhofer.de

Proteomics
Protein crystallization and structural prediction
Dr. Kurt Hoffmann
Tel: +49 241 6085-12031
kurt.hoffmann@ime.fraunhofer.de

Metabolomics
Dr. Stefan Jennewein
Tel: +49 241 6085-12120
stefan.jennewein@ime.fraunhofer.de

Cell sorting
Dr. Michael Stöcker
Tel: +49 241 6085-11121
stoecker@molbiotech.rwth-aachen.de

High Throughput Imaging HTI
Dr. Stefano di Fiore

Tel: +49 241 6085-10460
stefano.difiore@ime.fraunhofer.de

Plant transformation
Antibody generation
Dr. Stefan Schillberg
Tel: +49 241 6085-11050
stefan.schillberg@ime.fraunhofer.de

Production of recombinant proteins,
Biotech process development
Dr. Stephan Hellwig
Tel: +49 241 6085-11240
stephan.hellwig@ime.fraunhofer.de

Immunization strategies
Dr. Torsten Klockenbring
Tel.: +49 241 6085-11461
torsten.klockenbring@ime.fraunhofer.de

Downstream processing
Dr. Jürgen Drossard
Tel: +49 241 6085-11250
juergen.drossard@ime.fraunhofer.de

Functional and Applied Genomics

- Identification of novel active substances from medicinal plants
- Production of novel targets for drug discovery (e.g. fungicides)
- Chip-based identification of valuable structural genes and control elements from eukaryotes
- Establishment of novel plant-based systems for the production of recombinant pharmaceuticals
- Optimization of cell cultures
- Novel transformation techniques (microinjection, "*in vitro* agro-bacterium")
- Tilling-based mutagenesis
- Automated systems for high throughput screening
- Nanobiotechnology

Contact

Prof. Dr. Dirk Prüfer
Tel: +49 241 6085-12050
dirk.pruefer@ime.fraunhofer.de

Molecular Biology Division



Pharmazeutische Produktentwicklung

- Entwicklung rekombinanter Proteine zur Diagnose und Therapie
 - Entwicklung und Charakterisierung von Antikörper-Phagenbibliotheken (Mensch, Maus, Huhn)
 - Entwicklung mono- und höhervalenter Fusionsproteine (Prodrugen, Toxine, bispezifische Antikörper)
 - Expression funktioneller rekombinanter Proteine in heterologen Expressionssystemen
- Optimierung selektionierter Bindungsstrukturen
 - rekombinante Techniken und molekulare Evolution
 - Entwicklung neuer Plattformtechnologien
- Entwicklung neuer Strategien zur Diagnose und Behandlung von Tumorerkrankungen, Allergien und Autoimmunkrankheiten
- Assayentwicklung, Optimierung und Qualitätskontrolle

Ansprechpartner

Prof. Dr. Dr. Stefan Barth
Tel: +49 241 6085-11060
stefan.barth@ime.fraunhofer.de

Pflanzen- und industrielle Biotechnologie

- Identifizierung, Klonierung und Verbesserung von Targetgenen
- Generierung und Charakterisierung von monoklonalen Antikörpern und rekombinanten Antikörperfragmenten
- Pflanzentransformation (Mono- und Dicots)
- Herstellung pathogen- und stressresistenter Pflanzen



- Entwicklung transgener Nutzpflanzen (Nutraceuticals)
- Phytoremediation
- Molecular Farming: Produktion rekombinanter Pharmazeutika und technischer Proteine in Pflanzen und Pflanzensuspensionszellen
- Strategien zur Verbesserung der Expression und Stabilität rekombinanter Proteine
- Entwicklung neuer Reinigungsstrategien
- Produktion rekombinanter Pharmazeutika in alternativen Expressionssystemen (Bakterien, Hefen, tierische Zellkulturen)
- Entwicklung maßgeschneiderter Biokatalysatoren mittels gelenkter Proteinevolution
- Screening nach "neuen" Biokatalysatoren mittels Quorum Sensing Quenching
- Biokatalyse und Biotransformationsreaktionen im Labormaßstab
- Metabolic Engineering von Mikroorganismen (inkl. Metabolomics) und Pflanzen

Ansprechpartner

Dr. Stefan Schillberg
Tel: +49 241 6085-11050
stefan.schillberg@ime.fraunhofer.de

Integrierte Produktionsplattformen

- Beratung bei Wahl und Herstellung von Expressionsstämmen zur Herstellung rekombinanter Proteine
- Entwicklung von Expressionsstämmen
- Prozessentwicklung und Machbarkeitsstudien zur Herstellung rekombinanter Proteine
- Produktion von rekombinanten Proteinen unter Nicht-GMP im Maßstab 1-30 L
- GMP-gerechte Herstellung von rekombinanten Wirkstoffen für klinische Prüfungen im Maßstab 30 – 500 L (Anlage in der Qualifizierung)
- Beratung bei der Planung und Entwicklung von Prozessen zur Produktion rekombinanter Wirkstoffe

Ansprechpartner

Dr. Stephan Hellwig
Tel: +49 241 6085-11240
stephan.hellwig@ime.fraunhofer.de

Dr. Jürgen Drossard
Tel: +49 241 6085-11250
juergen.drossard@ime.fraunhofer.de

Molecular Biotechnology (USA)

- Transiente Genexpression
- Funktionale Genomik anhand Virus-induziertem Gene Silencing
- Real time PCR
- Impfstoffentwicklung
- Gerichtete Evolution
- Entwicklung viraler Vektoren
- Entwicklung industrieller Biokatalysatoren

Ansprechpartner

Dr. Vidadi M. Yusibov
Tel: +1 302 369 37 66
vyusibov@fraunhofer.org

Development of Pharmaceutical Products

- Development of recombinant proteins for diagnosis and therapy
 - development and characterization of antibody-phage libraries (human, mouse, chicken)
 - development of monovalent and multivalent fusion proteins (pro-drugs, toxins, bispecific antibodies)
 - expression of functional recombinant proteins in heterologous expression systems
- Optimization of selected binding structures
 - recombinant techniques and molecular evolution
 - development of novel platform technologies
- Development of novel strategies for the diagnosis and treatment of cancer, allergies and autoimmune diseases
- Assay development, optimization and quality control

Contact

Prof. Dr. Dr. Stefan Barth
Tel: +49 241 6085-11060
stefan.barth@ime.fraunhofer.de

Plant and Industrial Biotechnology

- Identification, cloning and optimization of target genes
- Generation and characterization of monoclonal antibodies and recombinant antibody fragments
- Plant transformation (monocots and dicots)
- Production of pathogen- and stress resistant plants
- Development of transgenic crops (nutriceuticals)
- Phytoremediation

- Molecular Farming: Production of recombinant pharmaceuticals and technical proteins in plants and plant suspension cells
- Strategies for improved expression and stability of recombinant proteins
- Development of novel purification strategies
- Production of recombinant pharmaceuticals in alternative expression systems (bacteria, yeast, animal cell cultures)
- Development of tailor-made biocatalysts using directed protein evolution
- Screening for novel biocatalysts based on quorum sensing quenching
- Lab-scale biocatalysis and biotransformation reactions
- Metabolic engineering of microorganisms (incl. metabolomics) and plants
- Classical strain improvement of aerobic and anaerobic microorganisms

Contact

Dr. Stefan Schillberg
Tel: +49 241 6085-11050
stefan.schillberg@ime.fraunhofer.de

Integrated Production Platforms

- Consulting in the development & construction of expression strains and choice of expression hosts
- Expression strain development
- Process development and feasibility studies for the production of recombinant proteins
- Production of recombinant proteins (non-GMP) in the 1–30 L scale
- GMP-compliant production of recombinant API for clinical trials in the 30–500 L scale (facility under qualification)
- Consulting in the design & development of processes for the production of recombinant API

Contact

Dr. Stephan Hellwig
Tel: +49 241 6085-11240
stephan.hellwig@ime.fraunhofer.de

Dr. Jürgen Drossard
Tel: +49 241 6085-11250
juergen.drossard@ime.fraunhofer.de

Molecular Biotechnology (USA)

- Transient gene expression
- VIGS (virus-induced gene expression) based functional genomics
- Real-time PCR
- Vaccine development
- Directed evolution
- Viral vector development
- Industrial biocatalyst development

Contact

Dr. Vidadi M. Yusibov
Tel: +1 302 369 37 66
vyusibov@fraunhofer.org



Bereich Angewandte Oekologie



Pflanzenschutzmittelsicherheit

- Standard-Risk-Assessment: Studien und Berechnungen nach Richtlinien (OECD, OPPTS, JMAFF) und GLP in den Bereichen physikalisch-chemische Eigenschaften, Verbleib (z. B. Expositionsmodellierung, Metabolismus in Boden, Wasser/Sediment, Pflanzen, Photolyse, Bioakkumulation), aquatische und terrestrische Ökotoxikologie
- Higher Tier Risk Assessment (HTRA): Entwicklung, Implementierung und Durchführung von z. B. Tests mit Nicht-Standardarten (Art-Empfindlichkeits-Verteilungen), Fish-Full-Life Cycle-Tests, Mikro-/Mesokosmosstudien; Lysimeter- und Rotational Crop Studien; Expositions- und Wirkungsmodellierung (Population, Nahrungsnetze); Auswertung oder Gutachten zu HTRA-Studien anderer Einrichtungen
- Forschungs- und Entwicklungsprojekte und Gutachten zu generellen und speziellen Bewertungsfragen

Ansprechpartner

Chemie
Dr. Dieter Hennecke
Tel: +49 2972 302-209
dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de

Expositionsmodellierung
Dr. Michael Klein
Tel: +49 2972 302-317
michael.klein@ime.fraunhofer.de

Ökotoxikologie
Dr. Christoph Schäfers
Tel: +49 2972 302-270
christoph.schaefer@ime.fraunhofer.de

Chemikalien- und Produktsicherheit

- Standardstudien für die Registrierung und Kennzeichnung von Industriechemikalien, Bioziden und Pharmazeutika:
Erfassung von physikalisch-chemischen Eigenschaften, Verbleib, Bioakkumulation und Ökotoxikologie
- Komplexe Studien für spezielle Fragestellungen:
modifizierte Standardtests für leicht flüchtige und/oder schwerlösliche Substanzen, Mikro-/Mesokosmosstudien, Expositionsabschätzung von chemischen und biologischen Agenzien in Wasser, Böden und Verbraucherprodukten durch Entwicklung bzw. Anpassung von Expositions-szenarien und -modellen
- Verfahrensanpassung zur ökologischen Risikoabschätzung:
Entwicklung/Anpassung von Test- und Bewertungsstrategien
- Funktionsprüfung/-optimierung von Produkten mit funktionalen Nanomaterialien
- Gutachten zur ökologischen Stoff- und Produktbewertung:
Umweltverträglichkeit von Produkten
- Unterstützung bei der Registrierung und Zulassung von Chemikalien:
Beratung in Zusammenhang mit umweltrelevanten Spezialaspekten zu REACH

Ansprechpartner

Chemie
Dr. Dieter Hennecke
Tel: +49 2972 302-209
dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de

Ökotoxikologie
Dr. Andrea Wenzel
Tel: +49 2972 302-329
andrea.wenzel@ime.fraunhofer.de

Safety of Plant Protection Products

- Standard risk assessment: Studies and calculations according to international guidelines (OECD, OPPTS, JMAFF) and GLP in the areas physico-chemical properties, fate (e.g. exposure modeling; metabolism in soil, water/sediment, plants; photolysis, bioaccumulation), aquatic and terrestrial ecotoxicology
- Higher Tier Risk Assessment (HTRA): Development, implementation and performance of e.g. tests with non-standard species, fish full life cycle-tests, microcosm and mesocosm studies; lysimeter and rotational crop studies; exposure modeling and effects modeling (population, food webs), and evaluations or expert reports on HTRA studies of other institutions
- Research and development projects and expert reports on general and specific issues in pesticide assessment

Contact

Chemistry
Dr. Dieter Hennecke
Tel: +49 2972 302-209
dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de

Modeling
Dr. Michael Klein
Tel: +49 2972 302-317
michael.klein@ime.fraunhofer.de

Ecotoxicology
Dr. Christoph Schäfers
Tel: +49 2972 302-270
christoph.schaefer@ime.fraunhofer.de

Chemical and Product Safety

- Standard studies for the notification and labelling of industrial chemicals, biocides and pharmaceuticals: Determination of physico-chemical properties, fate, bioaccumulation and ecotoxicology
- Complex studies for specific problems: Modified standard tests for slightly volatile and/or poorly soluble substances, micro-/mesocosm studies, exposure assessment for chemical and biological agents in water, soils and consumer articles by elaboration and adaptation of exposure scenarios and exposure models
- Improvement of existing procedures for ecological risk assessments: Elaboration and adaptation of test and assessment strategies
- Function testing/optimization of products with functional nanomaterials
- Expert reports concerning ecological substance and product assessments: Assessment of environmental impact of products
- Support for the registration of pesticides or notification of chemical substances: Consultation in the context of REACH

Contact

Chemistry
Dr. Dieter Hennecke
Tel: +49 2972 302-209
dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de

Ecotoxicology
Dr. Andrea Wenzel
Tel: +49 2972 302-329
andrea.wenzel@ime.fraunhofer.de

Applied Ecology Division



Boden- und Gewässerschutz

- Entwicklung und Anwendung von Verfahren zur Erfassung des Verhaltens und der Wirkung anthropogener Kontaminanten in Böden; einschließlich Sekundärrohstoffdüngern und Verwertung von Abfällen
- Erfassung und Bewertung des aktuellen Bodenzustands: Physikochemische Analysen; bodenbiozönotische und ökotoxikologische Untersuchungen; Ermittlung der Beeinträchtigung ökosystemarer Strukturen und Funktionen (Biodiversität)
- Erstellung/Beurteilung von Sanierungskonzepten unter Einbeziehung verfügbarer Schadstoffanteile und von Selbstreinigungsprozessen
- Monitoring zur Bestimmung der Gewässerqualität: Biomarkeranalysen (Östrogen-Rezeptortests, UMU-Tests, Vitellogenin-Untersuchungen); Fisch-Embryotests mit Abwasserproben; ökologisches Gewässermonitoring
- Ableitung von Wasserqualitätszielen im Rahmen der europäischen Gewässerrahmenrichtlinie: Entwicklung von Expertensystemen zur Identifizierung prioritärer Problemfelder und Problemstoffe

Ansprechpartner

Bodenbiologie
Dr. Kerstin Hund-Rinke
Tel: +49 2972 302-266
kerstin.hund-rinke@ime.fraunhofer.de

Ökologische Chemie
Dr. Werner Kördel
Tel: +49 2972 302-217
werner.koerdel@ime.fraunhofer.de

Gewässerqualität
Dr. Andrea Wenzel
Tel: +49 2972 302-329
andrea.wenzel@ime.fraunhofer.de

Umweltmonitoring

- Problemorientierte Probennahme von Wasser-, Boden- und Luftproben
- Schwermetallanalytik im Spurenbereich in Wasser, Boden, Staubproben und biologischen Matrices
- Elementspeziesanalytik, z. B. mittels GC-AED- oder HPLC-ICP/MS-Kopplung
- Erfassung von organischen Kontaminanten in Wasser- und Sedimentphase sowie in Boden, Luft und biologischen Matrices
- Analytik ziviler und militärischer Altlasten
- Prüfung und Dekontamination belasteter Materialien (z. B. Schutzkleidung)
- Probenvorbereitung und -lagerung unter Cryobedingungen
- Bewertung der ökologischen Bedeutung stofflicher Belastungen in abiotischen und biotischen Matrices

Ansprechpartner

Monitoring und anorganische Analytik
Dr. Heinz Rüdel
Tel: +49 2972 302-301
heinz.ruedel@ime.fraunhofer.de

Organische Analytik
Dr. Josef Müller
Tel: +49 2972 302-216
josef.mueller@ime.fraunhofer.de



Lebens- und Futtermittelsicherheit

- Stoffbezogene Lebens- und Futtermittelanalytik auf Grundlage von internationalen Richtlinien, DIN-Normen bzw. der § 35 LMBG-Methoden
- Lebensmittelmikrobiologie
- Identifikation von Pathogenen
- Allergen-, Mykotoxin- und GVO-Nachweis
- Biochemische und molekularbiologische Detektionsverfahren: z. B. Tierartendifferenzierung in Lebens- und Futtermitteln tierischer Herkunft
- Instrumentelle Spezialanalytik zur Untersuchung von Lebens- und Futtermitteln (einschließlich Trinkwasser) sowie von Bedarfsgegenständen komplexer Zusammensetzung und zur Detektion charakteristischer Inhaltsstoffe, von Kontaminanten und Rückständen (z. B. LC/MS, SBSE-GC/MS/O)
- Entwicklung kostengünstiger Screening-Verfahren, die Analysen im Hochdurchsatz ermöglichen, und einfach durchzuführender Schnelltests
- Beratung in Fragen der Deklaration von Lebensmitteln

Ansprechpartner

Dr. Mark Bücking
Tel: +49 2972 302-304
mark.buecking@ime.fraunhofer.de

Dr. Björn Seidel
Tel: +49 2972 302-230
bjoern.seidel@ime.fraunhofer.de

Soil and Water Protection

- Development and application of procedures to determine the fate and effects of anthropogenic contaminants in soils including secondary raw materials and the reuse of waste material
- Determination and assessment of the current state of soils: Physicochemical analysis; analysis of soil biocoenosis, ecotoxicological investigations; impairment of ecosystem structures and functions (biodiversity)
- Elaboration and assessment of remediation concepts under consideration of available pollutant portions and NA/ENA processes
- Monitoring water quality: Biomarker analysis (estrogen receptor tests, UMU tests, vitellogenin analysis); fish embryo assays using waste water samples; ecological monitoring of surface waters
- Derivation of water quality objectives according to the European Water Framework Directive: Elaboration of expert systems for the identification of priority emerging issues

Contact

Soil biology
Dr. Kerstin Hund-Rinke
Tel: +49 2972 302-266
kerstin.hund-rinke@ime.fraunhofer.de

Ecological chemistry
Dr. Werner Kördel
Tel: +49 2972 302-217
werner.koerdel@ime.fraunhofer.de

Water quality
Dr. Andrea Wenzel
Tel: +49 2972 302-329
andrea.wenzel@ime.fraunhofer.de

Environmental Monitoring

- Problem-oriented sampling of water, soil and air
- Heavy metal trace analysis in water, soil, filter samples and biological matrices
- Elemental speciation analysis, e.g. using GC-AED or HPLC-ICP/MS-coupling
- Tracking organic contaminants in the water and sediment phase, in soil, air and in biological matrices
- Analytical determination of hazardous wastes (industrial and military sites)
- Testing and decontamination of contaminated materials (e.g. protective clothing)
- Sample preparation and storage under cryogenic conditions
- Assessment of the ecological relevance of substance impact in biotic and abiotic matrices

Contact

Monitoring and inorganic analysis
Dr. Heinz Rüdel
Tel: +49 2972 302-301
heinz.ruedel@ime.fraunhofer.de

Organic analysis
Dr. Josef Müller
Tel: +49 2972 302-216
josef.mueller@ime.fraunhofer.de



Food and Feed Safety

- Substance-related analysis of food and feed according to international guidelines, DIN-standards and the so-called § 35 methods of the German food law (LMBG)
- Food microbiology
- Identification of pathogens
- Detection of allergens, mycotoxins, and GMOs
- Detection procedures using biochemistry and molecular biology methods: for example, identification of animal species in food and feed
- Special instrumental analysis for food and feed (including drinking water) as well as consumer products of complex composition, and the detection of characteristic ingredients, contaminants and residues (e.g. LC/MS, SBSE-GC/MS/O)
- Development of cost-effective screening methods suitable for high throughput, and development of feasible and rapid test methods
- Consulting in problems relating to the declaration and labeling of food

Contact

Dr. Mark Bücking
Tel: +49 2972 302-304
mark.buecking@ime.fraunhofer.de

Dr. Björn Seidel
Tel: +49 2972 302-230
bjoern.seidel@ime.fraunhofer.de



Ausstattung des Instituts

Liegenschaft und Nutzflächen

Das Institut verfügt in Schmallenberg über eine Nutzfläche von ca. 6 600 m². Ca. ¾ dieser Fläche werden als Labortorien bzw. Umweltsimulationsanlagen genutzt. Für die Umweltprobenbank des Bundes und Probenbanken für weitere Kunden steht ein spezielles Gebäude mit 350 m² als Cryolager zur Verfügung. Die Institutsgebäude in Aachen umfassen eine Hauptnutzungsfläche von 5 400 m² einschließlich 1000 m² Gewächshausfläche und GMP-Gebäude.

In Schmallenberg und Aachen sind Laborräume des Sicherheitsstandards S1 und S2 vorhanden; der Institutsteil in Schmallenberg verfügt zudem über Laboratorien des Sicherheitsstandards L3.

Versuchseinrichtungen und -geräte:

Molekularbiologie

- Vollautomatische DNA-Aufarbeitungsstationen
- Biomek 2000 Robotic Stationen
- Biomek FX 96 Kanal Roboter
- Tecan Proteinkristallisationsroboter
- ABI 3700 Sequenzier-Station
- ABI PRISM 7700 Sequence Detection System
- QPix Colony Picker und Microarray
- ScanArray 5000 Biochip Analyse System
- Fuji Phosphor und Chemiluminescent Imaging System
- Leica Spektral-konfokales Mikroskop
- Evotec Opera System (Hochdurchsatz konfokales Laserimaging System)
- Evotec Cytocon 300 (Einzelzellklonierungssystem)
- Leica DM-RB Research Microscopes & Princeton CCD Kameras
- Fuji LAS 1000 gekühltes Kamerasystem
- Fuji FLA 2000 Bio Imaging Analyzer Mess-System
- Beckton Dickenson FACScalibur

- Beckton Dickenson FACSVantage
- Zellkulturlaboratorien
- PALM microbeam laser microdissection system
- Geräte zum ballistischen Gentransfer (Particle Gun)
- Nicht-GMP Technikum zur Prozessentwicklung und Herstellung rekombinanter Proteine im Maßstab 1-30 L in mikrobiellen sowie in tierischen und pflanzlichen Zellkulturen
- DAS-GIP-fedbatch-pro Anlage (16 x)
- Multi-purpose GMP-Technikum zur Herstellung von rekombinanten Wirkstoffen im Maßstab bis 350 L
- GE Healthcare Äkta Process
- Carr P6 & Westfalia CSC6 continuous centrifuges (GMP)
- Äkta Chromatographie Systeme
- Sartorius Alpha and Beta Crossflow Filteranlagen
- SLM Aminco Bowman AB-2 Fluorimeter
- BIAcore 2000, BIAcore T100
- Oxford Cryostream
- Oxford Xenon Cell
- Gefrierpunkt Osmometer-Osmat 030
- Bruker-Nonius FR591 Anoden X-ray Generator, Osmic konfokale Max-Flux™ blaue Optik X-ray Spiegel, X-Ray Research Mar345 Bildplatte
- Silicon Graphics Workstations einschließlich Stereo Device Software zur Proteinstrukturanalyse (M.S.I. Insight II/Discover, Denzo, Scalepack, CCP4, SHEL-X, SHARP, PHASES, X-PLOR, O)
- MS-Suite für Proteomanalysen
- Shimadzu GCMS-QP2010S
- Shimadzu HPLC System
- Applied Biosystems LC/QTrap System
- Suite für Metabolom-Anlagen

Angewandte Oekologie

- Geräte für ¹⁴C-Analytik (HPLC, DC, LSC)
- Geräte für anorganische Spurenanalytik (z.B. ICP-MS, HPLC-ICP-MS, ICP-OES, GF-AAS, FIMS, IC)
- Ausstattung für organische Spurenanalytik (z.B. AED, GC-MS/MS, SBSE-GC/MS/O, HPLC-MS/MS)

- Hochauflösendes LC/MS (LTQ Orbitrap™ Hybrid FT Mass Spectrometer)
- 7 Durchflussanlagen für ökotoxikologische Langzeitstudien
- 2 Anlagen für statische Ökotox-Studien (z. B. Fisch Full Life Cycle Tests)
- Durchflusszytrophotometer
- Modellkläranlagen
- Bioinkubatoren

Anlagen zur Umweltsimulation (*innerhalb des Kontrollbereichs)

- Terrestrische Mikrokosmen (Freilandlysimeter)*
- 2*16 aquatische Mikrokosmen (1 m³) mit Jahreszeit-Simulation*
- Fließgewässersimulationsanlage*
- Anlage zur Simulation von Boden- und Abfallbehandlung unter umweltrelevanten Extrembedingungen*
- Freilandlysimeter zur gezielten Belastung von Ökosystemausschnitten*
- Mobile Anlage zur vor-Ort-Messung der NOX-Elimination aus der Luft an Nano-beschichteten Materialien

Aquatische Freilandmesokosmen (in Kooperation)

- 15 Freiland-Teiche (5 m³); Mesokosmenanlage, gaiac, RWTH Aachen
- 3 Mesokosmosanlagen (enclosure systems) für jeweils bis zu 19 Enclosures, Mesocosm GmbH, Homberg

Spezialsoftware/Simulationsmodelle

- Modelle zur Expositionsabschätzung: z. B. PELMO, STEPS 1-2 in FOCUS, FOCUSPELMO, ABIWAS, SimpleTreat, PopFate, ASSESS
- Ökologische Modelle: Populationsmodelle, z.B. Daphnia und Zebra-bärbling; Nahrungsnetzmodelle
- Statistik: CANOCO, Community Analysis, ToxRat Prof., SPSS
- QSAR-Software: PropertEst, MOPAC, ClogP, ECOSAR
- Datenbanken: z. B. PropertBase, AQUATOX, COMMPS
- Verschiedene Modellierungsumgebungen und -tools inklusive GIS (ArcView 8)



Institute Facilities and Equipment

The Fraunhofer IME in Schmallenberg comprises about 6 600 m² office and laboratory space. About 75 % of the area is used for laboratories and environmental simulations.

The institute building in Aachen comprises 5 400 m² office and laboratory space as well as a greenhouse, and a GMP facility.

Level 1 and Level 2 containment facilities are available in Schmallenberg and Aachen; level 3 laboratories are available in Schmallenberg. In Schmallenberg a special building with 350 m² is available as cryostorage facility for the Federal Environmental Specimen Bank and for cryobanks for other customers.

Special Equipment and Work Tools

Molecular Biology

- Automated DNA-isolation station
- Biomek 2000 robotic stations
- ABI 3700 sequencer
- ABI PRISM 7700 Sequence Detection System
- QPix colony picker and micro array
- ScanArray 5000 biochip analysis system
- Fuji phosphor and chemiluminescent imaging system
- Leica TCS-SP spectral confocal microscope
- Evotec Opera System (high throughput dual confocal laser imaging system)
- Evotec Cytocon 300 (single cell cloning system)
- Leica DM-RB research microscopes & Princeton CCD cameras
- Fuji LAS 1000 cooled camera system
- Fuji FLA 2000 bio imaging analysis system
- Beckton Dickinson FACScalibur
- Beckton Dickinson FACSvantage
- Cell culture laboratories
- Palm microbeam laser microdissection system

- Particle gun
- Non-GMP process development & feasibility studies facility to produce recombinant proteins (1–30 L scale) in microbes and animal and plant cell cultures
- DAS-GIP fedbatch-pro system (16 x)
- GMP-compliant multi-purpose production suite for the production of API in the 350-L scale
- GE Healthcare Äkta Process
- Carr P6 & Westfalia CSC6 continuous centrifuges (GMP)
- Äkta chromatography systems
- Sartorius Alpha and Beta crossflow filtration systems
- SLM Aminco Bowman AB-2 fluorimeter
- BIAcore 2000, BIAcore T100
- Chryoscopic Osmometer – Osmomat 030
- Oxford Cryostream
- Oxford Xenon Cell
- Bruker-Nonius FR591 rotating anode X-ray generator, Osmic Confocal Max-Flux™ blue optic X-ray mirrors, X-Ray Research Mar345 image plate
- Silicon Graphics workstations including stereo device software for solving protein structure (M.S.I. Insight II/Discover, Denzo, Scalepack, CCP4, SHEL-X, SHARP, PHASES, X-PLOR, O)
- Micromass mass spectrometer-suite for proteom analysis
- Shimadzu GCMS-QP2010S
- Shimadzu HPLC System
- Applied Biosystems LC/QTrap System
- Suite for metabolom systems

Applied Ecology

- Equipment for ¹⁴C-analysis (HPLC, TLC, LSC)
- Equipment for inorganic trace analyses (e.g. ICP-MS, HPLC-ICP-MS, ICP-OES, GF-AAS, FIMS, IC)
- Equipment for organic trace analyses (e.g. AED, GC-MS/MS, SBSE-GC/MS/O, HPLC-MS/MS)
- Mass spectrometers (incl. high resolution instruments LC/MS – LTQ

Orbitrap™Hybrid FT Mass Spectrometer) coupled with GC and HPLC

- 7 flow-through facilities for ecotoxicological studies
- 2 facilities for static ecotox studies (e.g. fish full life cycle studies)
- Flow-through cytophotometer
- Model sewage treatment plants
- Bioincubators

Facilities for environmental simulations (*isotopically labeled chemicals)

- Terrestrial microcosms (outdoor lysimeter facilities)*
- 2x16 aquatic microcosms (1 m³ volume) including seasonal simulation*
- Artificial stream system*
- Facilities for simulating soil and waste treatments under extreme ecological conditions*
- Facility for field studies involving special exposure of ecosystem compartments in plot trials*
- On site determination of NOX-elimination from the air by nano-coated materials

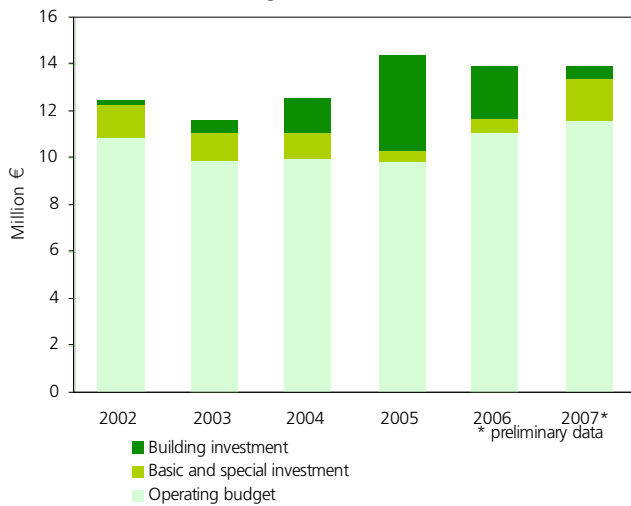
Outdoor mesocosm facilities (in cooperation)

- 15 outdoor ponds (5 m³ volume) at gaiac, RWTH Aachen
- Three enclosure systems for outdoor aquatic studies at Mesocosm GmbH, Homberg

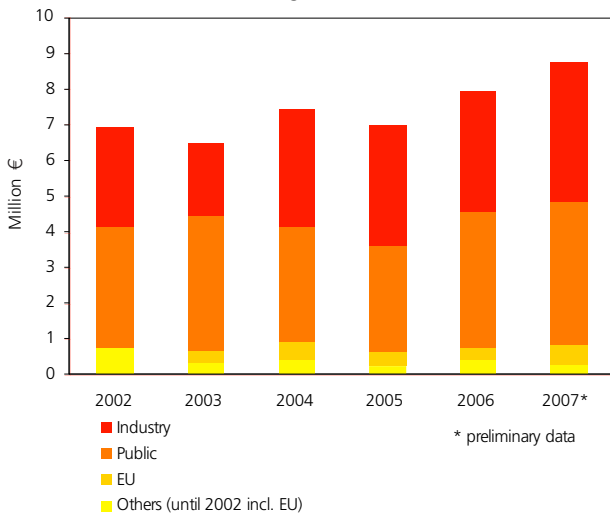
Software tools and simulation models

- Exposure assessment models: e.g. PELMO, STEPS 1-2 in FOCUS, FOCUSPELMO, ABIWAS, Simple-Treat, PopFate, ASSESS
- Ecological models: population models, e.g. for daphnia and zebrafish; food web models
- Statistics: CANOCO, Community Analysis (CA), ToxRat Prof., SPSS
- QSAR-software: PropertEst, MOPAC, ClogP, ECOSAR
- Data bases: e.g. PropertBase, AQUATOX, COMMPS
- Modeling environments and tools including GIS (ArcView 8)

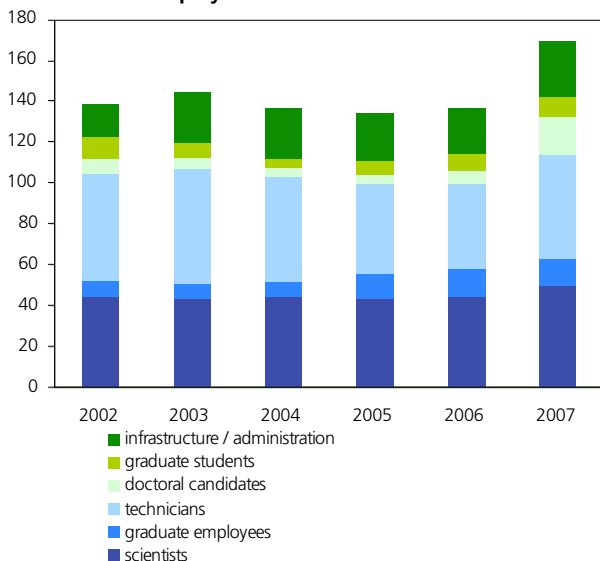
Total budget of the Fraunhofer IME



External financing of the Fraunhofer IME



Employees of the Fraunhofer IME



Haushalt

Der Gesamthaushalt des Instituts betrug in 2007 14,0 Mio. €. Davon entfielen 11,6 Mio. € auf den Betriebshaushalt. Für 1,7 Mio. € wurden Normal- und Sonderinvestitionen zur Erweiterung und Erneuerung von technischen Geräten, u. a. für ein hochauflösendes HPLC-MS, getätigt. Zusätzlich standen 600 T€ an Ausbauinvestitionen für den Standort Aachen zur Verfügung. Am Standort Schmallenberg wurden 720 T€ in den Ausbau des L3-Labors investiert.

Die Erträge konnten auf 8,8 Mio. € gesteigert werden (+ 10 % im Vergleich zum Vorjahr). Der Industrieertragsanteil betrug 34 %.

Personal

2007 waren im Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie 170 Personen angestellt, 24 % mehr als im Vorjahr. Der Frauenanteil betrug 46 %.

CMB

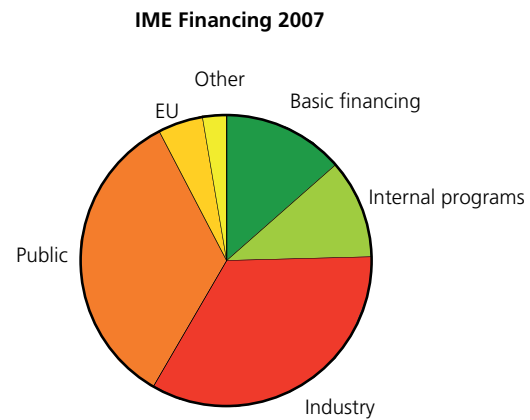
Der Betriebshaushalt des Centers for Molecular Biotechnology in Newark, Delaware, belief sich 2007 auf 10,5 Mio. \$. Rund 1/5 der Finanzierung des CMB stammte aus Mitteln der Fraunhofer-Gesellschaft, während der Industrieanteil bei 39 % lag.

Ende 2007 arbeiteten am CMB 56 Personen, davon 25 Wissenschaftler und 20 Techniker.

Budget

The institute's total budget for the year under review was 14.0 million Euros. Basic and special investments for the extension and renewal of technical instruments, e.g. for a high resolution HPLC-MS, amounted to 1.7 million Euros. An additional 600 000 Euros was available for building investments in Aachen, whereas in Schmallenberg, 720 000 Euros was invested in the expansion of L3 laboratories.

The institute secured 8.8 million Euros from contract research, approximately 10% more than in the previous year. The proportion of industrial projects for the operation budget was approximately 34%.



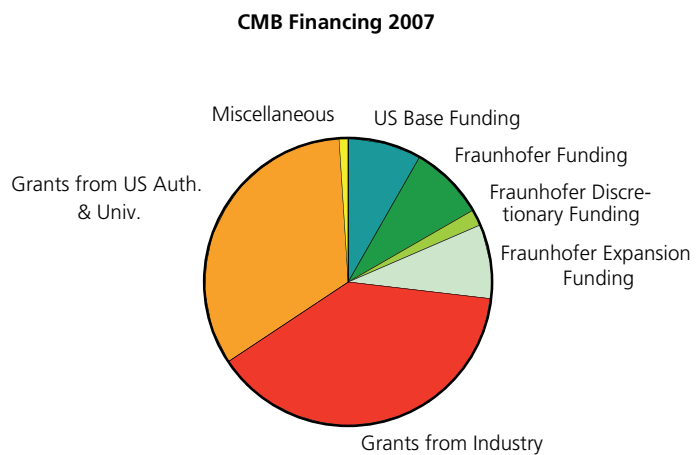
Staff

At the end of 2007, the Fraunhofer-Institute for Molecular Biology and Applied Ecology had 170 employees, 24% more than in 2006. Approximately 46% of the employees are female.

CMB

The operating budget of the Center for Molecular Biotechnology in Newark, Delaware, was \$10.5 million in 2007. Approximately 20% of the CMB funding came from the Fraunhofer-Gesellschaft, while 39% was earned through contracts from industry.

At the end of 2007, 56 people worked at the CMB, 25 scientists, 20 technicians, six students and five administration officers.





Forschungsarbeiten
und Anwendungen
2007

Research Activities
and Applications
2007



Züchtung von Kartoffel mit Spezialstärken

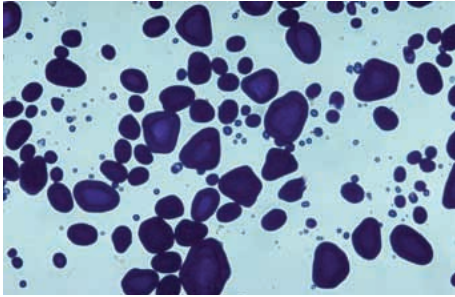


Figure 1:
Amylose-containing starch

Hintergrund

Stärke, die aus den Komponenten Amylose und Amylopektin aufgebaut ist, gehört aufgrund der universellen Einsetzbarkeit in hervorragender Weise zu den erneuerbaren Ressourcen. Sie ist z. B. im Nichtlebensmittelbereich, angefangen von der Papier- und Klebstoffindustrie, über die Baustoffindustrie bis hin zur Kunststoff- und Pharmaindustrie einsetzbar.

Bei der autotetraploiden, heterozygoten Kulturart Kartoffel ist die Detektion von und die Züchtung mit rezessiven Merkmalen aufgrund des komplexen Erbganges kaum möglich.

Chemische Mutagenese unter Verwendung von alkylierenden Agenzien wie Ethylmethansulfonat (EMS) ist eine effiziente Methode für die Erzeugung neuer Allele. EMS induziert Veränderungen in der Basenabfolge von Genen, die jedoch in den Genomen einiger Pflanzen (z. B. Kartoffeln) nur sehr schwer nachweisbar sind.

Eine Detektionsmethode ist das sogenannte TILLING (Targeting Induced Local Lesions IN Genomes), das gezielt Mutationen mit einer einzelstrang-spezifischen Endonuklease aufspürt. Im Vergleich zur Wildtyp-DNA entstehen hierbei neue Restriktionsfragmente, die mit entsprechenden Gelsystemen effizient nachgewiesen werden können. TILLING konnte mittlerweile erfolgreich für den Nachweis von chemisch induzierten und natürlich vorkommenden Mutationen in Pflanzengenomen eingesetzt werden. Hierzu zählen: *Arabidopsis thaliana*, Gerste, Weizen und Reis.

Auf Grund des komplexen Genoms der Kartoffel verbunden mit einer hohen allelischen Diversität, kann TILLING hier nicht eingesetzt werden, so dass die Entwicklung und Etablierung neuer Methoden für die Kartoffelzüchtung dringend notwendig ist.

Ziel

Der neue Lösungsansatz beinhaltet die Mutation der Genome diploider Kartoffeln, da diese im Gegensatz zu tetraploiden Sorten besonders zur Züchtung mit rezessiven Merkmalen (hier gbssl) geeignet sind. Im Rahmen dieses Projektes wurde eine Methode entwickelt, die ein High Throughput Screening (HTS) der erstellten Pflanzen ermöglicht, um gewünschte modifizierte Geno- bzw. Phänotypen in der Stärkebiosynthese aufzufinden.

Ergebnisse

Die neu entwickelte Methode erlaubt einen effizienten Nachweis von chemisch induzierten Mutationen im Genom der Kartoffelpflanze. Ausgehend von etwa 15.000 EMS-mutagenisierten Kartoffelsamen konnten wir mittels direkter Sequenzierung 20 neue gbssl-Allele identifizieren und charakterisieren. Eine Erfolg versprechende Mutante (Zerstörung einer Intron/Exon Grenze) wurde in der Folge in das Züchtungsprogramm aufgenommen. Mittlerweile liegen homozygote Hochleistungssorten vor, die reine „Hochamylopektin-Stärke“ produzieren.

Zusammenfassung

Die Anwendbarkeit dieser Methode ist nicht auf die Kartoffel beschränkt. Sie kann auch für den Nachweis von Mutationen in anderen Pflanzen eingesetzt werden, die für das konventionelle TILLING nicht geeignet sind.

Kooperationspartner/Cooperation

BIOPLANT, Biotechnologisches Forschungslabor, Ebstorf
EMSLAND-STÄRKE GmbH, Emlichheim
RWTH Aachen

Precision Breeding of Novel Starch Variants in Potato

Background

Potatoes are the fourth most important food crop in the world. Potato starch is widely used for industrial processes, such as the production of paper, glue, building materials, plastics and pharmaceuticals. Potato starch has many advantages since it is phosphate-rich. This is valuable in several applications, and extraction in a relatively pure form is easy. Starch is a mixture of two carbohydrates – amylose and amylopectin – with unique physical properties. To exploit these properties, breeders have attempted to establish plant lines producing either amylose or amylopectin as the predominant starch component.

Chemical mutagenesis with agents such as ethylmethane-sulfonate (EMS) is a rapid means of generating new alleles, but it can be difficult to identify the precise mutations efficiently in large plant populations. The TILLING method (Targeting Induced Local Lesions IN Genomes) addresses this challenge by using the single-strand-specific endonuclease CEL1 to detect and restrict mismatches in wild-type/ mutant DNA heteroduplexes. The appearance of new restriction fragments on high-resolution gels indicates the presence of a mutation within a given target gene. TILLING has been used successfully to identify both chemically-induced and natural mutations (Eco-TILLING), e.g. in *Arabidopsis thaliana*, barley, wheat and rice. However, the use of TILLING to identify mutations in potato is more challenging because the potato genome is autotetraploid and shows considerable allelic diversity.

Aims

Here we describe a procedure for the generation and detection of new alleles using an EMS-mutagenized dihaploid potato population as the starting material. The granule-bound starch synthase I gene (*gbssl*) was chosen as a model because it is well characterized at the molecular and genetic levels and because high-amylopectin starch is commercially important.

Results

We developed a new and superior technique for the rapid induction and characterization of alleles corresponding to commercially relevant traits in potato and the introduction of such alleles into elite breeding lines. Therefore, approximately 15.000 dihaploid potato seeds were treated with EMS and subsequently analysed for the occurrence of loss of function mutations within the *gbssl* gene by

direct sequencing. We obtained 20 new *gbssl* alleles, performed a full characterization of one of the most promising ones and demonstrated that elite potato lines homozygous for the allele (Q in Figure 2) produce amylose-free starch.

Conclusions

The method described is not restricted to potato, but can be extended to any crop unsuitable for the original TILLING method, thus significantly extending its applications.

Contact/Ansprechpartner

Dr. Jost Muth
Tel: +49 241 6085-12051
jost.muth@ime.fraunhofer.de

Prof. Dr. Dirk Prüfer
dirk.pruefer@ime.fraunhofer.de
Tel: +49 251 8322-302



Figure 2:
Iodine staining of starch in nulliplex (N), simplex (S), duplex (D), triplex (T) and quadruplex (Q) plants (with respect to the *gbss1* allele)

Antiimmunkonjugate (AT) - Gezielte Eliminierung autoreaktiver Zellen

Hintergrund

Derzeit leiden 5-10% der Weltbevölkerung an einer der etwa 60 bisher bekannten Autoimmunerkrankungen. Die Komplexität und die teilweise unklaren Ursachen dieser Erkrankungen erschweren die Entwicklung effizienter Diagnose- und Therapieformen. Als Auslöser für die fehlgeleiteten Immunreaktionen spielen sowohl umweltbedingte als auch erbliche Faktoren (z. B. verschiedene MHC-Molekülvarianten) eine Rolle. Diese führen zu einer Disregulation und Fehlaktivierung verschiedener beteiligter Immunzellen. Aktuelle Behandlungsstrategien beschränken sich auf die systemische Eindämmung auftretender Entzündungsreaktionen mittels Immunsuppressiva (Cortison, Methotrexat) und additiv angewandter Immunmodulatoren. Hochspezifische Therapien, die zur gezielten Reduktion autoreaktiver Zellen des Immunsystems – den sogenannten Lymphozyten – führen, gibt es bislang nicht. Ein interessanter Ansatz hierfür wäre die gezielte Verwendung der immunrelevanten Autoantigene in neuartigen Pharmazeutika. Deren Verknüpfung mit zytotoxischen Komponenten könnte die Lymphozyten gezielt zerstören und damit weitere entzündliche Immunreaktionen verhindern.

Ziele

Bei der Multiplen Sklerose (MS) handelt es sich um eine unheilbare und chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems. Sie zeichnet sich durch vielfache Entmarkungsherde im Bereich von Gehirn und Rückenmark aus. Die Zielantigene dieser Effektorzellen sind meist Proteine, die neben verschiedenen Lipidkomponenten die um die Axone der Neuronen

liegende Myelinscheide bilden. Der von uns verfolgte Ansatz konzentriert sich auf die gezielte Eliminierung autoreaktiver B-Zell Populationen und ähnelt dem Einsatz sogenannter Immuntoxine bei der Tumorbekämpfung. Hierbei handelt es sich um Zell-bindende Liganden oder Antikörper, die mit einer zytotoxischen Proteinkomponente fusioniert werden. Durch den Einsatz eines Autoantigens als Ligand können vergleichbare Antigen-Toxin-Fusionsproteine hochspezifisch an die entsprechenden autoreaktiven B-Zellpopulation binden. Eine darauf folgende Internalisierung des Fusionsproteins über Rezeptor-vermittelte Endozytose des B-Zellrezeptors hat die Eliminierung der Zielzellen zur Folge. Die damit erreichte Eindämmung/Reduktion autoreaktiver Lymphozyten-Populationen sollte zu einer gezielten Verbesserung der Symptome und/oder einer Verlangsamung des Krankheitsverlaufs beitragen.

Projektbeschreibung

Der hier vorgestellte Ansatz konzentriert sich auf die Verwendung des Myelin-Oligodendrozyten-Glykoproteins (MOG) als Ligand. Dieses ist als Haupt-Zielantigen autoreaktiver B-Lymphocyten bei der Multiplen Sklerose identifiziert worden. Die extrazelluläre Domäne des MOG-Proteins, das eines der wichtigsten Zielepitope enthält, wurde genetisch mit der verkürzten Form des hoch giftigen *Pseudomonas aeruginosa* Exotoxin A (ETA') fusioniert, exprimiert und aufgereinigt.

Ergebnisse

Die spezifische Bindung des MOG-ETA' Proteins konnte sowohl auf einer MOG-spezifischen Hybridomzelllinie (8.18-C5) als auch auf isolierten Milz-

zellen transgener IgHMOG Mäuse bestätigt werden. Die Mäuse zeichnen sich durch einen besonders hohen Anteil an MOG-reaktiven B-Zellen (30-50%) aus. Auf MOG-unspezifischen Kontroll-Zelllinien konnte hingegen keine Bindung dokumentiert werden. Die spezifische Toxizität des MOG-ETA' Proteins wurde mittels eines XTT-Viabilitytests sowohl auf Hybridomzellen (Fig. 1) als auch auf den zuvor erwähnten Milzzellen transgener IgHMOG Mäuse nachgewiesen. Des Weiteren konnte die antigenspezifische Internalisierung eines eGFP-MOG Proteins mittels konfokaler Mikroskopie gezeigt werden (Fig. 2).

Fazit

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die Möglichkeit der antigenspezifischen Eliminierung autoreaktiver Zellen des Immunsystems. Die erfolgreichen *in vitro* und *ex vivo* Experimente legen den Grundstein für die weiterführende Evaluierung derartiger Proteine im Tiermodell der MS (EAE-Modell).

Die Untersuchungen wurden mit finanzieller Unterstützung der Florindonstiftung Zürich durchgeführt.

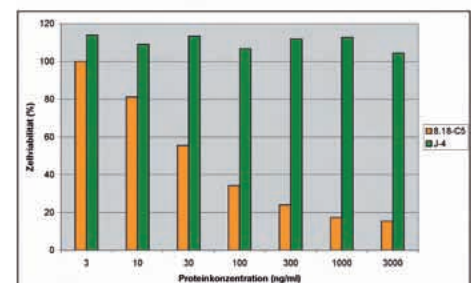


Figure 1: Target cell specific cytotoxic activity of MOG-ETA' MOG specific 8.18-C5 (orange) and MOG-irrelevant J-4 (green) hybridoma cells were treated with increasing concentrations of MOG-ETA'. Only the MOG-specific hybridoma cells are affected. The median inhibitory concentration (IC50) was around 40 ng/ml.

Antiimmunoconjugates (AT) – Targeted Elimination of Autoreactive Cells

Background

At present, 5-10% of the world population suffer from one of approximately 60 known autoimmune diseases. The complexity and the obscure causes of these diseases hamper the development of efficient tools for diagnosis and treatment. Environmental and congenital factors, such as different MHC molecule variants are assumed to trigger the misdirected immune reactions which leads to a dysregulation of different immune cells. Current treatments are restricted to systemic treatment of inflammatory reactions by immunosuppressives (cortisone, methotrexate) or additionally applied immunomodulators. Highly specific therapies for the systematic targeting of autoreactive cells of the immune system, the so-called lymphocytes, are currently unavailable. An interesting approach might be the selective application of immunorelevant autoantigens in novel pharmaceuticals. Their combination with cytotoxic components may specifically deplete misdirected lymphocytes and avoid further inflammatory immune reactions.

Aims

Multiple Sclerosis (MS) is an incurable chronic inflammatory autoimmune reaction of the central nervous system. It is characterized by demyelinating lesions in the brain and spinal cord. The target antigens of the effector cells are proteins that form the myelin sheath in conjunction with different lipid components. Our concept focusses on the systematic elimination of autoreactive B cell populations and is similar to the usage of so-called immunotoxins in cancer therapy where a cell binding ligand or antibody is fused to a cytotoxic protein component. These

autoantigen-toxin fusion proteins are bound specifically to the corresponding autoreactive B cells. The subsequent internalization of the fusion protein by endocytosis of the B cell receptor leads to the elimination of the target cells. The containment/reduction of autoreactive lymphocyte populations should result in a directed improvement of symptoms and/or a deceleration of the aetiopathology.

Approach

Our novel approach focusses on the application of the myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) as a target cell specific ligand. MOG is regarded as the most prominent antigen in multiple sclerosis. The main target epitope which is located in the extracellular domain of the MOG protein was genetically fused to the truncated form of the highly toxic *Pseudomonas* exotoxin A (ETA'). The MOG-ETA' fusion protein was successfully expressed and purified from bacteria.

Results

The specific binding of the MOG-ETA' protein was confirmed on a MOG-specific hybridoma cell line (8.18-C5) and on isolated milt cells from transgenic IgHMOG mice. These mice are characterized by a high proportion of MOG-reactive B cells (30-50%). It was not possible to document an unspecific binding on control cell lines. Furthermore, the specific toxicity of the MOG-ETA' protein was demonstrated by an XTT viability assay on MOG reactive hybridoma cells (Fig. 1) and milt cells of transgenic IgHMOG mice. The antigen-specific internalization was visualized by confocal microscopy using an eGFP-MOG fusion protein (Fig. 2).

Conclusions

The present results confirm the possibility of an antigen-specific depletion of autoreactive immune cells. The successful *in vitro* and *ex vivo* experiments provide the basis for a further evaluation of proteins of this type in the animal model of MS (EAE model).

Contact/Ansprechpartner

Dipl. Biol. Thomas Nachreiner
Tel: +49 241 6085-11322
thomas.nachreiner@ime.fraunhofer.de

Prof. Dr. Dr. Stefan Barth
Tel: +49 241 6085-11060
stefan.barth@ime.fraunhofer.de

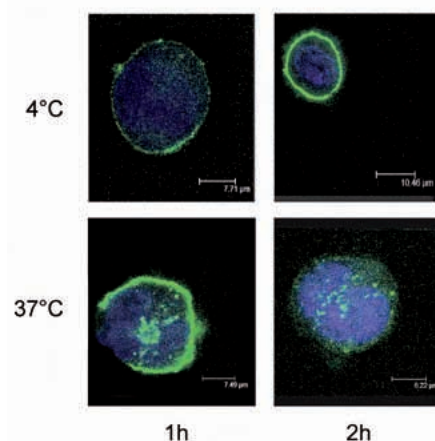


Figure 2: Internalization studies on MOG-specific 8.18-C5 hybridoma cells. Cells were incubated at two temperatures for 1h (upper and lower left) and 2h (upper and lower right), resp. Bound protein was internalized at 37 °C only and is visible as fluorescent endosomal structures. There was no binding or internalization using a control hybridoma cell line.

Immuno-RNA-Transkripte für gezielte Krebstherapie

Hintergrund

Jedes Jahr erkranken weltweit 10,9 Millionen Menschen an Krebs und 6,7 Millionen sterben an dieser Krankheit. Obwohl in den letzten Jahren viele neue Ansätze zur Krebstherapie entwickelt wurden, bleibt das Hauptproblem, erkrankte Zellen spezifisch zu lokalisieren und vollständig zu eliminieren, ohne gesundes Gewebe des Patienten zu schädigen. Eine gezielte Krebstherapie, bei der die erkrankten Zellen über spezifische Bindeligenanden selektiv erkannt werden, eröffnet Wege für neue Heilungsansätze.

Ziele

Derzeit werden u.a. Immuntoxine in der Krebstherapie eingesetzt, bei denen an einen spezifischen Antikörper, der an ein tumorassoziiertes Antigen bindet, ein Toxin in die Zielzelle eingeschleust wird. Durch die katalytische Aktivität des Toxins wird die Zielzelle effizient abgetötet. In der jüngeren Zeit sind bestimmte Oligonukleotide immer mehr in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses geraten. Der bekannteste Mechanismus, dokumentiert durch den Nobelpreis an A. Fire und C. Mello im Jahr 2007, ist die RNA-Interferenz (RNAi): kleine RNA-Sequenzen (siRNA) sind in der Lage, ihre komplementären mRNA-Sequenzen spezifisch zu schneiden und somit die Expression des gewünschten Proteins zu inhibieren. Inspiriert von dem Wirkmechanismus der Immuntoxine wollten wir überprüfen, inwiefern spezifische siRNAs über einen internalisierenden Oberflächenrezeptor selektiv in Krebszellen eingebracht werden können und damit die Basis für einen neuen selektiven Therapieansatz geschaffen werden kann (Fig. 1).

Projektbeschreibung

Grundidee des Projekts war, eine funktionale siRNA an einen dreidimensional faltenden RNA-Liganden (Aptamer) zu koppeln. Wir haben uns zunächst für ein Aptamer, das spezifisch an das „Prostate Specific Membrane Antigen“ (PSMA) auf Prostatakarzinomzellen bindet, entschieden. In Analogie zur Zielstruktur bakterieller und pflanzlicher Toxine haben wir als Ziel für die daran zu koppelnde siRNA, den eukaryotischen Elongationsfaktor 2 (eEF2) gewählt. Dieses Protein ist essenziell für die Proteinbiosynthese und führt durch seine Inhibierung zum Zelltod. Mit Hilfe zweidimensionaler Strukturvorhersagen haben wir eine RNA-Sequenz entworfen, die nach korrekter Faltung ein einzelsträngiges Transkript aus bindeaktivem Aptamer mit kovalent gekoppeltem eEF2 siRNA ergibt (Fig. 2).

Ergebnisse

Über Assembly PCR wurden die Matrizenstränge mit der DNA-Sequenz des Aptamers und der siRNA für die nachfolgende *in vitro* Transkription erstellt. Alle RNA Transkripte wurden zuerst bezüglich ihrer Bindspezifität und nachfolgend ihrer Zytotoxizität getestet. Alle durchgeführten Experimente, in denen Zellen mit Aptamer-siRNA-Transkripten inkubiert wurden, bestätigten die spezifische mRNA-Degradation von eEF2 in PSMA-positiven Prostatakarzinomzellen. Die Effizienz dieser Konstrukte lag jedoch weit hinter der für Immuntoxine beschriebenen Aktivität zurück. Deshalb entschieden wir uns für die Konstruktion bivalenter Transkripte mit jeweils einer oder zwei siRNA-Domänen. Tatsächlich zeigten die bivalenten Transkripte eine sehr viel stärkere toxische Wirkung auf die Zielzellen.

Fazit

siRNA wird nach derzeitigem Stand der Technik in Zielzellen transfiziert, um dort Ziel-mRNAs herunterzuregulieren. Damit ist eine Applikation dieser Technologie *in vivo* nicht möglich. Mit dem beschriebenen Ansatz konnten wir bestätigen, dass durch die Inkubation mit Aptameren-siRNA-Transkripten Krebszellen selektiv in die Apoptose getrieben werden können. Nachfolgend wollen wir die Wirkaktivität derartiger Konstrukte bei systemischer Applikation im Tiermodell bestätigen. Damit würde nachgewiesen, dass derartig rational entwickelte Konstrukte eine neue Form von Medikamenten darstellt, die ein *in vivo* Targeting von siRNAs und somit eine gezielte Krebstherapie ermöglichen würden.

Das Projekt wurde über die Florindon-Stiftung finanziert.

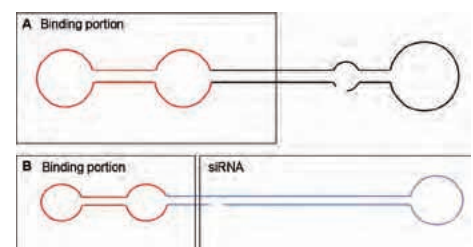


Figure 1:
Rational design of monovalent aptamer-siRNA transcripts.
A: The aptamer xPSM-A3 shows two specific binding loops that are essential for antigen recognition.
B: For the design of monovalent aptamer-siRNA transcripts the siRNA portion was fused at the 3' end that both binding loops still fold into its active conformation.

Immuno-RNA-Transcripts for Targeted Cancer Therapy

Background

Each year 10.9 million people worldwide are diagnosed with cancer and there are 6.7 million deaths from this disease. Even though new approaches for cancer therapy were developed in the last years, the main problem remains the specific localization and the immediate elimination of malignant cells without affecting healthy cells and tissue. To combine a ligand which selectively binds to a tumor cell and a toxic component which kills the targeted cell upon internalization is one promising strategy for selective immunotherapy.

Aims

Immunotoxins combine the potency of a cytotoxin with the specificity of a cell-specific ligand and are currently used. The target is destroyed by the catalytic activity of the internalised toxic part of the fusion protein. Recently, oligonucleotides were in the centre of scientific interest because they permit specific knock down of genes linked to diseases. The most prominent mechanism for which the Nobel prize was awarded to Andrew Fire and Craig Mellow in 2007, is the RNAInterference (RNAi). Small interfering RNAs (siRNA) are suitable tools for selectively cleaving any complement mRNA followed by specific protein inhibition. Inspired by the working mechanism of immunotoxins, we became interested to see, whether specific siRNAs could be targeted to tumor cells by internalizing cell surface receptors (Fig. 1).

Approach

The basic idea was to fuse a functional siRNA to an antigen-specific three-dimensional folding RNA ligand (aptamer). For this approach we chose an aptamer selectively binding to the prostate-specific membrane antigen (PSMA) on prostate cancer cells. As the specific elimination of diseased cells is our major goal we had to choose a target gene whose silencing leads the cell to apoptosis. We selected eucaryotic Elongation Factor 2 (eEF2) because this housekeeping gene is an essential protein in protein biosynthesis and the crucial target for bacterial and plant toxins. Via rational design we developed an RNA sequence which after folding results in correctly binding and functional, cytotoxic eEF2 siRNA moieties (Fig. 2).

Results

Via assembly PCR the template containing the DNA sequences for the aptamer and siRNA portion(s) was fused for following *in vitro* transcription. RNA transcripts were first analyzed for their binding specificity and their cytotoxic efficiency on target cells. The analyses performed confirmed specific induction of apoptosis, albeit at a low level, via mRNA degradation of eEF2 in cells after incubation with transcripts containing one binding and one siRNA portion. To increase efficiency, we decided to design bivalent transcripts containing one or two siRNA portions. These bivalent transcripts resulted in a significantly increased cytotoxicity.

Outlook

According to state of the art, siRNA has to be transfected into target cells to allow specific knock down of target genes. Based on this, *in vivo* application is not feasible. The technology and method described here confirm the selective killing of target cells by incubation with aptamer-siRNA transcripts. Later, we intend to demonstrate the functional activity of these constructs *in vivo* upon systemic application. Successful realization of these experiments would confirm a new class of rationally designed constructs allowing *in vivo* targeting of siRNA.

Contact/Ansprechpartner

Inga Neef
Tel: +49 241 6085-11301
neef@molbiotech.rwth-aachen.de

Prof. Dr. Dr. Stefan Barth
Tel: +49 241 6085-11060
stefan.barth@ime.fraunhofer.de

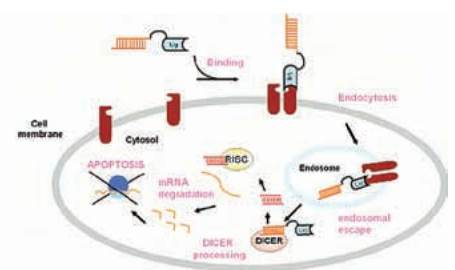


Figure 2:
Scheme of cell surface receptor specific delivery of siRNAs. After the binding of the target complex the receptor ligand complex is endocytosed. Following the translocation into the cytosol DICER processing takes place which produces functional siRNA molecules that are incorporated into the RISC complex and mediate gene silencing.

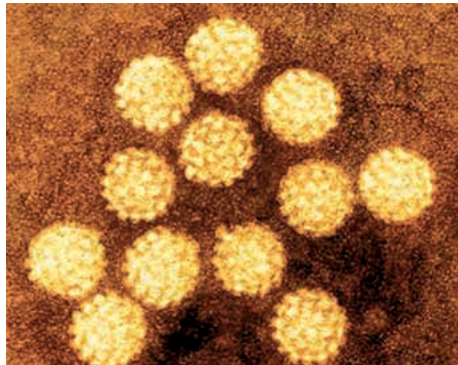


Figure 1:
Human Papilloma Virus Particles in Electron-
Scanning Microscopy

Hintergrund

Humane Papillomviren (HPV, Fig. 1) sind die Hauptursache für Gebärmutterhalskrebs, der weltweit die dritthäufigste krebserkrankung bedingte Todesursache bei Frauen darstellt (Fig. 2).

Mittlerweile ist mit GARDASIL™ von Merck ein Impfstoff vorhanden, der einer Infektion mit HPV vorbeugt. Wegen der langen Latenzzeit zwischen der Infektion und dem Auftreten einer Krebserkrankung wird die Wirkung vorbeugender Impfungen aber erst in einigen Jahrzehnten sichtbar werden. Bis dahin besteht nach wie vor Bedarf für eine therapeutische Impfung bereits infizierter Frauen, die über eine zellvermittelte Immunantwort eine existierende Infektion bekämpfen kann und für zukünftige Infektionen Schutz bietet.

Ziele

Vom HPV sind verschiedene Genotypen bekannt. Diejenigen, die als Verursacher von Gebärmutterhalskrebs identifiziert sind, werden als „Hochrisiko“-Stämme bezeichnet. Dazu gehören HPV16 und HPV 18, die alleine für 70% aller Gebärmutterhalskrebsfälle verantwortlich sind. Das Genom von HPV codiert acht Gene. E7, ein Onkoprotein, ist für den Beginn und die Aufrechterhaltung der entartenden genetischen Veränderung der Zellen verantwortlich und stellt daher ein Angriffsziel für einen therapeutischen Impfstoff dar.

Ergebnisse

Im Vorfeld am Regina Elena Cancer Institute in Rom gewonnene Daten zeigen, dass das E7-Protein von HPV16 mit Hilfe des proprietären Expressionssystems des Fraunhofer Center for Molecular Biology, Newark, USA, in Pflanzen produziert werden kann (Fig. 3). Der Impfstoffkandidat, ein von E7 abgeleitetes nicht-pathogenes Protein, ruft starke humorale und zelluläre Immunantworten hervor.

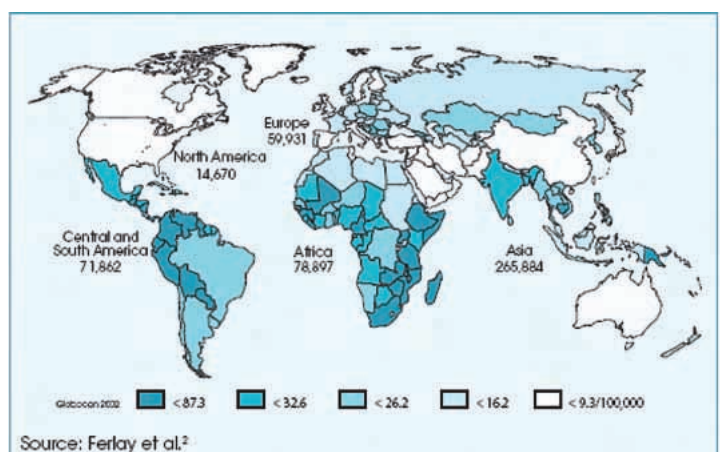
Daten aus Versuchen mit Mäusen zeigen, dass bei Tieren, die mit dem Impfstoff behandelt wurden, eine darauffolgende Injektion von Maus-Tumorzellen nicht mehr letal ist. Wurden vor einer Impfung Tumore induziert, konnte gezeigt werden, dass diese sich nach Impfung nicht weiterentwickelten (Vaccine, 25 (2007): 3018-3021).

Zusätzliche Tiermodellstudien werden zurzeit durchgeführt, um das therapeutische Potenzial des von E7-abgeleiteten Impfstoffs näher zu charakterisieren. Die Bedeutung dieser Therapieansätze wird auch in Kommentaren im Schweizer Journal „Check Biotech“ reflektiert.

Ausblick

Auf diesen erfolgreichen und vielversprechenden Versuchen aufbauend wird das Projekt derzeit auf E7-basierte Wirkstoffkandidaten aus anderen HPV-Stämmen ausgeweitet.

Figure 2:
Estimated number of cases and incidence
of cervical cancer (source:
www.rho.org/about-cervical-cancer.php)



Therapeutic Vaccines

Background

The human papilloma viruses (HPV, Fig. 1) are the primary cause of cervical cancer, which represents the third leading cause of cancer-related deaths among women worldwide (Fig. 2). A vaccine is now available (GARDASIL™, Merck) for the prevention of HPV infection. However, due to the long latency period between infection and the onset of cancer, the benefits of a preventative vaccine will not be visible for decades. In the meantime, there is a need for a therapeutic vaccine targeting individuals already infected with HPV. Successful immunotherapy should induce specific cell-mediated immunity that would rapidly clear an established infection and provide protection against future exposure.

Approach

The HPV virus exists in several genotypes. Those that have been shown to induce cervical cancer are termed "high risk" genotypes. HPV16 and HPV18 are the two most carcinogenic HPV types and are responsible for 70% of cervical cancer cases. The HPV genome encodes for 8 genes. E7 is an HPV oncoprotein that is responsible for the onset and maintenance of the transformed cell state and therefore represents an appropriate target for a therapeutic vaccine.

Results

Previous data collected at the Regina Elena Cancer Institute demonstrated that the E7 protein of HPV-16 could be produced in plants as a fusion partner with Fraunhofer CMB's proprietary carrier system (Fig. 3). This vaccine candidate was shown to elicit strong humoral as well as cellular immune responses. Data collected showed that mice immunized with this vaccine were protected against challenge with tumor cells. Furthermore, when the vaccine was administered after tumor cell challenge, the plant-produced vaccine prevented tumor development. These results have been published in the peer reviewed journal Vaccine (Vaccine (2007) 25: 3018-3021). In addition, animal studies are currently underway to further elucidate the therapeutic potential of our E7-based vaccine candidate. The importance of this work was also reflected in commentaries that were published in CheckBiotech in Switzerland.

Perspectives

Based on the success of the current vaccine candidate, the project is in the process of being expanded to include E7 proteins from other "high risk" genotypes of HPV.

Contact/Ansprechpartner

Dr. Vidadi Yusibov
Tel: +1 302 369 3766
vyusibov@fraunhofer-cmb.org

Cooperation Partners

Dr. Rosella Franconi,
Italian National Agency for New Technologies, Rome, Italy

Dr. Aldo Venuti,
Regina Elena Cancer Institute, Rome, Italy

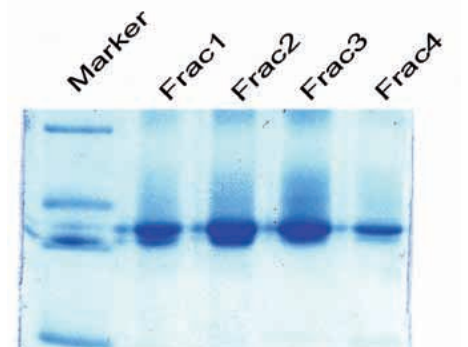


Figure 3:
SDSPAGE of purified, plant-produced E7-derived vaccine candidate

Spezifische Elimination dysregulierter Makrophagen

Hintergrund

Die Entwicklung von therapeutischen Substanzen hat viele Entwicklungsstufen durchlaufen – aus der mehr oder weniger zufälligen Ableitung von Medikamenten aus Pflanzen über Chemikalien bis zum rationalen Design von Pharmazeutika. Derzeit werden die Erkenntnisse über das humane Immunsystem zur Entwicklung neuer, sogenannter Immuntherapeutika vermehrt herangezogen. Um im Patienten eine Fremdreaktion des Immunsystems gegen ein Medikament zu unterdrücken, werden neue, inerte Therapeutika entwickelt, die keine Immunreaktion hervorrufen. Derartige Medikamente werden als human oder humanisiert bezeichnet, denn sie werden nicht mehr als fremd erkannt. Durch neue Techniken der Molekularbiologie und des Protein Engineering können solche verbesserte Therapeutika entwickelt werden.

Ziele

Die mit der Entwicklung von humanisierten Medikamenten verbundenen Kosten sind sehr hoch, da ein nicht unerheblicher Anteil potenzieller Kandidaten im Verlauf des Evaluationsprozesses ausscheidet. Im Rahmen des Fraunhofer-internen MAVO-Projektes IMHOTEP sollte in Kooperation mit dem Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin ein modulares System aufgebaut werden, das unter Berücksichtigung der molekularen Technologien in Kombination mit einer darauf abgestimmten präklinischen Evaluierung eine beschleunigte und kostenreduzierte Medikamentenentwicklung ermöglicht. Die hier entwickelten Prinzipien sollen insbesondere die Position der Fraunhofer-Gesellschaft im Bereich Life Sciences stärken.

Projektbeschreibung

Startpunkt unserer Untersuchungen war der Nachweis einer selektiven Elimination von aktivierten Makrophagen über ein so genanntes Immuntoxin. Dieses bindet an den Oberflächenrezeptor CD64 und zerstört nach Internalisierung über die katalytische Funktion des Zelltoxins die Zielzellen. Die Wirkfunktion eines entsprechenden rekombinanten Konstruktes mit reduzierter Immunogenität sollte im Rahmen dieses Projektes in einem CD64-transgenen Mausmodell für bestimmte Lungenerkrankungen und induzierte Hautentzündungen untersucht werden. Die dabei berücksichtigten genetischen Modifikationen beziehen sich sowohl auf die Nutzung humaner Enzyme als auch auf maßgeschneiderte Linker für eine verbesserte Toxizität.

Ergebnisse

Die Bindefunktionen des ursprünglichen Antikörpers wurden auf eine minimale Größe reduziert, um so das monovalente H22(scFv)-ETA' und das bivalente (H22(scFv))₂-ETA' zu generieren. Die erhöhte Valenz korrelierte signifikant mit einer besseren Abtötung CD64-positiver Zellen *in vitro* (Fig. 1). Diese Ergebnisse wurden in CD64-transgenen Tieren mit induziertem Hautentzündungsmodell bestätigt (Fig. 2). Parallel dazu wurde das bakterielle ETA gegen das humane Enzym Angiogenin ausgetauscht. Im Gegensatz zu ETA fehlen Angiogenin die Funktionen für eine effiziente Translokation des Proteins ins Zytosol der Zielzelle. Diese Funktion wurde über einen synthetischen Linker eingefügt und die dadurch verbesserte Effizienz dokumentiert (Fig. 3).

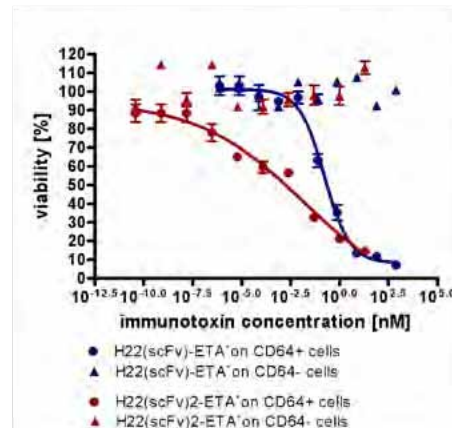


Figure 1: Comparison of the *in vitro* toxicity of the monovalent (h22(scFv)-ETA'), and bi-valent, h22(scFv)₂-ETA' constructs on CD64+ and CD64- cell lines. Both constructs show specific toxicity against CD64+ cells only, although the bi-valent toxin is much more efficient in the *in vivo* elimination of activated macrophages from the site of inflammation.

Fazit

Die bislang vorliegenden Daten bestätigen das Konzept des modularen Aufbaus zur Realisierung einer beschleunigten Medikamentenentwicklung. Weitere Modifikationen auf der Ebene der rekombinanten Konstrukte werden zu einem finalen Immuntherapeutikum führen, dessen Wirkaktivität sowohl in verschiedenen Krankheitsmodellen als auch an Patientenmaterial bestätigt werden soll.

Specific Elimination of Dysregulated Macrophages

Background

The development of therapeutic substances has undergone many changes from random discovery of medicine from plants via chemicals to rational drug design. The next step is the use of the human immune system itself to develop immunotherapies. To reduce the reaction of the immune system to the pharmaceutical, research now focuses on the development of completely inert therapeutic pharmaceuticals. The human immune system has evolved an elaborate and highly efficient system for distinguishing between what is 'self' and what is 'foreign'. In addition, there is a complicated and sophisticated system of receptors and matching ligands for communication supplemented by a variety of effector mechanisms to neutralise the threat. The use of molecular engineering now makes it possible to create constructions consisting of these molecules for specific therapeutic purposes.

Aims

The cost of developing new drugs is very high, mainly because the majority of candidate drugs is eliminated during the process. The Fraunhofer internal program IMHOTEP strives to develop a modular system that allows for the specific construction and early elimination of unsuitable therapeutics before entering the clinical phases. This saves both time and money. In addition, this will strengthen the position of the Fraunhofer Life Sciences Group in the pharmaceutical field. To demonstrate this principle, the expertise of the Fraunhofer IME and Fraunhofer ITEM (Institute for Toxicology and Experimental Medicine) combine to establish a set of protocols and design strategies to improve an immunotherapeutic drug for the elimination of activated macrophages.

Approach

Starting with an established immunotoxin consisting of a humanised mouse antibody against CD64, a marker of activated macrophages, and the plant toxin Ricin-A, a non immunogenic human immunotoxin will be developed and tested on activated macrophages in a hCD64 transgenic mouse model in pulmonary disease and local cutaneous inflammation. In addition, the constructs developed will be tested on patient material. This is done through genetic engineering of both the antibody part as well as the selecting and grafting of candidate human toxins through a custom designed functional linker.

Results

First we reduced the antibody fragment to its bare necessities and linked it to the standard toxin ETA', producing a monovalent H22(scFv)-ETA' and bivalent (H22(scFv))₂-ETA' variety. The increased valency strongly increased the efficacy in killing CD64 expressing cells *in vitro* (Fig. 1). This was confirmed in the hCD64 transgenic mice with induced inflammatory cutaneous model (Fig. 2). At the same time, the toxin moiety was redesigned using the human enzyme Angiogenin. Unlike ETA', Angiogenin lacks functions for directing the toxin to its target, the cytosol, after internalisation. Therefore, we designed a functional linker to provide the construct with this function. The data show a strong improvement in efficacy of the adapted construct (Fig. 3).

Figure 3:
Efficacy of H22-Angiogenin constructs expressed as amount of toxin to kill 50% of the target cells. The construct without targeting function is the least effective, while optimising this motif can further increase efficacy.

Conclusions

The data thus far show that the modular design concept is successful in developing improved therapeutics. The parallel adaptation of the drug will be further employed to improve the final construct which will be tested on the hCD64 transgenic animals in different disease models, as well as on patient material.

Contact/Ansprechpartner

Dr. Theo Thepen
Tel: +49 241 6085-11131
theo.thepen@ime.fraunhofer.de

Prof. Dr. Dr. Stefan Barth
Tel: +49 241 6085-11060
stefan.barth@ime.fraunhofer.de

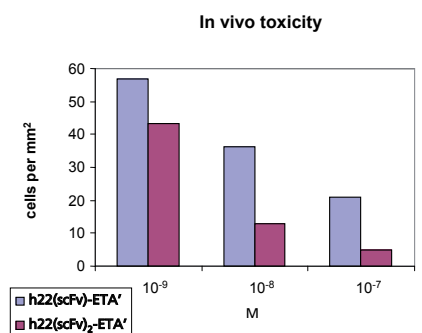
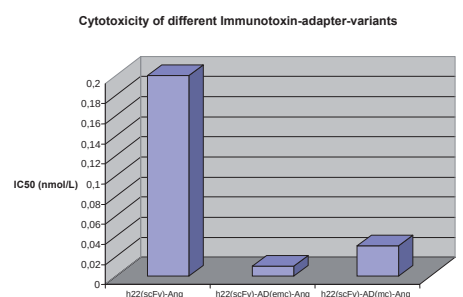


Figure 2:
In vivo toxicity of the mono-valent (h22(scFv)-ETA'), and bi-valent, h22(scFv)₂-ETA' in the chronic cutaneous inflammation model in hCD64 transgenic mice. The bi-valency considerably attributes to the efficacy of the construct.



MoFaCS – Molekulares Farming in geschlossenen Systemen



Figure 1:
Automatic cultivation of tobacco growing in
hydroponic culture

Hintergrund

Zur Herstellung rekombinanter pharmazeutischer Proteine stellen Pflanzen gegenüber pro- und eukaryotischen Systemen ein attraktives Produktionssystem dar. Neben einer korrekten Prozessierung rekombinanter Glykoproteine können in pflanzlichen Systemen Kontaminationen durch bakterielle Endotoxine, Humanpathogene und onkogene DNA ausgeschlossen werden. Obwohl der kostengünstige Feldanbau intakter Pflanzen eine unbegrenzte Maßstabsvergrößerung bietet, wirken sich die Abhängigkeit von abiotischen Faktoren, die Gefahr einer Auskreuzung transgenen Materials sowie mögliche Kontaminationen durch Pestizide oder Exkrete nachteilig auf die Produkt- und Produktionssicherheit aus. Der Einsatz geschlossener und kontrollierbarer Produktionssysteme, wie sie bereits für pro- bzw. eukaryotische Systeme existieren, wird daher auch zur sicheren Produktion rekombinanter Proteine in intakten Pflanzen angestrebt.

Ziele

Im Rahmen des Projektes soll eine automatisierte Produktionsplattform zur Herstellung rekombinanter Proteine

in Pflanzen entwickelt werden. Die Kultivierung transgener Pflanzen soll dabei auf einem geschlossenen und hydroponischen Anzuchtssystem basieren. Dieses System soll bezüglich idealer Wachstumsparameter sowie der Ausbeute rekombinanter Proteine beispielhaft für die Modellpflanze Tabak und die Produktion eines rekombinanten Antikörpers optimiert werden.

Projektbeschreibung

Mit Hilfe eines vollautomatisierten Containersystems, das bereits bei der Produktion diverser Salatsorten zum Einsatz kommt, wird ein hydroponisches Anzuchtssystem für Antikörperproduzierende Tabakpflanzen entwickelt (Fig. 1). Bei dieser Technik wird das organische Substrat Erde durch ein Flüssigmedium ersetzt. Durch das Containersystem wird ein geschlossenes und kontrollierbares Umfeld gewährleistet, während eine hydroponische Kultivierung die permanente Kontrolle und Optimierung einzelner Medienkomponenten ermöglicht. Anhand modernster nicht-invasiver Methoden wird der Einfluss verschiedener abiotischer Faktoren sowie Medienzusammensetzungen analysiert. Neben der Identifizierung optimaler Wachstumsparameter erfolgt eine Analyse der Antikörperausbeute und -funktionalität mittels etablierter immunologischer Methoden. Die molekularbiologischen und pflanzenphysiologischen Erkenntnisse dienen der Etablierung eines ökonomischen Produktionssystems.

Ergebnisse

Das für Salatkulturen entwickelte Containersystem konnte durch technische Modifikationen der Anzuchtkonstruktion an Tabakpflanzen angepasst wer-

den. Durch Voruntersuchungen zum Wachstumsverhalten von Tabak unter Verwendung verschiedener Standardflüssigmedien wurde das verdünnte Hoagland-Medium als geeignet identifiziert. Es wurde für die Kultivierung in Hydroponik eingesetzt und hinsichtlich der Optimierung einzelner Medienkomponenten untersucht. Erste Ergebnisse zeigen, dass durch die erhöhte Zugabe des Makroelementes Stickstoff die Produktion der Biomasse gesteigert wurde. Eine vergleichende Untersuchung der Antikörperakkumulation zwischen Tabakpflanzen in Hydroponik und Pflanzen, die in Erde angezogen wurden, ergab in immunologischen Analysen bereits ohne Produktionsoptimierung vergleichbare Werte.

Fazit

Bisherige Untersuchungen zeigten, dass ein hydroponisches Anzuchtssystem für intakte Tabakpflanzen zur Produktion rekombinanter Proteine erfolgreich eingesetzt werden kann. Die Ermittlung der optimalen Stickstoffkonzentration verdeutlicht das große Optimierungspotenzial des Systems hinsichtlich einzelner Medienkomponenten sowie auch abiotischer Faktoren. Die große Flexibilität bezüglich der kontrollierbaren Parameter ermöglicht sowohl die Produktion weiterer rekombinanter Proteine als auch die Kultivierung alternativer Pflanzenspezies. Eine ideale Synergie molekularbiologischer und pflanzenphysiologischer Ergebnisse stellt eine Notwendigkeit zur Entwicklung eines attraktiven und ökonomischen Kultivierungssystems dar, um eine konkurrenzfähige pflanzenbasierter Produktionsplattform zu etablieren.

Das Projekt wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung, FKZ 0313738, gefördert.

MoFaCS – Molecular Farming in Closed Systems

Background

In contrast to conventional pro- and eukaryotic systems plants represent an attractive production system for recombinant pharmaceutical proteins. The correct processing of recombinant glycoproteins as well as the total absence of bacterial endotoxins, human pathogens and oncogenic DNA are general advantages of plant systems. Although field cultivation of plants is cost-effective and allows for unlimited increase in scale, variations in temperature, humidity and soil quality, potential contaminations by pesticides as well as the risk of out-crossing have to be considered with respect to product and production safety. For this reason, a contained and controlled production environment as already in existence for pro- and eukaryotic systems should be established for the safe production of recombinant proteins in intact plants.

Aims

The development of an automated platform for the production of recombinant proteins in plants is the focus of the project. The cultivation of transgenic plants will be based on closed hydroponic container systems. Using tobacco as a model plant, the system will be optimized with regard to optimal growth conditions and recombinant protein yield and quality.

Approach

A fully automated container system as used in the production of various lettuce species will be modified to enable the hydroponic cultivation of antibody producing transgenic tobacco plants. In hydroponic cultures soil as organic sub-

strate is replaced by liquid medium. While the container system provides a fully contained and adjustable environment, the hydroponic setup also permits full control and fine tuning of all given media components. The effects of different abiotic factors and media composition on the growth rate and productivity of the plants will be analyzed by state of the art non-invasive technologies. Besides the identification of optimal growth and cultivation parameters for the production of a recombinant antibody in the tobacco model plants the data obtained will be valuable for the development of a cost effective contained production system for recombinant proteins in intact plants.

Results

The construction of the container system was adapted for the hydroponic cultivation of tobacco plants. In a first screening the influence of different standard liquid media on the growth rate of tobacco plants was analysed. Diluted Hoagland-Medium was identified as optimal. The addition of nitrogen to the medium resulted in a significant increase of the biomass. Plants from hydroponic culture were compared to conventional greenhouse plants with regard to antibody accumulation and product quality, and no difference was observed in specific productivity.

Conclusions

The results obtained in this project show that a hydroponic container system can be successfully used for the cultivation of transgenic tobacco plants producing a recombinant antibody. The observed effects of nitrogen concentra-

tion on the biomass production indicate the great potential of further media optimization as well as an improved fine tuning of abiotic factors under such controlled conditions. Effects of trace elements, complex media compounds or customized ingredients on the productivity and/or the quality of the recombinant proteins can only be studied in such environments. The high flexibility of the system with regard to the variability of all important parameters allows for efficient adaption of the platform to a wide range of host plants.

Contact/Ansprechpartner

Dr. Stefan Schillberg
Tel: +49 241 6085-11055
stefan.schillberg@ime.fraunhofer.de

Dipl.-Ing. Alexander Boes
Tel: +49 241 6085-12440
alexander.boes@ime.fraunhofer.de

Cooperation Partner

Prof. Dr. Ulrich Schurr, Dr. Frank Gilmer
FZ Jülich, ICG-III: Phytosphäre



Figure 2:
Tobacco plants growing under controlled conditions on synthetic medium produce higher levels of the recombinant protein



Figure 1:
Fedbatch-pro® fermentation device
(DASGIP AG, Jülich)

Hintergrund

In den Anfangsphasen industrieller Prozessentwicklung wird eine Vielzahl von Parametern analysiert, die die Qualität und die Ausbeute des Produkts beeinflussen. Die hohe Komplexität biologischer Prozesse und Wechselwirkung von Parametern erfordern eine Vielzahl von Experimenten in der Upstream Prozessentwicklung, um den Einfluss von Faktoren wie Stammauswahl, pH, Temperatur und Medienzusammensetzung einzugrenzen.

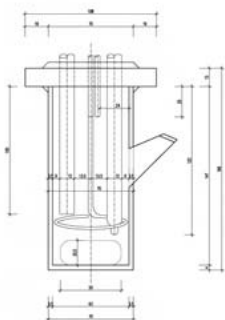


Figure 2:
Modified stirrer-pro® reaction vessel

Die 16-fach Fermentationsanlage fedbatch-pro® (DASGIP AG, Jülich, Fig. 1) ist dafür ausgelegt, 16 individuell kontrollierte Fermentationen parallel durchzuführen. Die stirrer-pro® Kultivierungsbehälter (Fig. 2) haben ein ähnliches Design wie Rührkesselreaktoren

und erlauben eine Datengewinnung unter authentischen Fermentationsbedingungen. Nach Erfahrung des IME sind Ergebnisse, die in der fedbatch-pro®-Anlage erzielt werden, in den 5-L Maßstab übertragbar.

Projektziel

Am Fraunhofer IME wird die 16-fach parallele Fermentationsanlage fedbatch-pro® hauptsächlich eingesetzt, um für Industriepartner innerhalb von einer bis zwei Wochen Fermentationsbedingungen für deren Produktionsstämme zu identifizieren oder eine Vorauswahl an Expressionsstämmen zu screenen.

Vorgehensweise

Das typische Vorgehen am IME besteht darin, eine möglichst hohe Anzahl prozessrelevanter Parameter unter Beibehaltung einer statistischen Aussagekraft zu testen (Tab. 1). Zu diesem Zweck kommen in erster Linie vollständige faktorielle Versuchspläne zum Einsatz, die aus drei Parametern bei zwei Stufen unter Einbeziehung von Doppelansätzen bestanden. Auf diese Weise konnten die Signifikanz von Effekten einzelner Parameter und Parameterwechselwirkungen (Fig. 3) bestimmt werden.

Ergebnisse

In einem Beispiel, das die Kapazität dieses Systems demonstriert, wurden Fermentationsbedingungen innerhalb einer Woche analysiert und die Wechselwirkung von drei Faktoren bestimmt. Bei Anwendung des Fed-batch Betriebes konnte ein rekombinanter

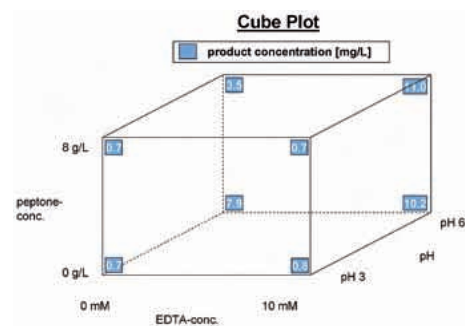


Figure 3:
Cube plot, 3-factor 2-level full factorial
experimental design

Hansenula polymorpha-Stamm bis zu einer Zelltrockenmasse von 49 g/L kultiviert werden.

Die Konzentration des sekretierten rekombinanten Proteins (ein Hormon zum therapeutischen Einsatz im Menschen) erzielte einen Wert von 11 mg/L unter der Verwendung der Parameter pH 6,0, 10 mM EDTA und ohne Zugabe von Pepton. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass der Effekt des pH-Wertes die höchste Signifikanz aufwies (Fig. 4) und dass zwischen einzelnen Faktoren Wechselwirkungen bestanden. Für dieses Beispiel bedeutet das, dass die Parameter pH-Wert und EDTA-Konzentration in Folgeversuchen gemeinsam betrachtet werden müssen.

Fazit

Die statistische Versuchsplanung stellt eine Methode dar, mit deren Hilfe detaillierte Einblicke in die Prozesscharakteristik möglich sind. Unter Einsatz der genannten Anlage können komplexe Versuchspläne in kurzer Zeit durchgeführt und somit die Kosten für die Prozessentwicklung reduziert werden.

Die hier beispielhaft gezeigten Untersuchungen wurden im Rahmen eines Projekts mit einem industriellen Partner als Auftragsforschung durchgeführt.

Background

In the early stages of development of any industrial process, the many parameters affecting the quality and yield of the product are analysed. In upstream process development, the high complexity of biological processes and the interdependency of parameters require a large number of experiments to narrow the range of basic factors, such as strain selection, pH, temperature and media composition. The 16-fold fermentation device fedbatch-pro® (DASGIP AG, Jülich, Fig. 1) is designed to carry out 16 individually controlled fermentations simultaneously. The stirrer-pro® reaction vessels have a similar design to conventional stirred tank reactors (Fig. 2) and permit data acquisition under authentic fermentation conditions. At the IME it has been shown that the data obtained in the fedbatch-pro® device can be validated in 5-L bioreactors.

Project Aim

At the Fraunhofer IME, the 16-fold parallel fermentation device fedbatch-pro® has been used mainly to identify crucial fermentation conditions for the production strains of our industrial partners within one or two weeks.

Approach

The parameters normally addressed are strain selection, media screening, pH and temperature screening and process strategy development. Our approach is to test a number of parameters and maintain statistical significance at the same time (Table 1). For this reason we generally use a full factorial experimental setup consisting of 3 parameters at

2 levels including duplicates. In this way it is possible to determine the significance of effects of single parameters and parameter interactions (Fig. 3).

Results

In an example illustrating the capacity of the system, the basic fermentation conditions were analysed within one week and the interactions of three parameters were determined. By using a fed-batch strategy the recombinant *Hansenula polymorpha* strain was grown to a dry cell weight of up to 49 g/L.

The concentration of the secreted recombinant protein reached a level of up to 11 mg/L using the parameters pH 6.0, 10 mM EDTA and no additional peptone. Furthermore it was shown that the effect of the pH-value had the highest statistical significance and interactions between parameters were identified (Fig. 4). This means that the parameters pH-value and EDTA-concentration have to be considered together for further process optimization.

Conclusions

The statistical design of experiments is an effective tool in obtaining rapid and detailed insight into process characteristics, thus reducing the costs and time required for process development.

Contact/Ansprechpartner

Dr. Stephan Hellwig
Tel: +49 241 6085-11240
stephan.hellwig@ime.fraunhofer.de

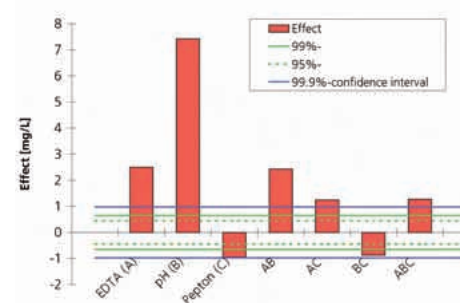


Figure 4:
Effect plot with confidence intervals

Table 1: Statistical results evaluation. The effect, specified here as mg/mL is the result of a mathematical transformation of the product concentration. If it exceeds the calculated significance levels, the effect can be characterized as significant or highly significant – and distinguished from mere artefacts.

Syst. No.	EDTA A	pH B	Pep- tone C	AB	AC	BC	ABC	Single values [mg/L]	Mean-value ($\bar{y}_i$)	Variance (s_i^2)
1	–	–	–	+	+	+	–	0.70	0.70	0.000
2	+	–	–	–	–	+	+	0.90	0.70	0.020
3	–	+	–	–	+	–	+	7.40	8.30	0.405
4	+	+	–	+	–	–	–	10.1	10.40	0.045
5	–	–	+	+	–	–	+	0.70	0.60	0.005
6	+	–	+	–	+	–	–	0.70	0.70	0.000
7	–	+	+	–	–	+	–	2.90	4.10	0.720
8	+	+	+	+	+	+	+	11.0	10.90	0.005
Σ	10.00	29.70	–3.80	9.70	5.00	–3.50	5.10			1.200
Effect	2.50	7.43	–0.95	2.43	1.25	–0.88	1.28		$s^2 =$	0.150
Significance	high	high	–	high	high	–	high			

Klassische Stammverbesserung von *Clostridium diolis* für die Produktion von Propandiol

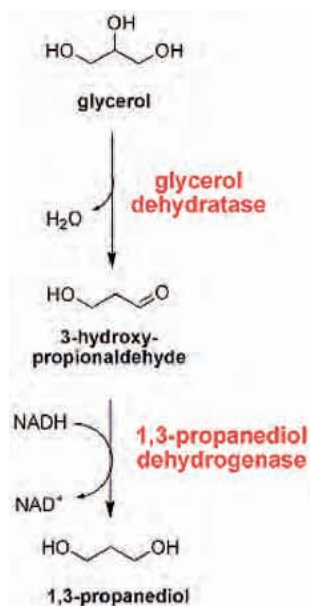


Figure 1:
Conversion of glycerol to 1,3-propanediol

Hintergrund

Bedingt durch die Verknappung fossiler Brennstoffe, insbesondere des Erdöls, rücken heute alternative, regenerative Brennstoffe zunehmend in den Fokus. Vor allem die Verwendung von pflanzlichen Ölen in Form von Biodiesel stellt heute schon einen erheblichen Beitrag zur Substitution fossiler Ressourcen dar. Bei der Herstellung von Biodiesel fallen jedoch große Mengen an Glycerin als Abfallprodukt an, für welches bisher keine adäquate Verwendung besteht. Neben der Substitution des Erdöls in der energetischen Verwendung findet heute auch in der petrochemischen Industrie eine Neuausrichtung hin zu erneuerbaren Rohstoffen statt. Auch hier stehen pflanzliche Öle, neben den Kohlenhydraten, im besonderen Interesse. Glycerin als elementarer Bestandteil jedes pflanzlichen Öls wird somit zukünftig eine bedeutende Rolle als Rohstoff für vormals petrochemische Produkte zukommen. In den USA wurden bereits erste technische Prozesse für die Verwendung von Glycerin für die Produktion

von 1,3-Propanediol etabliert. Propandiol wird heute vor allem in Kombination mit der Terephthalsäure für die Synthese von Polymeren, wie den CorterraPTT® (Shell) und Sorona® (DuPont) verwendet, die heute einen breiten Einsatz in der Bekleidungsindustrie finden.

Ziel

Ziel des Vorhabens ist es, mittels bioorganischer Methoden Glycerin in höherwertige Grundstoffe der chemischen Industrie zu überführen. Das Projekt verfolgt momentan den Ansatz der biotransformatorischen Umsetzung vom Glycerin zu 1,3-Propanediol (Fig. 1). Verschiedene Mikroorganismen besitzen die Fähigkeit der Umsetzung von Glycerin zu Propandiol. Die besten Syntheseleistungen wurden für Vertreter der Familie der Clostridien gezeigt. Jedoch ist deren Verwendung in technischen Verfahren bisher nicht möglich, zum einen bedingt durch die noch zu geringe Akkumulation von Propandiol, zum anderen bedingt durch zu geringe Toleranz gegenüber dem zu verwendenden Rohglycerin aus Biodieselanlagen und der Akkumulation inhibierender Nebenprodukte. Mittels klassischer Stammverbesserungsverfahren und moderner molekularbiologischer Ansätze soll im Vorhaben ein Clostridien-Stamm für die effiziente technische Produktion von Propandiol aus Abfällen von Biodieselanlagen erstellt werden.

Ergebnisse

Durch klassische Stammverbesserung konnten, ausgehend vom gut Propanediol produzierenden Wildtyp *C. diolis*, durch Mutagenese und anschließende Selektion Stämme mit verbesserten Eigenschaften in Hinblick auf die Verwendung von Rohglycerin aus Biodieselanlagen und verbesserter Toleranz gegenüber dem gewünschten

Produkt Propandiol erhalten werden. Mittels zufälliger Mutagenese und leistungsfähigem GC/MS-basiertem Hochdurchsatz Screening wurden mittlerweile tausende *C. diolis*-Varianten auf verbesserte Umsetzung von Glycerin zu Propandiol untersucht (Fig. 2). Die Charakteristiken der isolierten verbesserten *C. diolis* Varianten werden nun durch Genom-Shuffling der einzelnen Organismen miteinander in mögliche industriell nutzbare Produktionsstämme zusammengeführt.

Ausblick

Basierend auf den isolierten *C. diolis*-Varianten, die aus der klassischen Stammverbesserung erhalten wurden, werden nun Untersuchungen auf Veränderung der Genexpression relevanter Gene der Propandiolproduktion und des Primärmetabolismus unternommen. Zudem soll durch Untersuchungen des *C. diolis*-Stoffwechsels mittels LC/MS/MS-Aufschluss über mögliche metabolische Flaschenhälse erzielt werden, welche dann durch die gezielte Modifikation oder Einführung enzymatischer Schritte zu einer weiteren Verbesserung der Propandiolproduktion führen. Neben der Umsetzung von 1,3-Propanediol zu Glycerin erscheinen heute weitere Produkte, wie z. B. 3-Hydroxypropionsäure oder das 1,2-Propanediol als weitere mögliche Produkte interessant. Insbesondere stellt jedoch die 3-Hydroxypropionsäure ein äußerst aussichtsreiches Produkt dar, da sie heute nur sehr aufwendig durch konventionelle chemische Verfahren zugänglich ist.

Die Studie war Teil des MAVO- (Markt-orientierte Strategische Vorlaufforschung) Projekts der Fraunhofer-Gesellschaft zur „Entwicklung einer Technologieplattform für die integrierte Herstellung von biobasierten chemischen Produkten durch biotechnologische Verfahren“.

Classical Strain Improvement of *Clostridium diolis* for the Production of Propanediol

Background

Due to the scarcity of fossil fuels, in particular of crude oil, increasing attention is being focused on renewable resources as potential alternatives. In particular, the use of biodiesel, derived from vegetable oil, already provides a significant contribution to the substitution of fossil fuels. The production of biodiesel, however, results in huge amounts of glycerol as by-product for which no adequate use currently exists. Besides the substitution of crude oil as a source of energy the petrochemical industry is currently changing its policy towards renewable resources. Here too, vegetable oils and carbohydrates are of particular interest. Glycerol, as an elementary constituent of any vegetable oil, will therefore play a prominent role as a raw material for products previously based on petrochemical products. The first technical processes for the use of glycerol for the production of 1,3-propanediol have already been established in the United States. Today, propanediol is used in combination with terephthalic acid for the synthesis of polymers, such as Corterra-PTT® (Shell) and Sorona® (DuPont), which are widely employed in the textile industry.

Aims

The project focuses on the development of bioorganic methods for the conversion of glycerol into higher-value raw materials for the chemical industry. Of particular interest in the project is the biotransformation of glycerol to 1,3-propanediol (Fig. 1). Several organisms possess the ability to convert glycerol into propanediol, with the best conversion reported for microorganisms belonging to the family of Clostridia. However, the use of these micro-

organisms for the technical conversion is still hampered by low accumulation of propanediol and the limited tolerance to raw glycerol and metabolic by-products with inhibitory action. Using a classical strain-improvement process and modern molecular biological approaches in the current project, the aim is to produce a Clostridia strain for the efficient commercial production of propanediol.

Results

On the basis of the good propanediol producer *C. diolis* a classical strain improvement approach was followed. Using chemical mutagenesis and selection protocols, strains with improved characteristics were isolated. These variants showed improved tolerance towards glycerol, derived from biodiesel production plants, and improved tolerance towards the desired product propanediol. Using a high-throughput GC/MS based screening approach several thousand randomly mutagenized *C. diolis* variants have already been screened for high propanediol production (Fig. 2). The improved characteristics of the isolated *C. diolis* variants are now combined to form a potential strain for industrial application using a genome shuffling approach.

Outlook

Based on the isolated *C. diolis* variants, obtained by classical strain improvement, a more detailed examination of the isolated strains will be carried out. Using DNA macro-arrays the expression of genes relevant to propanediol production and of *C. diolis* primary metabolism will be examined. In addition to

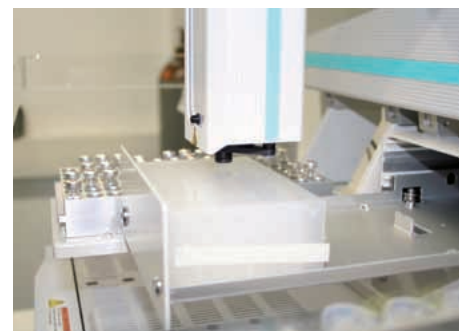


Figure 2:
GC/MS based HT-screening for efficient propanediol producers

the transcriptomics analysis, LC/MS/MS examinations of the variant *C. diolis* metabolomes will deliver additional information on the changes occurring in the metabolism of the superior variants. The information obtained will then in turn be employed for further modifications of the *C. diolis* strains using molecular biological approaches. Besides propanediol, it is also possible to convert glycerol into other products as 3-hydroxypropionic acid and 1,2-propanediol. In particular, 3-hydroxypropanediol represents a promising product, since it is currently accessible only by using very complex conventional chemical processes.

Contact/Ansprechpartner

Dr. Stefan Jennewein
Tel: +49 241 6085-12121
stefan.jennewein@ime.fraunhofer.de

Photoabbau von TNT in Oberflächengewässern – eine Möglichkeit zur Sanierung?

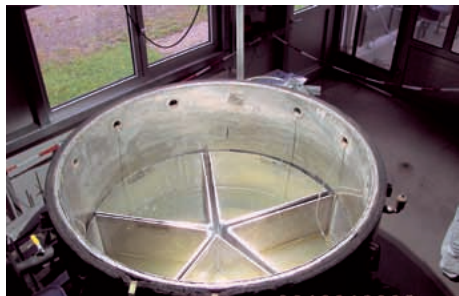


Figure 1:
Simulation system with five segments each
containing a water sediment system treated with
¹⁴C-labelled explosives

Hintergrund

Derzeit werden allein in Deutschland etwa 3000 Flächen vermutet, die aus der ehemaligen Rüstungsproduktion mit Explosivstoffen, vorwiegend TNT und verwandten Stoffen, belastet sind. Durch Niederschlag und Sickerwasser werden permanent sprengstofftypische Verbindungen (STV) aus dem Boden in andere Kompartimente verlagert. Bislang stehen die in Boden und Grundwasser ablaufenden Prozesse zum Verbleib der Stoffe im Fokus. Oberflächengewässer wurden bisher nur am Rande in die Untersuchungen auf kontaminierten Standorten einbezogen. Dabei gibt es Hinweise, dass in Oberflächengewässern dem Photoabbau von TNT eine Schlüsselrolle zur natürlichen Schadstoffminderung und Detoxifizierung zukommen kann. Unter der Voraussetzung, dass durch die Phototransformation von TNT in Oberflächengewässern keine unerwünschten Abbauprodukte in Wasser oder Sediment akkumulieren, könnte dieser Prozess im Rahmen einer Sanierungsplanung als effektives und gleichzeitig kostengünstiges Tool genutzt werden.

Ziele

Im Rahmen des BMBF-Forschungsvorhabens KORA wurden in Oberflächen-

gewässern nahe einer Rüstungsalblast jahreszeitlich schwankende Konzentrationen an TNT und weiteren STV gemessen. Der Verlauf widersprach dabei dem theoretisch zu Erwartenden. Als Ursache wurde ein Abbau der eingetragenen STV durch das Sonnenlicht ermittelt. Allerdings konnten keine Abbauprodukte identifiziert werden, so dass eine Beurteilung hinsichtlich einer Entgiftung nicht möglich war. Hier setzt das Projekt an, in dem durch Einsatz von ¹⁴C-markiertem TNT und weiteren ausgewählten STV-Vertretern eine qualitative und quantitative Aussage zum Photoabbau von STV in Oberflächengewässern erarbeitet wird.

Projektbeschreibung

Grundlage des Vorhabens stellen die aus der Pflanzenschutzmittel-Zulassung bekannten standardisierten Photolysestudien dar, die hier zur Ermittlung von Grunddaten zur Abbaukinetik und zur Prozessaufklärung genutzt wurden. Zusätzlich wurde eine Simulation in Wasser/Sedimentsystemen im Technikummaßstab durchgeführt, um die Übertragbarkeit der Standardtests auf realitätsnahe Bedingungen zu prüfen und eine Massenbilanz erstellen zu können.

Ergebnisse

Die Standardtests belegen den sehr raschen Abbau von TNT unter Bestrahlung mit simuliertem Sonnenlicht. Die ermittelten Halbwertszeiten betragen für drei der vier getesteten STV nur wenige Stunden. Lediglich die an der Seitenkette oxidierte Form des Dinitrotoluol, die entsprechende Dinitrobenzoesäure, erweist sich als deutlich photolysestabiler. Dabei spielt der pH-Wert eine unerwartet starke Rolle; in sauren

Wässern ist insbesondere beim TNT eine erhebliche Verlangsamung der Abbaugeschwindigkeit zu beobachten. In Kooperation mit Dr. Steinbach von der Universität Marburg konnten mit hochauflösender MS und NMR-Technik die Strukturen der Hauptabbauprodukte aufgeklärt werden. Im Simulationssystem wurden die Ergebnisse aus den Standardtests grundsätzlich bestätigt. Auch hier erfolgte der photolytische Abbau unter simuliertem Sonnenlicht innerhalb weniger Stunden und auch hier war die Dinitrobenzoesäure erheblich stabiler. Es werden zudem die gleichen Transformationsprodukte gefunden. Gleichzeitig fand eine Verlagerung der eingesetzten Radioaktivität an die Sedimentmatrix statt und blieb dort als nicht extrahierbarer Rückstand. Dieser Mechanismus ist in Böden als entscheidender detoxifizierender Schritt bereits bekannt, und nach einer Versuchsdauer von einem Monat ist mehr als die Hälfte des eingesetzten TNT irreversibel an die Sedimentmatrix gebunden. Allerdings scheinen die Eigenschaften der eingesetzten Sedimente einen sehr großen Einfluss auf das Ausmaß der Festlegung zu haben.

Fazit

Durch Übertragung bekannter Untersuchungsverfahren in ein neues Forschungsfeld wurde das Potenzial des Photoabbaus als natürlicher Schadstoffminderungsprozess gezeigt. Ein Einsatz des Prozesses bei der Sanierung moderat belasteter Wässer von Rüstungsalblasten erscheint möglich.

Das Vorhaben wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF, im Rahmen des Projekts KORA finanziert.

Photodegradation of TNT in Surface Waters – a Possible Approach for Remediation?



Figure 2:
Standard irradiation laboratory system for
determining photolysis of pesticides in aqueous
solution

Background

At present, there are about 3000 sites in Germany with suspected munitions contamination. Leachate from the contaminated soil may cause transfer of explosive substances to ground and surface water. To date, only soil and groundwater have been examined during research on the fate of explosives. Surface waters are of lesser interest, although there are indications that photolytical degradation of explosives in surface water may play a key role with regard to natural attenuation processes and detoxification. Provided that the phototransformation of TNT does not cause generation of even more hazardous transformation products and their accumulation in water or sediment, this may become a cost-effective tool in planning the cleansing of sites contaminated with explosives.

Aims

As part of the "KORA" research project funded by the Federal Ministry for Education and Research, ponds located close to a former munitions dump were analysed for dissolved explosives. The concentration of selected explosives was found to be subject to seasonal variation. Surprisingly, the fluctuations observed were contradictory to the predicted trend. One reason was found to

be the degradation of contaminants by sunlight. However, no breakdown products were found with the result that an assessment of detoxification was not possible. This was the starting point for the present investigation. ^{14}C -radio-labelled TNT and explosive-related compounds were used to obtain a quantitative assessment of the photodegradation of these compounds in sunlight.

Approach

The use of well-known standardized laboratory test systems developed to investigate the photolytic degradation of agrochemicals permitted determination of basic kinetic parameters and clarification of the photolytic processes of selected explosives. In addition, photolysis was investigated using a more realistic approach with natural sediment/water systems in a simulation device. The test arrangement made it possible to obtain a mass balance on the radioactivity applied. Results were also used to check the transferability of data originating from the laboratory system to more realistic systems.

Results

Standardized laboratory tests confirmed the rapid disappearance of TNT exposed to simulated sunlight. For three of the four substances tested, the half lives were only a few hours. Dinitrobenzoic acid proved to be much more resistant to aqueous photolysis. However, the abiotic aqueous photolysis process was found to be considerably faster than the biotic degradation of the selected compounds in soils. The pH of the solution was identified as a crucial factor. Under acidic conditions, the photolysis rate for TNT decreased significantly. In cooperation with Dr.

Steinbach of Marburg University, the structure of breakdown products was determined by means of high resolution LC-MS and NMR techniques. Results from the simulation system showed good correlation with the laboratory tests. Similar degradation rates were determined for each compound tested. It was even possible to confirm the increased stability of the dinitrobenzoic acid. This also applies for the structure of transformation products. As an additional result, a shift of radioactivity to the sediment was observed, where it remains as an irreversibly bound residue. Within a period of 30 days, up to 78% of the explosives initially applied were bound by the sediment matrix. This is an interesting finding with regard to the fate of explosives in soils, where the formation of bound residues was found to be the major detoxification step. However, results also showed that sediment properties may influence these processes significantly.

Conclusions

The application of well-known standardized test methods in combination with a novel simulation approach has been shown to be successful in explaining the main mechanisms involved in the aqueous photolysis of explosives. The effectiveness of aqueous photolysis as a tool for use in the remediation of TNT-contaminated surface waters was demonstrated.

Contact/Ansprechpartner

Dr. Dieter Hennecke
Tel: +49 2972 302-209
dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de

Dr. Werner Kördel
Tel: +49 2972 302-217
werner.koerdel@ime.fraunhofer.de

ESCAPE: Berechnung von Bodenkonzentrationen unter Berücksichtigung verschiedener Abbaukinetiken wie von FOCUS empfohlen

Hintergrund

Im Rahmen der Zulassung von Pflanzenschutzmitteln müssen für alle Wirkstoffe und seine Hauptmetabolite zeitabhängige Konzentrationen im Boden berechnet werden. Die so berechneten Konzentrationen sind die Basis für die anschließende Risikoabschätzung dieser Substanzen im Boden. Traditionell wurden diese Simulationen auf der Basis einer Reaktionskinetik erster Ordnung durchgeführt. Allerdings wurden im aktuellen FOCUS-Abschlussbericht „Guidance Document on Estimating Persistence and Degradation Kinetics from Environmental Fate Studies on Pesticides in EU Registration“ (Document Reference Sanco/10058/2005 v. 2.0) weitere Abbaukinetiken (wie HS: *hockey stick*, DFOP: *double first order in parallel* oder FOMC: *first order multi compartment*) empfohlen, weil sie das Verhalten dieser Stoffe besser beschreiben können, als die traditionell verwendete Methode (SFO: *single first order*).

Ziel

Ziel dieses Projekts war es, eine neue Software zu entwickeln, die zur Berechnung von Bodenkonzentrationen unter Berücksichtigung der empfohlenen Kinetiken geeignet ist.

Ergebnisse

Im Rahmen des Projekts wurde das Computerprogramm ESCAPE (Estimation of Soil Concentrations After Pesticide Applications) erstellt, das Bodenkonzentrationen für einen Wirkstoff und zwei Metabolite berechnen kann. Dabei berechnet ESCAPE stets Initialkonzentrationen sowie zeitabhängige und zeitlich gemittelte Konzentrationen.

Falls erforderlich, kann ESCAPE auch Plateaukonzentrationen (Hintergrundkonzentrationen nach vielen Jahren mit Pflanzenschutzmittelanwendungen) ermitteln. Da die Bodenszenarien in den verschiedenen EU-Mitgliedsländern unterschiedlich definiert sind, kann der Anwender Bodentiefen oder -dichten entsprechend einstellen. In Fig. 1 ist das unterschiedliche Verhalten eines Wirkstoffs in vier verschiedenen Böden, jeweils mit einer eigenen Abbaukinetik, dargestellt. Table 1 zeigt die Werte einiger konkreter Endpunkte zu dieser Abbildung. Da eine einmalige Anwendung simuliert wurde, werden zwar gleiche Maximalkonzentrationen in allen Böden berechnet (1.333 mg/kg), jedoch wird deutlich, dass die zeitlich gemittelten Konzentrationen (TWA) über einen Tag und 42 Tage stark von der jeweiligen Kinetik im Boden abhängen. Dies liegt daran, dass der Abbau bei einigen Böden im Laufe der Zeit stark nachlässt (siehe Fig. 1). Noch deutlicher werden die Unterschiede, wenn auch Abbauprodukte gebildet werden: Selbst wenn man annimmt, dass der Metabolit in allen Böden völlig gleich abgebaut wird (Beispiel: Abbau nach 1. Ordnung, Halbwertszeit: 40 d), werden zu unterschiedlichen Zeiten sehr unterschiedliche Maxima im Boden berechnet (kleinstes Maximum: 0.0916 mg/kg, größtes Maximum: 0.5091 mg/kg, siehe Fig. 2 und Table 1).

Fazit

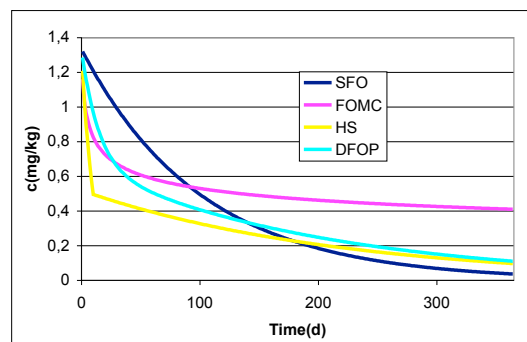
Das neue Computerprogramm ESCAPE ist in der Lage, Pflanzenschutzmittelkonzentrationen in Böden in einer benutzerfreundlichen Weise zu berechnen, selbst wenn komplizierte Anwendungsmuster oder Abbauschemata berücksichtigt werden müssen. Es konnte gezeigt werden, dass die Berücksichtigung fortgeschrittener Abbaukinetiken wie HS oder DFOP anstelle des traditionellen SFO Verfahrens die resultierenden zeitlich gemittelten Konzentrationen für den Wirkstoff, aber noch stärker für Abbauprodukte, maßgeblich beeinflussen. Da ESCAPE alle erforderlichen Eigenschaften aufweist, die für die Berechnung von Bodenkonzentrationen im regulativen Hintergrund notwendig sind, ist geplant, das Programm 2008 offiziell im Rahmen der deutschen Pflanzenschutzmittelzulassung einzusetzen.

Die Entwicklung von ESCAPE wurde vom Umweltbundesamt unterstützt. Kopien des Berichts (englisch) und das Programm sind beim Autor erhältlich.

Ansprechpartner/Contact

Dr. Michael Klein
Tel: +49 2972 302-317
michael.klein@ime.fraunhofer.de

Figure 1:
Soil concentrations of a pesticide simulated by ESCAPE



ESCAPE: Calculation of PECsoil Considering Different Degradation Kinetics as Suggested by FOCUS

Background

For the registration of pesticides, time dependent concentrations in soil have to be calculated for active ingredients and their main metabolites. The calculated concentrations form the basis for the risk assessment of these substances in the soil. Traditionally these estimations were carried out taking first order degradation kinetics into account. However, in the final report of the FOCUS working group "Guidance Document on Estimating Persistence and Degradation Kinetics from Environmental Fate Studies on Pesticides in EU Registration" (EC Document Reference Sanco/10058/2005 version 2.0) which was published recently, additional degradation kinetics such as HS: *hockey stick*, DFOP: *double first order in parallel*, or FOMC: *first order multi compartment* were proposed which are often more suitable for describing the fate of pesticides in soil than the traditional methodology based on single first order degradation (SFO: *Single First Order*).

Aims

The objective of the project was to develop new software suitable for calculating soil concentrations based on all recommended kinetic models.

Results

During the project, the new software ESCAPE (Estimation of Soil Concentrations After Pesticide Applications) was developed. It is able to calculate the fate of the parent compound and up to two metabolites.

ESCAPE always calculates initial, time-related and time weighted average concentrations (TWA) in the soil. If necessary, ESCAPE also estimates so called plateau concentrations (background concentrations after many years of pesticide application).

As the soil environment is defined differently in the different EU-member states, the user can specify soil depths or densities according to his specific needs.

Fig. 1 (ESCAPE screen dump) shows the different behaviour of a pesticide in four different soil studies, each characterized by its own special degradation kinetics. Table 1 shows some results for simulated soil concentrations. Whereas for a single application the maximum concentration in soil (1.333 mg/kg) does not depend on the kinetic model, the TWA (e.g. > 1 d and 42 d) are strongly influenced by the different kinetics in the soils. This is caused by a decrease in the rate of degradation in some of the soils (see Fig. 1). The differences become even more pronounced if additional metabolites are

formed. Even if the metabolite degradation model is assumed to be the same in all four soil studies (in this example: first order kinetics, constant half life 40 days) the maximum concentrations and their days of occurrence are very different (minimum: 0.0916 mg/kg, maximum: 0.5091 mg/kg, see Fig. 2 and Table 1).

Conclusions

The new computer program ESCAPE is able to calculate pesticide concentrations in soils in a user friendly way, even where complicated application patterns or metabolism schemes have to be considered.

It was demonstrated that considering advanced degradation kinetics such as HS or DFOP instead of using the traditional SFO approach, significantly influences the time-weighted average concentrations for parent compounds and, even more strongly, for their degradation compounds.

As ESCAPE includes all the features needed for the adequate calculation of pesticide concentrations in the regulatory context, it is planned to establish the software officially in German authorities in the year 2008.

Copies of the report and the program are available from the author.

Table 1: Soil concentrations for active compound and metabolite

Compound	Kinetics**	PEC(max)*	TWA(1 d)*	TWA (42 d)*
Pesticide	SFO	1.333	1.3268	1.0908
Pesticide	FOMC	1.333	1.2470	0.7650
Pesticide	HS	1.333	1.2705	0.5525
Pesticide	DFOP	1.333	1.3094	0.8185
Metabolite	SFO	0.2915	0.2915	0.2879
Metabolite	FOMC	0.3796	0.3796	0.3524
Metabolite	HS	0.6123	0.6079	0.4830
Metabolite	DFOP	0.3944	0.3944	0.3731

* concentrations in mg/kg

** of the parent compound

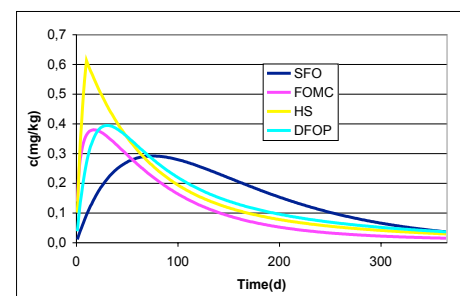


Figure 2:
Simulated soil concentrations for the metabolite

Sind die spezifischen Ergebnisse aus Biokonzentrations-tests mit Metallen auf die Anwesenheit von Nanopartikeln zurückzuführen?

Hintergrund

Bioakkumulationsstudien mit Metallverbindungen ergeben häufig Biokonzentrationsfaktoren (Verhältnis aus der Konzentration im Gesamtfisch zur Konzentration im Wasser = BCF), die von der Expositionskonzentration abhängen. Dies widerspricht der Theorie der Biokonzentration, die von einer konzentrationsabhängigen Aufnahme und Elimination ausgeht und deshalb die Konzentrationsunabhängigkeit des BCF fordert. Organische Stoffe werden manchmal mit steigender Konzentration im Wasser stärker angereichert, was auf die Begrenzung des metabolischen Umsatzpotenzials zurückgeführt werden kann; für Metalle wird häufig ein höherer BCF bei niedrigerer Konzentration im Umgebungswasser bestimmt. Diese abweichende Charakteristik von Biokonzentrations-tests mit Metallverbindungen wird häufig als Folge von Prozessen der organismischen Metallregulation interpretiert, die bei niedrigen Umgebungskonzentrationen aktiv die Konzentration essenzieller Elemente erhöhen und bei hohen Umgebungskonzentrationen erniedrigen. Nicht essenzielle Elemente können korreguliert werden. Ergebnisse aus zwei Biokonzentrationsstudien mit schwerlöslichen Metallsalzen ließen eine andere Interpretation

zu, nach der nicht gelöste Substanz für die Ergebnisse verantwortlich ist und somit keine Biokonzentration im oben genannten Sinne vorliegt.

Projektbeschreibung

Mit zwei schwerlöslichen Metallverbindungen aus derselben chemischen Hauptgruppe wurden GLP-Studien nach OECD 305 durchgeführt. In Vorversuchen wurden die Bedingungen ermittelt, unter denen die höchstmögliche Konzentration gelöster Substanz (operational definiert als Konzentration in 0.45 µm gefilterten Wasserproben) im Durchfluss erreicht wurde. Die Stammlösung wurde unter sauren Bedingungen angesetzt und zum Testmedium (aktivkohlegefiltertes Leitungswasser) dosiert, so dass in den Testgefäßen mit Fischen ein pH-Wert um 7 erreicht wurde. Die Testlösung war klar. In der zweiten Studie wurden überzählige Fische nach erfolgter Aufnahme in Magen-Darm-Trakt, äußere Gewebe (Haut, Kiemen und Kopf) und innere Gewebe aufgeteilt, um die spezifische Aufnahme in diese Gewebegruppen zu untersuchen. Außerdem wurde die Adsorption des Metalls an Fischfutter unter Versuchsbedingungen simuliert.

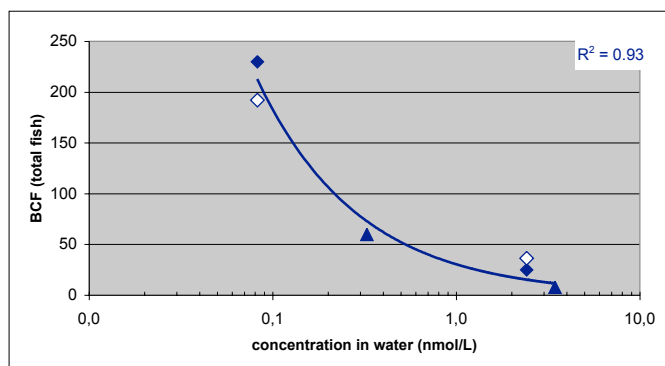
Ergebnisse

In beiden Tests ergaben sich charakteristische Abhängigkeiten des BCF von der Umgebungskonzentration (Fig. 1). Die getrennte Untersuchung der einzelnen Gewebegruppen zeigte, dass die Akkumulation im Ganzfisch weder auf Adsorption der Metalle an äußere Gewebe noch auf eine Biokonzentration im Fisch über die Kiemen zurückzuführen war (Fig. 2). Die einzige Gewebegruppe mit einer konzentrationsabhängigen Aufnahme war der Magen-Darm-Trakt. Aus diesem, der als Teil des äußeren Fischgewebes betrachtet werden kann, kam es nicht zu einer signifikanten Aufnahme in das innere Fischgewebe. Die gemessene Adsorption des Metalls an das Futter kann in der niedrigen und hohen Testkonzentration nur 10 % bzw. 2 % der Metallkonzentration im Darm erklären.

Fazit

Der einzig bedeutsame Aufnahmeweg für die untersuchten schwerlöslichen Metallverbindungen scheint die orale Aufnahme mit Adsorption an Zellwänden und Schleim im Darm zu sein, was auf Partikelaufnahme hindeutet. Dies können entweder Futterpartikel mit adsorbiertem Metall sein oder Nanopartikel, die mit dem Wasser aufgenommen wurden: die 0.45 µm-Filtration ist nicht in der Lage, zwischen gelöster und nanopartikulärer Fraktion zu unterscheiden. Die hohe Anreicherung im Darm kann nicht durch die Anwesenheit von Futterresten erklärt werden, sondern mit der konzentrationsabhängigen Assoziation des Metalls mit Oberflächenstrukturen im Darm, die wahrscheinlich auf mit dem Wasser aufgenommene Nanopartikel zurückzuführen ist. Diese scheinen nicht bioverfügbar zu sein.

Figure 1: Concentration dependency of the BCF. Data of independent tests with two metal compounds (1: triangles, 2: diamonds; open diamonds: Total fish data of dissected (additional) fish)



Are Nanoparticles Responsible for the Specific Results of Metal Bioconcentration Tests?

Background

Metal bioconcentration tests tend to result in bioconcentration factors (concentration of a chemical in fish divided by its concentration in water = BCF) that depend on the exposure concentration. This is not in line with the bioconcentration theory, which assumes that uptake and depuration are dependent on the concentration in water and consequently that the BCF is independent of exposure. Whereas organic chemicals are sometimes increasingly accumulated with increasing concentration due to limited metabolic potential, in the case of metals a higher BCF is often determined at lower concentrations. The deviating results of bioconcentration tests with metal compounds are sometimes interpreted as consequence of metal regulation processes actively enhancing the internal concentration of essential metals at low ambient water concentrations and reducing it at high ambient concentrations. Non-essential metals may be co-regulated.

Objective

Results of bioconcentration tests with two poorly soluble metal compounds indicate an alternative interpretation. The aim of a joint re-evaluation was to demonstrate evidence that ingestion of non-dissolved material was responsible for the findings.

Approach

Independent GLP studies were performed with two poorly soluble metal salts of the same element group according to OECD 305. In pre-tests the conditions for achieving the highest dissolved metal concentrations possible (opera-

tionally defined as concentration in 0.45 μm membrane filtered water samples) were determined. The stock solutions were prepared under acid conditions and dosed to the purified drinking water, resulting in a pH of around 7 in the test chambers stocked with fish. The test solution was clear. At the end of the uptake phase of the second test, surplus fish were dissected to establish the specific accumulation in the intestines, the outer parts (skin, gills and head) and the inner tissue. Furthermore, a feed adsorption test was carried out at the two test concentrations to investigate the metal accumulation in feed.

Results

Both tests resulted in characteristic dependencies of the BCF (Fig. 1). When separating the inner tissues, the intestinal tract and the outer parts, it became obvious that the accumulation in the fish as a whole was due neither to adsorption of the metals by outer parts nor to bioconcentration via the gills in the inner fish (Fig. 2). The only parts showing bioaccumulation dependent on the exposure concentration were the intestines. There is obviously no significant transfer from the guts, which can be regarded as external part of the fish, into the inner fish tissue. Adsorption to feed was demonstrated, but only explains 10 % of the metal

concentration in the guts at the low and 2 % at the high treatment.

Conclusion

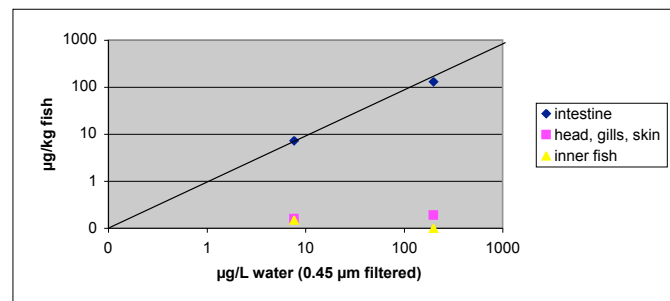
For the investigated poorly soluble metal compounds adsorption to cell membranes and mucus via ingestion seems to be the only significant uptake route, being most relevant for particles. This may be either food particles with adsorbed metal or metal nanoparticles ingested with the water, as the 0.45 μm filtration is not able to differentiate between dissolved and nanoparticle fractions. The "BCF" for the total fish (Fig. 1), which in fact is not due to bioconcentration, cannot be explained by the presence of feed residues, but with concentration-dependent association of the metal with intestinal surface layers, most probably caused by drinking water with nanoparticles. These do not seem to be bioavailable.

The studies were conducted for industrial firms.

Contact/Ansprechpartner

Dr. Christoph Schäfers
Tel: +49 2972 302-270
christoph.schaefers@ime.fraunhofer.de

Figure 2:
Accumulation of a poorly soluble metal in different fish tissues



Untersuchungen zum Übergang von PFT aus belasteten Böden in die Pflanze



Figure 1:
Lysimeter field

Hintergrund

Auf Ackerflächen im Hochsauerland wurden PFT-haltige Abfallgemische ausgebracht, die teilweise zu erheblichen PFT-Belastungen führten. Entsprechend der hohen Mobilität von PFOS (Perfluoroktansulfonsäure) und insbesondere PFOA (Perfluoroktansäure) in Böden wurden erhöhte PFT-Werte in den beaufschlagten Böden, aber auch in angrenzenden Gewässern einschließlich der Flüsse Möhne und Ruhr gemessen. Die Gewässerbelastung stammt überwiegend aus einer hoch belasteten Fläche die zurzeit saniert wird. Neben dieser Fläche gibt es schwächer belastete Flächen, die auch zur Gewässerbelastung beitragen. Nicht untersucht wurde bisher die Frage, ob ein Transfer vom Boden in die Pflanze stattfindet.

Ziele

Für persistente Substanzen mit Tensideigenschaften und hoher Verfügbarkeit in Böden liegen keine validen Vergleichsstudien vor, so dass Analogieschlüsse nicht möglich sind. Durch die hohe Verfügbarkeit der Stoffe in Böden kann jedoch eine Aufnahme in Pflanzen nicht ausgeschlossen werden. Daher wurden Untersuchungen zur Aufnahme von PFT aus belasteten Böden durchgeführt. Die Klärung der Frage einer mög-

lichen Pflanzenaufnahme ist auch deshalb von Bedeutung, da von ihr die weitere landwirtschaftliche Nutzung mäßig belasteter Flächen abhängt.

Projektbeschreibung

Für den Anbauversuch wurden in einer Freilandanlage (Fig. 1) installierte Großgefäße mit einer Fläche von 1 m² und einer Tiefe von 70 cm (Fig. 2) verwendet, da diese für den Anbau von Mais und Kartoffel groß genug sind und sich gleichzeitig ein naturnahes Boden-Wurzelverhältnis einstellen kann. Im Versuch wurden eine hoch (ca. 5000 mg PFT/kg Boden) und eine mäßig PFT-belastete Variante (ca. 500 µg PFT/kg Boden) sowie ein unbelasteter Boden als Kontrolle mit vier wichtigen Kulturpflanzen (Mais, Sommerweizen, Gerste und Weidelgras) getestet.

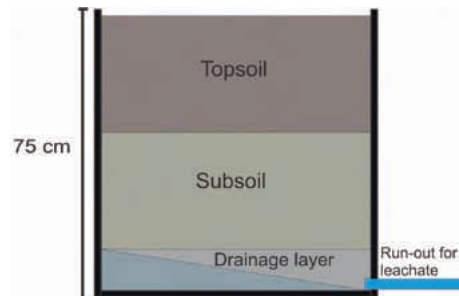


Figure 2:
Schematic structure of a lysimeter

Ergebnisse

Der PFT-Gehalt im Boden wurde zum Saatzeitpunkt und zum Erntetermin bestimmt. Neben den beiden Hauptvertretern Perfluoroktansäure und Perfluoroktansulfonsäure wurden zum Saatzeitpunkt auch die Konzentrationen weiterer Verbindungen aus der Gruppe der PFT untersucht. Die Werte waren jedoch gering und trugen weniger als 1 % zur gesamten PFT-Belastung bei. Während die Konzentrationen für PFOA keine Unterschiede zwi-

schen den beiden Probenahmetermen zur Saat und zur Ernte zeigen, ist bei den beiden belasteten Varianten für PFOS eine Abnahme festzustellen, die allerdings nur für die mäßig belastete Variante signifikant ist.

Die Aufnahme in die Pflanzen ist von der Pflanze und den Kontaminanten abhängig. Während Kartoffeln durchgehend die geringste Aufnahme zeigen, werden bei Weidelgras sehr starke Anreicherungen um das 25 bzw. 430-fache für PFOA und PFOS in der hochbelasteten Variante beobachtet (Table 1). Auch bei Silomais und im Weizenkorn traten Anreicherungen bis zum Faktor 200 auf. Die Transferfaktoren sind meist gering, nur bei Weidelgras wird für PFOA in der hoch kontaminierten Variante ein Transferfaktor von nahezu 1 erreicht.

Fazit

Folgende Schlussfolgerungen ergeben sich aus den Untersuchungen:

- Auf hoch belasteten Flächen sollte auf den Anbau von Nahrungs- und Futterpflanzen verzichtet werden oder eine Bodensanierung erfolgen. Auch wenn noch keine abschließende Bewertung möglich ist, sollten diese stark erhöhten Spitzenbelastungen nicht als Lebens- bzw. Futtermittel in Verkehr gebracht werden, um einen hohen PFT-Eintrag in die Nahrungskette zu unterbinden.
- Für schwach belastete Flächen sollte eine Kontrolle des Pflanzenaufwuchses durch Lebensmittel- und Futtermittelüberwachung erfolgen, und es sollten Empfehlungen zur Auswahl der anzubauenden Pflanzen und zur schmutzarmen Beerntung an die Landwirtschaft gegeben werden.

Die Untersuchungen wurden vom Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes NRW finanziert.

Transfer of PFT from Contaminated Soils to Plants

Background

Organic waste contaminated with PFT was deployed on arable land in the Hochsauerland, an upland region in Western Germany. This caused locally high PFT contamination. As a result of the high mobility of PFOA (perfluorooctanoic acid) and PFOS (perfluorooctansulfonic acid) in soils, increased PFT concentrations were observed not only in soils, but also in neighbouring water-bodies including the rivers Möhne and Ruhr. The contamination of water-bodies stems predominately from one highly contaminated site which is currently being remediated. Further to this site, other weakly contaminated sites contribute to the contamination of water-bodies. So far, no studies have been carried out to examine the transfer of PFT from soil to plants.

Objective

No valid comparative studies are available for persistent substances with ten-side characteristics and high availability in soils. This means that a conclusion by analogy is not possible. The incorporation of these substances into plants cannot be ruled out due to the high mobility of PFT in soils. Therefore, studies were conducted on the transfer of PFT from contaminated soils. Knowledge on the potential uptake of PFT from plants is of special importance with regard to the agricultural use of weakly contaminated sites.

Approach

For the field trial, large scale outdoor lysimeters in a test field (Fig. 1) were used, because the lysimeters with an area of 1.0 m² and a depth of 70 cm (Fig. 2) were large enough for the cultivation of maize and potatoes, and for

the establishment of a natural soil-root relationship. A highly contaminated and a weakly contaminated soil (about 5000 and 500 µg PFT/kg soil) as well as an uncontaminated control were tested with four plants: maize, summer wheat, potatoes and ryegrass.

Results

The concentration of PFT in the soil was measured at sowing and harvest times. Besides the two main components, perfluoro-octanoic acid and perfluoro-octansulfonic acid at time of sowing, the concentration of other PFT components was determined. The concentrations were less and contributed less than 1 % to the PFT contamination. As the concentration of PFOA in the contaminated variants did not change between the two sampling dates, a decrease of PFOS was observed, but it was significant only in the weakly contaminated variant. The uptake into the plant depends on the type of plant and the contaminant. Potatoes always show the lowest uptake. In ryegrass, the concentration increased up to 25 and 430 times for PFOA and PFOS, respectively, compared to the uncontaminated control (Table 1). In maize and wheat grain an accumula-

tion up to 200 times was also observed. The transfer factors are low. Only ryegrass has a transfer factor close to 1 in the highly contaminated variant.

Conclusions

The studies allow the following conclusions:

- Highly contaminated areas should not be cultivated with food and feed plants, or soil remediation measures should be taken. Even though a definite assessment cannot be made to date, strongly increased maximum loads should not reach the market as foodstuff or feeding stuffs to prevent a high PFT intake into the food chain.
- On areas with weak PFT loads nutritive plants should be monitored through food and feed control. Moreover, recommendations should be provided for agricultural production with respect to the selection of cultivated crops and to avoid highly polluted field products.

Contact/Ansprechpartner

Karlheinz Weinfurter
Tel: +49 2972 302-310
karlheinz.weinfurter@ime.fraunhofer.de

Table 1: PFOA and PFOS concentrations in plant material (µg/kg dry matter for maize, ryegrass and wheat grain; fresh weight for potatoes) and calculated transfer factors

	PFOA		PFOS	
	Concentration	Transfer factor	Concentration	Transfer factor
Wheat grain (u)	0,49	0,021	0,10	0,004
Wheat grain (mc)	1,12	0,014	0,31	0,001
Wheat grain (hc)	42,92	0,147	4,30	0,001
Maize (u)	0,47	0,021	0,53	0,022
Maize (mc)	1,56	0,020	14,41	0,031
Maize (hc)	6,36	0,022	93,89	0,028
Ryegrass, 2 nd harvest (u)	9,51	0,417	1,02	0,043
Ryegrass, 2 nd harvest (mc)	37,04	0,480	26,41	0,057
Ryegrass, 2 nd harvest (hc)	254,46	0,872	435,24	0,130
Potatoes, peeled (u)	0,60	0,026	0,16	0,007
Potatoes, peeled (mc)	0,70	0,009	0,13	0,000
Potatoes, peeled (hc)	3,03	0,010	1,22	0,000

u = uncontaminated; mc = moderately contaminated; hc = highly contaminated

Europaweites Monitoring eines bromierten Flammenschutzmittels in Fischen, Schwebstoffen und Vogeleiern



Figure 1:
Bream (*Abramis brama*)

Hintergrund

Hexabromcyclododecan (HBCD) ist ein Flammenschutzmittel, das hauptsächlich in extrudiertem oder expandiertem Polystyrolschaumstoff zur Verwendung in der Gebäudeisolierung eingesetzt wird. Handelsprodukte von HBCD bestehen hauptsächlich aus drei Diastereomeren, α , β und γ ; das Hauptdiastereomer ist γ -HBCD. HBCD ist wenig wasserlöslich und hydrophob (log Kow 5,6). Neuere Studien belegen, dass HBCD in der Umwelt vollständig abbaubar ist. Biotransformation wird überwiegend unter anaeroben Bedingungen beobachtet. Daten aus der Literatur weisen für Sedimente und Biota (z. B. Fische) europäischer Fließgewässer unterschiedlich hohe HBCD-Konzentrationen auf, wobei besonders in Bereichen mit bekannten Punktquellen die Konzentrationen höher sind. Anders als im technischen Produkt wird in Biota hauptsächlich α -HBCD gefunden.

Ziele

Die wichtigste Zielsetzung des Projektes ist, Daten zur Verfügung zu stellen anhand derer der zeitliche Trend von HBCD-Konzentrationen in der europäischen Umwelt über einen Zeitraum von bis zu 10 Jahren verfolgt werden kann. Damit sollen die Auswirkungen und die Bedeutung von Emissionskontrollprogrammen, welche durch die Hersteller und Anwender eingeführt wurden, aufgezeigt werden.

Vorgehen

Unsere Monitoring-Strategie zielt auf Kompartimente ab, die aufgrund der Stoffeigenschaften und des Lebenszyklus der Produkte Senken für HBCD sind. Für die aquatische Umwelt wurden Fische und Schwebstoffe als Probenarten gewählt. Die Probenahmegebiete zeigt Table 1. Als zusätzliche biologische Proben werden Vogeleier benutzt, um eine mögliche Belastung terrestrischer Ökosysteme zu erfassen. Beginn der Vogeleier-Probenahme in Deutschland und Großbritannien ist 2008.

Fische werden als am besten geeignete Organismen für ein Monitoring von bioakkumulierenden Stoffen angesehen. Geeignete Spezies sollten auf einer höheren Trophiestufe im Nahrungsnetz stehen, relativ fettreich und sesshaft sein. Entsprechend dieser Kriterien wurden Brassen (*Abramis brama*) gewählt. Brassen suchen ihre Nahrung im Sediment, das als HBCD-Senke gilt. Brassen, die in vielen europäischen Flüssen vorkommen, werden häufig in Monitoring-Programmen eingesetzt, beispielsweise für die Umweltprobenbank des Bundes (UPB). In der Schelde (Table 1), die durch Salzwasser beeinflusst wird, konnten allerdings nicht ausreichend Brassen beprobt werden. Deshalb wurde eine andere Spezies mit ähnlichen Eigenschaften (Seezunge, *Solea solea*) gewählt. Für ein Monitoring von lipophilen Stoffen ist Muskelgewebe am besten geeignet.

Schwebstoffe können als äquivalent zum neu gebildeten Sediment angesehen werden. Die Beprobung erfolgt mit Schwebstofffallen aus Edelstahl, die an Bojen im Freiwasser oder als Durchflusssysteme in Messstationen installiert werden. Die Probenahme erfolgt alle drei Monate über ein Jahr. Angesichts der im Vergleich zu den Fischen vermutlich langsameren zeitlichen Änderung werden die Schwebstoffe nur jedes zweite Jahr beprobt.

Vogeleier sind fettreich und eignen sich damit für ein Monitoring von lipophilen Stoffen. Für das HBCD-Monitoring wurden Saatkrähen (*Corvus frugilegus*) gewählt, weil sie sesshaft sind und sich von Bodenorganismen und Pflanzen ernähren. Damit sind sie in engem Kontakt zum Boden, der möglicherweise ebenfalls eine HBCD-Senke ist. Die **HBCD-Analytik** erfolgt am Fraunhofer IME. Zur Quantifizierung wird ein LC/MS-MS eingesetzt, das die Trennung der verschiedenen in der Umwelt vorkommenden HBCD-Diastereomere erlaubt. Um die Analytik abzusichern, werden ^{13}C -markierte interne Standards von α -, β - und γ -HBCD benutzt.

Fazit

Das HBCD-Monitoring-Projekt wurde im Mai 2007 begonnen. Fischprobenahmen wurden im August und September durchgeführt, die Schwebstoff-Fallen wurden im November eingesetzt, nachdem die notwendigen Genehmigungen vorlagen. Die Analysenmethode für Fische wurde validiert, eine Akkreditierung gemäß DIN EN ISO/IEC 17025 wurde erteilt. Damit ist die Grundlage für ein langfristiges Monitoring von HBCD in der europäischen Umwelt gelegt.

Das „HBCD Monitoring Projekt“ wird von der 'Industry Working Group for HBCD', einer Sektion des European Chemical Industry Council (CEFIC), beauftragt und finanziert.

Kooperation/Cooperation

Prof. R. Klein, M. Quack, Institut für Biogeographie, Universität Trier: Fischbeprobung / fish sampling

M. Ricking, Arbeitsgruppe Hydrogeologie der FU Berlin: Schwebstoff-Probenahme/SPM sampling

Europe-wide Monitoring of a Brominated Flame Retardant in Fish, Suspended Particulate Matter and Bird Eggs

Background

Hexabromocyclododecane (HBCD) is a flame retardant used in building insulation composed of extruded or expanded polystyrene foam. Commercial products of HBCD consist mainly of three diastereomers, α , β and γ . The major diastereomer in products is γ -HBCD. HBCD is poorly water-soluble and hydrophobic (log Kow 5.6). Recent studies confirmed that HBCD is completely degradable in the environment. Biotransformation occurs predominantly under anaerobic conditions. Literature on HBCD in European freshwaters reports varying levels in sediments and biota (e.g. fish), whereas the levels are higher close to areas with known point sources. Unlike the technical product, in biota mainly α -HBCD is found.

Aims

The most important objective of the project is to provide data that allow to follow the temporal trend of HBCD concentrations in the European environment over a period of up to ten years and to reveal the impact and relevance of emission control programs implemented by manufacturers and users. The 'HBCD monitoring project' is sponsored by the 'Industry Working Group for HBCD', a sector group of the European Chemical Industry Council (CEFIC).

Approach

The elaborated monitoring strategy focuses on compartments expected to be sinks for HBCD due to its properties and regarding information on the life-cycle of the products. For the aquatic

environment fish and suspended particulate matter (SPM) were selected. The aquatic sampling sites are listed in Table 1. As additional biota specimens, bird eggs will be used to cover terrestrial ecosystems (sampling in Germany and the UK starting in 2008).

Fish is assumed to be the most appropriate organism for monitoring of bio-accumulating compounds. Appropriate species should represent a comparatively high level in the food chain, have a relatively high fat content, and be non-migrating. Following these criteria, bream (*Abramis brama*) has been selected. As a bottom feeder, bream is in contact with sediment which is assumed to be an HBCD sink. Bream is quite common in European rivers and widely used for monitoring purposes (e.g. for the German Environmental Specimen Bank, ESB). However, in the Scheldt area (Table 1) which is influenced by saltwater bream sampling did not provide sufficient individuals.

Therefore, another species with similar properties, sole, *Solea solea*, was chosen. For monitoring lipophilic compounds the muscle tissue is most appropriate. Fish samplings are conducted annually by members of the Institute of Biogeography of the University of Trier which is also responsible for biota sampling for the German ESB.

SPM can be assumed as an equivalent to newly formed sediment. It is sampled with stainless steel traps operated from buoys in the open water or as flow-through systems in measuring stations. Traps are sampled every three months over one year. Since temporal changes are expected to be slower as compared to fish, sampling will only be performed biennially. Responsible for sampling is the Hydrogeology Group of the Free University of Berlin.

The lipid-rich **bird eggs** are suitable for monitoring lipophilic compounds. For the HBCD monitoring project the sedentary rook (*Corvus frugilegus*) was chosen as monitoring organism

because it feeds on soil organisms and plants, thus being directly related to the soil as another possible HBCD sink. All **HBCD analyses** are performed at the Fraunhofer IME. For quantification, an LC/MS-MS is applied which allows the separation of the different HBCD diastereomers occurring in the environment. ^{13}C -labelled internal standards of α , β and γ -HBCD are applied for a most reliable quantification.

Outlook

The HBCD monitoring project was started in May 2007. Fish were sampled in August and September, and SPM traps were deployed in November after granting of the permissions. The analytical method for fish was validated, and an accreditation of the method under DIN EN ISO/ IEC 17025 was gained. This is the basis for the long-term monitoring of HBCD in the European environment.

Contact/Ansprechpartner

Dr. Heinz Rüdél
Tel: +49 2972 302-301
heinz.ruedel@ime.fraunhofer.de

Dr. Smadar Admon
Industry Working Group for Hexabromocyclododecane (HBCD)
Tel: +972 4 84 69 302
smadar@tami-imi.icl-ip.com

Table 1: Selected aquatic sampling sites for the HBCD monitoring program

Region	Country	Fresh water
Western Mediterranean	France	Rhone
Scandinavia	Sweden	Göta älv
Northwestern Europe	United Kingdom	Tees, Mersey
Central Europe	The Netherlands	Western Scheldt
Central Europe	Germany	Lake Belau

Teststrategie für endokrin wirksame Substanzen – indikative und populationsrelevante Endpunkte

Hintergrund

Bei der gesetzlichen Umweltrisikobewertung von Stoffen gibt es bislang keine Standardtestmethoden, die Störungen des sexual-endokrinen Systems von Fischen adäquat erfassen. Die Entwicklung geeigneter Testverfahren wird im OECD-Prüfrichtlinienprogramm angestrebt. Sexualendokrine Wirkungen sind für die Stoffbewertung insbesondere dann bedeutsam, wenn populationsrelevante Lebensleistungen betroffen sind (vor allem Sexualentwicklung und Reproduktion). In Einzelfällen haben Zulassungsbehörden schon länger Lebenszyklusstudien (Fish Full Life Cycle (FFLC) Tests) für die Stoffbewertung gefordert, etwa im Rahmen der Pflanzenschutzgesetzgebung. Unklar ist neben einem geeigneten Testprotokoll für FFLC-Tests nach wie vor, wie im Vorfeld ein Verdacht auf sexual-endokrine Wirkungen erhärtet werden kann und wann er zu einer definitiven Studie mit dem FFLC-Test führen sollte.

Ziele

Die Unsicherheit, mit der die Bewertung von FFLC-Tests derzeit behaftet ist, sollte durch eine systematische Sammlung und Auswertung von relevanten Daten aus vorliegenden Studien eingeschätzt werden. Die Identifizierung empfindlicher populationsrelevanter sowie indikativer Endpunkte sollte zur Entwicklung von Testmethoden und Prüfstrategien beitragen.

Projektbeschreibung

FFLC-Studien an Stoffen mit einem Verdachtspotenzial auf endokrine Wirkung wurden hinsichtlich der Aussagekraft der erhobenen Parameter für sexual-

endokrine Wirkungen überprüft. Ausgangspunkt der Untersuchung waren Studien des Fraunhofer IME mit Substanzen unterschiedlicher sexual-endokriner Wirkmechanismen wie direkte Hemmungen und Anregungen von Östrogen-(ER) oder Androgenrezeptoren (AR) sowie Hemmungen der Steroidsynthese-Enzyme (allgemein und Aromatase), die um relevante Studien aus der Literatur ergänzt wurden. Für die unterschiedlichen Wirkmechanismen wurde die Empfindlichkeit und Populationsrelevanz von Endpunkten verschiedener Fischarten verglichen. Des Weiteren wurden Messungen indikativer Endpunkte (Biomarker) aus Fish Screening-Assays (FSA) den Effektdaten von populationsrelevanten Endpunkten aus FFLC-Tests gegenübergestellt und bezüglich Empfindlichkeit und Vorhersagepotenzial bewertet.

Ergebnisse

Die empfindlichste Expositionsphase ist zumeist die Zeit der Sexualentwicklung. Für die Östrogenrezeptor-Interaktionen manifestiert sich eine sexual-endokrine Wirkung am deutlichsten in der Befruchtungsrate. Wachstum und Geschlechtsentwicklung reagieren ähn-

lich sensitiv, aber mit artspezifischen Unterschieden. Die relevanteste Wirkung von Aromatase-Hemmern ist die Verschiebung des Geschlechterverhältnisses. Für die bisher genannten Mechanismen ist die Vitellogeninkonzentration (VTG) im Blut ein empfindlicher Biomarker. Die Interaktionen mit dem Androgen-Rezeptor müssen nach agonistischer und antagonistischer Wirkweise unterschieden werden. Die Biomarker waren hier nicht immer aussagekräftig. Allerdings lassen sich die Aussagen nur für die Wirkmechanismen „Östrogenrezeptor-Anregung“ und „Aromatase-Hemmung“ auf eine ausreichend breite Datenlage stützen.

Fazit

Unterschiedliche sexual-endokrine Wirkmechanismen manifestieren sich in unterschiedlichen indikativen und populationsrelevanten Endpunkten. Ein definitiver Test sollte immer die Sexualentwicklung einschließen. Die indikativen Biomarker im FSA waren für alle untersuchten Wirkmechanismen mit Ausnahme der Androgenrezeptor-Aktivierung ausreichend empfindlich, um einen definitiven Test zu triggern.

Table 1: Effect matrix to compare sensitivities of biomarker responses in Fish Screening Assays with the most sensitive population relevant endpoints from Fish Full Life Cycle Tests

Mode of Action	Test Substance	Screening Assay			Life Cycle Test/ Two-generation Test		
		VTG	11-kT	Reproductive endpoint	VTG	11-kT	Population-relevant endpoint
ER-Agonist	strong Ethinylestradiol	+	–	Fertilization rate	+	n.d.	Fertilization rate
	Alkylphenole	+	–	–	+	n.d.	
	weak Bisphenol A	+	–	–	+	n.d.	
ER-Antagonist	Tamoxifen-Citrate	–	–	Egg number	+	–	Fertilization rate
AR-agonist	Trenbolone	–	0	Egg number	0	0	Sex ratio
AR-Antagonist	Flutamide	0	+	–	–	+	Egg number
Aromatase-inhibitor	Fadrozole	–	+	–	n.d.	n.d.	n.d.
	DMI-Fungicide	–	(–)	–	–	(–)	Sex ratio
Inhibition of steroid synthesis	3,4-DCA	–	–	–	n.d.	–*	Egg number
	Atrazine	–	–	–	–	n.d.	

ER = estrogen receptor; AR = androgen receptor; VTG = vitellogenin; 11-kT = 11-keto testosterone; n.d. = not determined; + = increase; – = decrease; 0 = no effect

Testing Strategy for Endocrine Disruption Compounds – Indicative and Population Relevant Endpoints

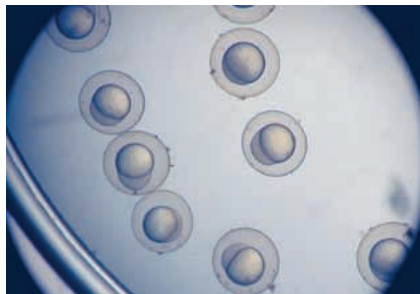


Figure 1:
Determination of fertilization rate by evaluation of early blastula stages on freshly fertilized egg

Background

For the purposes of environmental risk assessment, existing standard test methods are insufficient to detect disruptions in the sexual endocrine system of fish. The development of adequate test methods is an important goal of the OECD Test Guideline program. Sexual endocrine effects have to be taken into account, when assessing the potential hazards in substances, especially when these may affect factors relevant to population such as sexual development, or reproduction. In certain cases, regulative authorities already require Fish Full Life Cycle (FFLC) Tests to be considered in risk assessment, especially regarding pesticide registration. Besides an appropriate test protocol for FFLC tests, appropriate procedures for confirming suspicions of sexual endocrine effects and triggering definitive tests still have to be elaborated.

Objective

The scope of the study was to assess uncertainties in evaluating FFLC tests by systematic collection and evaluation of existing data from relevant studies. The identification of sensitive indicative and population-relevant endpoints should contribute to improving existing test methods and strategies.

Approach

In the first part of the study the emphasis was on the detection of population-relevant and indicative endpoints regarding different sexual endocrine modes of action (MoA). For practical reasons, sexual-endocrine effects were classified in interactions with the estrogen (ER) and androgen (AR) receptors (agonism and antagonism) and interactions with enzymes, such as aromatase involved in steroid synthesis. For evaluation, data from FFLC tests performed at the Fraunhofer IME and data from the literature were used. In the second part, results from Fish Screening Assays (FSA) regarding indicative endpoints (biomarkers) were compared to population-relevant FFLC endpoints concerning sensitivity. The predictive capability of biomarker responses from FSAs compared to the most sensitive endpoints from FFLC tests was assessed.

Results

An adequate database is available only for the MoAs estrogen receptor agonists and aromatase inhibitors. In most cases the most susceptible time window of exposure seemed to be the phase of sexual development. For interactions regarding the ER, a sexual endocrine effect is most apparent in the reproductive parameter fertilization rate, whereas growth and sexual development are of similar sensitivity, although with differing manifestation in different test species. The most important effect of Aromatase inhibitors is in altering the sex ratio. However, they also affect juvenile growth. The available FSA results showed corresponding sensitivity of VTG as indicative endpoint for all MoAs presented so far. Interactions with the androgen-

receptor should be divided into agonistic and antagonistic MoAs. For the AR antagonist the most sensitive population-relevant endpoint seems to be fecundity (expressed as spawned eggs per female), whereas for the agonists, this is sex ratio. For AR antagonists 11-keto testosterone (11-kT) was shown to be a biomarker of suitable sensitivity, whereas a safe biomarker for AR agonists still has to be identified.

Conclusion

Different sexual endocrine MoAs become manifest in different indicative and population relevant endpoints. A definitive test should always include exposure of the sexual development phase. Except for the AR interactions, the FSA, representing the first tier *in vivo* study, shows adequate sensitivity of the biomarker VTG for all MoA and is appropriate for triggering the definitive test used in risk assessment. For AR antagonists, the FSA may be added by the investigation of 11-kT titers.

Parts of the project were carried out for the German Federal Environment Agency and financially supported by the Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation and Nuclear Safety.

Contact/Ansprechpartner

Matthias Teigeler
Tel: +49 2972 302-163
matthias.teigeler@ime.fraunhofer.de

Dr. Christoph Schäfers
Tel: +49 2972 302-270
christoph.schaefer@ime.fraunhofer.de

Mikro hilft Meso – Besserer Nutzen von Ergebnissen aus Freiland-Mesokosmen durch fokussierte Mikrokosmenstudien

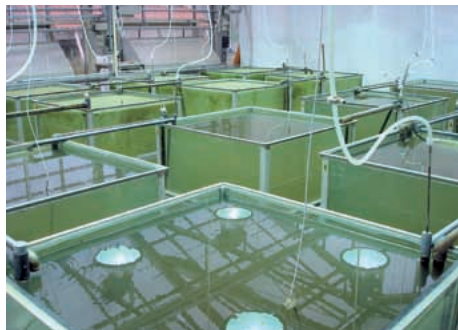


Figure 1:
Microcosms at the Fraunhofer IME

Hintergrund

Mesokosmosstudien bilden zurzeit die höchste experimentelle Stufe für die Bewertung möglicher Effekten von Pflanzenschutzmitteln auf Pflanzen und wirbellose Tiere in Gewässern (z. B. Algen und höhere Pflanzen, Zooplankton, Zoobenthos). Im Unterschied zur ersten Stufe der Risikobewertung, die auf Standardtests mit einzelnen Arten im Labor beruht, gibt es für solche „Higher-Tier-Tests“ jedoch keine verbindlichen Vorgaben, wie die Studien in der Risikobewertung verwendet werden sollen. So kann eine Schwellenkonzentration abgeleitet werden, bei der in der Mesokosmosstudie noch keine Effekte beobachtet wurden (NOEC = No Observed Effect Concentration), oder es können bestimmte Effekte als akzeptabel angesehen werden, so dass eine so genannte No Observed Ecologically Adverse Effect Concentrations (NOEAEC) in die Risikobewertung eingeht. Eine schnelle vollständige Wiedererholung einer Population nach einem zeitlich begrenzten Rückgang der Populationsdichte gilt in diesem Sinne als akzeptabel. Neben einer so abgeleiteten NOEC oder NOEAEC fließt in die endgültige Risikobewertung noch die Unsicherheit über die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Situation im Freiland ein.

Ziele

Für ein Pflanzenschutzmittel lag eine Freiland-Mesokosmosstudie vor, aus der für die Risikobewertung eine NOEAEC abgeleitet wurde, bei der die Rädertiere kurzzeitige Effekte mit schneller Wiedererholung und andere Organismengruppen noch keine Effekte gezeigt hatten. Eine gewisse Unsicherheit bestand darin, ob unter anderen Umweltbedingungen bei der abgeleiteten NOEAEC auch eine schnelle Wiedererholung zu erwarten ist.

Projektbeschreibung

Um diese Unsicherheit zu verringern, sollten Effekte auf und die Wiedererholung von Rädertieren und des Zooplanktons insgesamt unter anderen Bedingungen untersucht werden. Dazu wurden jeweils acht Mikrokosmen (Volumen 1 m³, Fig. 1) im Gewächshaus mit nährstoffarmem sandigen und nährstoffreichem schluffigen Sediment aus natürlichen Gewässern und kupferfreiem Leitungswasser befüllt. Die Besiedlung der Kosmen erfolgte durch das eingebrachte Sediment und Planktonproben aus den beiden Freilandgewässern. In jeweils vier Kosmen je Sedimentgruppe wurde die Testsubstanz appliziert (vier Sprühapplikationen in wöchentlichem Abstand mit einer Nominalkonzentration im Mikrokosmos, die der NOEAEC aus der Mesokosmosstudie entsprach). Die jeweils vier übrigen Kosmen dienten als unbehandelte Kontrollen. Die Entwicklung des Zooplanktons sowie physikochemischer Wasserparameter inklusive Partikelzahlen und Pigmentkonzentrationen wurden regelmäßig bis fünf Wochen nach der letzten Applikation erfasst.

Ergebnisse

Die unterschiedlichen Nährstoffgehalte der Sedimente führten zu deutlichen Unterschieden in den Wasserparametern (z. B. Phosphatgehalt, organischer Kohlenstoff) und damit auch im Algen- und Pflanzenwachstum und letztendlich im Zooplankton (Fig. 2). Fünf Rädertierarten wurden in den Mikrokosmen gefunden. Es konnten – wie auch für die anderen Zooplanktongruppen – nur an einzelnen Terminen signifikante Unterschiede zwischen Kontrollen und behandelten Mikrokosmen festgestellt werden. Signifikanzen über zumindest zwei Termine wurden nur für Abundanzzunahmen von drei Arten, darunter eine Rädertierart, gefunden. Bei Ende der Studie, fünf Wochen nach der letzten Applikation, gab es keine Hinweise auf mögliche Substanzeffekte mehr.

Fazit

Unter beiden getesteten Sediment- und Nährstoffbedingungen hatte die Testsubstanz keine langfristigen Effekte auf die Rädertiere und das Zooplankton allgemein. Die Studie stützt daher die Ergebnisse der Mesokosmosstudie. Der spezielle Ansatz in dieser Mikrokosmosstudie, gezielt Effekte und gegebenenfalls Wiedererholung für eine bestimmte Testsubstanzkonzentration unter zwei verschiedenen Bedingungen zu testen, erscheint daher vielversprechend zu sein, um bestehende Unsicherheiten nach Studien in Freilandmesokosmen zu adressieren.

Das Projekt wurde im Auftrag eines Pflanzenschutzmittelherstellers durchgeführt.

Micro Supports Meso – Improved Use of the Results from Outdoor Mesocosms by Focussed Microcosm Studies

Background

Mesocosm studies are used as the highest experimental tier in the assessment of effects of pesticides on aquatic plants and invertebrates (e.g. algae, macrophytes, zooplankton, zoobenthos). In contrast to standard risk assessment which is based on a few single species tests in the laboratory, no fixed guidelines are available on how to use these higher tier studies in the final risk assessment. For this reason, it is possible to use the highest concentration without any effects (No Observed Effect Concentration NOEC) or the highest concentration with acceptable effects (No Observed Ecologically Adverse Effect Concentration NOEAEC). Fast recovery after short-term effects is often used as the criterion for acceptability of an effect. In addition to the threshold concentration derived from the study, the remaining uncertainty on the extrapolation to the field situation is also considered in the risk assessment.

Aims

From an outdoor mesocosm study with a specific pesticide, a NOEAEC was derived based on the demonstrated recovery of rotifers and the absence of effect on other organisms. However, uncertainty remained on the extrapolation of this NOEAEC to different conditions and different communities in the field.

Approach

To reduce the remaining uncertainty, the effects on and recovery of rotifers and the zooplankton in general were analysed under different conditions. Two groups of eight microcosms (vol-

ume 1 m³) in a green-house were set up with oligotrophic or eutrophic sediment sampled in natural small lakes and copper-free tap water (Fig. 1). The microcosms were colonized from the sediments and from water samples taken in the two lakes. In both of the two sediment groups four microcosms served as untreated controls while the other four were treated four times at weekly intervals with the test item in such a way that the nominal concentration in the water corresponded to the NOEAEC derived from the mesocosm study. The development of the zooplankton and different water parameters including particle numbers and pigment content were monitored until five weeks after the last application.

Results

The nutrient levels of the sediments caused clear differences in water parameters (e.g. phosphate, organic carbon) and therefore in primary production and finally in the zooplankton (Fig 2). Five species of rotifers were found in the microcosm. Significant differences to the controls were found for the rotifers and the other zooplankton taxa only on isolated sampling dates. Consistent effects over at least two consecutive samplings were only found for the increase of three species. No indications on substance-related effects were found at the end of the study, five weeks after the last application.

Conclusions

For both nutrient levels tested, the test item had no long-term effects on rotifers and zooplankton in general. Thus, the study confirms results including the NOEAEC from the mesocosm study.

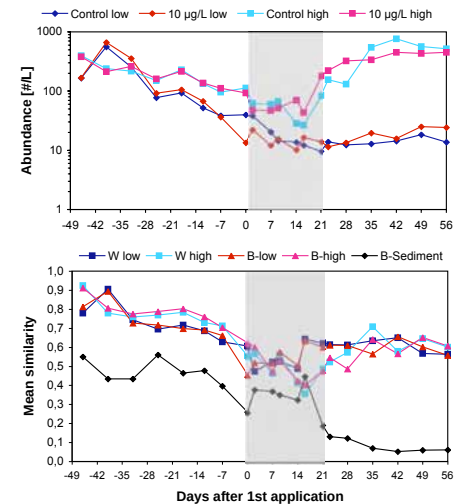


Figure 2:
Mean total zooplankton abundance (top) and mean similarities within (W) and between (B) treatment groups and between sediment groups. Low and high indicate the nutrient levels of the sediments. Grey shading indicates the application period.

The specific design of this microcosm study to test effects and recovery of a specific nominal concentration under two different environmental conditions is considered to be a promising approach to addressing uncertainties remaining after outdoor mesocosm studies.

The project was funded by plant protection industry.

Contact/Ansprechpartner

Dr. Udo Hommen
Tel: +49 2972 302-255
udo.hommen@ime.fraunhofer.de

Dr. Christoph Schäfers
Tel: +49 2972 302-270
christoph.schaefer@ime.fraunhofer.de

Die Gefahrstoffdatenbank der Fraunhofer-Gesellschaft



Hintergrund

Der Umgang mit gefährlichen Stoffen am Arbeitsplatz wird auf EU-Ebene durch die so genannte Agencierichtlinie (RL 98/24/EG), auf nationaler Ebene durch die Gefahrstoffverordnung geregelt. Einer der Grundsätze der beiden Regelwerke lautet: Prävention durch Information. Durch umfassende Information sollen die Arbeitnehmer über das Gefahrenpotenzial der von ihnen verwendeten Stoffe aufgeklärt und zu sicherheitsorientiertem Verhalten am Arbeitsplatz angehalten werden.

Die Fraunhofer-Gesellschaft unterhält zu diesem Zweck eine Datenbank, in der die in allen Instituten der Gesellschaft verwendeten Stoffe hinsichtlich ihres Gefahrenpotenzials dokumentiert sind. Die Datenbank ist für alle Fraunhofer-Mitarbeiter verfügbar. Ein wesentliches Informationselement sind dabei die Betriebsanweisungen mit Anleitungen für den sicheren Umgang mit Gefahrstoffen.

Die Erweiterung und Pflege des Datenbestandes ist Aufgabe der Projektgruppe „Gefahrstoffinformation“, die am Standort Schmallenberg des Fraunhofer IME angesiedelt ist. Dies geschieht mit Hilfe des Gefahrstoffverwaltungs- und Informationssystems GeVIS II.

Stand des Projekts

Mit dem Aufbau der Datenbank wurde im Jahr 1990 begonnen. Inzwischen sind mehr als 20 000 Stoffe und Zubereitungen (Stoffgemische) erfasst worden. Für jeden Stoff bzw. jedes Stoffgemisch können bis zu 260 Sachverhalte angezeigt werden. Im Mittelpunkt stehen dabei Daten zur Klassifikation der Gefahrstoffe (R- und S-Sätze, Gefahrensymbole, Wassergefährdungsklasse, Lagerklasse etc.) und Angaben zu sicherheitsrelevanten Stoffeigenschaften wie Siedepunkt, Flammpunkt, Explosionsgrenzen, Dampfdruck, Angaben zur Stabilität oder Reaktivität. Die Angaben zur Klassifikation sind für alle Stoffe bzw. Gemische abrufbar, die übrigen Angaben je nach Datenverfügbarkeit.

Durch die im Jahr 2004 novellierte Gefahrstoffverordnung hat die Expositionsabschätzung eine gesteigerte Bedeutung erfahren. Daher wurden

auch Daten zur Charakterisierung der Exposition aufgenommen, z. B. Arbeitsplatzgrenzwerte oder Angaben zur Hautresorption. Sie dienen als Grundlage für eine Risikoabschätzung bzw. Gefährdungsbeurteilung. Darüber hinaus sind für mehr als 5500 Stoffe und Stoffgemische stoffbezogene Betriebsanweisungen (BA) verfügbar. Ergänzt wird dieser Datenbestand durch Gruppen-Betriebsanweisungen für Gefahrstoffe mit gleichen/ähnlichen Eigenschaften. Alle BA werden nach Fraunhofer-einheitlichen Standards erstellt.

Ausblick

Als ein Aufgabenschwerpunkt für die Zukunft zeichnet sich die Einbindung von Sicherheitsdatenblättern (SDB) in das Gefahrstoffinformationssystem ab. Die SDB enthalten z. T. sehr detaillierte Daten und Informationen über Gefahrstoffe. Die SDB können daher das Informationsangebot der Datenbank weiter abrunden. Ziel ist, für jeden Stoff/jedes Stoffgemisch ein SDB verfügbar zu machen. Weitere Herausforderungen ergeben sich aus der Vereinheitlichung der weltweit unterschiedlichen Klassifikationssysteme im „Globally Harmonized System“ (GHS), das in der EU vermutlich im Jahr 2008 in Kraft treten wird. Hier zeichnet sich die Notwendigkeit ab, die Datenbank an die Vorgaben des GHS anzupassen. Im Vordergrund stehen hier weniger Anpassungen der Datenbankstruktur als vielmehr die Notwendigkeit, sämtliche Stoffe nach den neuen durch das GHS definierten Regeln zu klassifizieren.

Das Projekt wird durch die Fraunhofer-Gesellschaft unter Beteiligung der einzelnen Fraunhofer-Institute finanziert.

The Fraunhofer Database for Dangerous Substances

Background

Handling of dangerous chemical substances is regulated by the EC Guideline 98/24/EC and, at a national level, by the German Ordinance on Dangerous Substances (Gefahrstoffverordnung). One of the basic principles of the "Gefahrstoffverordnung" is: Prevention by information, i.e. employees must be informed about the hazards of the dangerous substances and how to handle them safely.

For this purpose, the Fraunhofer-Gesellschaft maintains a database on the substances used in its various institutes. Data on dangerous substances are provided as well as instructions for handling them ("Betriebsanweisungen; BA"). Database management takes place at the Fraunhofer IME in Schmallenberg using the software "GEVIS II".

Status

The database was established in 1990 and it now contains data and information on more than 20.000 substances. Up to 260 data points on each substance are available, with emphasis on classification data (risk and safety phrases, hazard symbols, water hazard classes, storage classes) and data relevant for assessing hazards, such as flash point, boiling point, vapour pressure, upper and lower explosion limits, as well as data on stability and reactivity. Classification data are available for each substance, and other data can be retrieved where these are available in scientific literature or other sources. As a result of the amendment of the Ordinance on Dangerous Substances in 2004, more data on occupational exposure are required. Thus, in the database further data for characterizing exposure, e. g. threshold limit values and data on percutaneous absorption of chemical substances, are provided as a basis for occupational hazard and risk assessment. Furthermore, more than 5500 sets of instructions are provided for the use and handling of individual substances or groups of substances with similar properties.

Outlook

The integration of Material Safety Data Sheets (MSDS) into the database will be one of the main tasks involved in the future development of the database. MSDS are a good source of data on dangerous substances. For this reason, the inclusion of this body of information will considerably broaden the pool of information presently available in the database.

Further work will be required due to the "Globally harmonized system" (GHS) which will probably be implemented in the European Union in the year 2008. This means that the database will have to be adjusted to the regulations of the GHS, e.g. with regard to its structure. Furthermore, the substances documented in the database will have to be classified according to GHS regulations.

Contact/Ansprechpartner

Dr. Hans Volmer
Tel: +49 2972 302-221
hans.volmer@ime.fraunhofer.de



Aachener Nachrichten / 22.03.2007

ener Nachrichten / 22.03.2007

Wie Mais und Tabak Aids verhindern sollen

ances-Kongress „Biomedica“ in Aache
werden allerdings noch
zehn Jahre vergeh

AXEL COSTARD

AXEL COSTARD

AACHEN. Es klingt absurd: Ausgerechnet Tabak ist neben Mais eine der wichtigsten Pflanzen, aus deren Gentechen gewonnen werden. „Es ist eine sinnvolle Alternative zur bakteriellen Herstellung von Proteinen“, meint Prof. Stefan Schillberg vom Fraunhofer Institut für Molekularbiologie und Angewandte Ökologie in Aachen. Auf dem 1. internationalen Kongress für „Life Sciences“, der „Biomedica 2007“, die heute im Eurogress zu Ende geht, stellt Schillberg mit seinen Kollegen Prof. Rainer Fischer und Dr. Johan Bottermann von Bayer CropScience in Gent vor, wie die Entwicklung eines Nikotinstoffes vor-

werden allerdings noch etwa fünf bis zehn Jahre vergehen, schätzt Schillberg.

werden an
bis zehn Jahre
Schillberg.
Rund 60 Vortragende
dem zweitägigen Kongre
ligt, der von den Verbänd
Sciences Limburg aus de
landen, Biologie (Belgie
feTeAachen-Jülich
wurde. 650 Teilnehm
Aussteller sind angeme
Sechs Themen
Schwerpunkte der V
die künftig jährlich
soll. 80 Poster werde
also Kurzfassungen v
cher Arbeiten. In d
wahl hat es bereits
 schafft, das am U
chen entstanden
positiven Auswir
kaopflanzen, die
Flavanol entha
krankheiten vo
tersucht. Auc
schaftsarbeit,
mammellen

Aachener Nachrichten /
31.05.2007

20 Millionen für Biotechnologie-Projekt in NRW

BERLIN/DÜSSELDORF. Das nordrhein-westfälische Netzwerk „Industrielle Biotechnologie“ beger 20 Millionen Euro als Sieger eines Ideenwettbewerbs, den das Bundes-Forschungsministerium ausgeschrieben hat.

Aachener Zeitung / 17.07.2007

Löwenzahn hinter Schloss und Riegel

Gentechnisch veränderte Pflanzen „unbedenklich“

VON UNSEREM REDAKTIONSMITGLIED
CHRISTOPH VELTEN

AACHEN. Irgendwie hat er sich dann auch selbst vom ordnungsgemäßen Zustand der Anlage überzeugt. „Ich bin natürlich Verwaltungsmensch und kein Biologe“, sagt Jürgen Büssow nach einem Rundgang durch die Gewächshäuser. Dafür hat der Düsseltdorfer Regierungspräsident seine Experten. Und deren Urteil lautet: „Unbedenklich.“

Fünf Genehmigungen sind erteilt. Ein eher formeller Akt an diesem sonnigen Montagvormittag – doch für die Aachener Wissenschaftler vom Fraunhofer Institut für Molekularbiologie und Biotechnologie (IMB) ein wichtiger Tag. Die

len. Und hier ist eben seit dem 1. Januar 2007 die Düsseldorf-Regierungsbehörde zuständig. Sie soll sicherstellen, dass Leben und Gesundheit von Menschen, Tieren, Pflanzen und der gesamten Umwelt vor schädlichen Auswirkungen gentechnischer Verfahren geschützt werden.

„Wir haben geprüft, dass weder Samen noch Pollen rein oder raus können“, sagt Biologin Bettina Frölich. Die Gewächshäuser seien hermetisch abgeriegelt. Und nicht nur das. Es ist zu verhindern, dass über den Abwasser- oder Abfallpfad gentechnisch veränderte Or-

„Die haben eine schöne technische Ausstattung.“

**BETTINA FRÖLICH, BIOLOGIN BEI DER
REGIERUNGSBEHÖRDE DÜSSELDORF**

Umwelt Magazin / 01.07.2007

Beim Thema PFT denkt man zunächst nur an die hohen Konzentrationen in den Flüssen Mohne und Ruhr. Die Verbindungen haben sich jedoch seit Einführung vor fünf Jahrzehnten in der Umwelt weit verbreitet.

... das geschlossenen Sys-
lautet die Vor-
Fraunhofer

Nach dem PFT-Skandal und der Insolvenz der GW Umwelt ist es wieder etwas stiller um die gesundheitlich bedenklichen Verbindungen geworden. Jedoch das Fehlen umfangreicher Daten und geringes Wissen, zum Beispiel zu Verbreitung und Abbauverhalten von PFT, zeigen den Bedarf an weiteren ambitionierten Untersuchungen auf.

PFT

...war vergangenes
s Skandals rund um
steller GW Umwelt
ei Buchstaben ste-
erte Tenside oder
bei handelt es
rganische Ver-
rganaktiven Ei-
en perfluoro-
orierte Car-
lomeraiko-

PFT werden seit mehr als 50 Jahren produziert und gehören mittlerweile, auch aufgrund der zahlreichen Anwendungen, zu den ubiquitären, also weit verbreiteten Stoffen. Während nicht vollständig fluorierte Verbindungen zumindest teilweise abbaubar sind, gelten PFT als weitgehend resistent gegenüber chemischen und biotischen Abbauprozessen.

Diese Persistenz, zusammen mit ihrer Tendenz zur Bioakkumulation und ihren teilweise ungeklärten toxikologischen Eigenschaften, führte dazu, dass die Gruppe der PFT in jüngerer Vergangenheit verstärkt als Lebensmittel-/Umweltschadstoffe diskutiert wurden.

Verteilung in der Umwelt

Im Juni 2006 hatte der Hochsauerlandkreis (HSK) festgestellt, dass eine Beaufschlagung wirtschaftlicher

Wirtschaftlicher
nen mit einem
ioabfällen her-
ten Boden-
r sein könnte.
K zeigten

zeigten die
"Unter-
ten der ein-
en Flächen teil-
höhte PFT-Wert
bis 600 Mik o-
Kilogramm Tro-
nz ($\mu\text{g/kg}$). Auch im
der im Einzugsgebiet

dieser Fläche liegenden Wassergewinnungsanlagen fanden sich entsprechende Belastungen. Erste Untersuchungsergebnisse bestätigen, dass weitere Flächen von einer PFT-Kontamination betroffen sind, wenn auch in geringeren Konzentrationen. Dieser Vorfall veranlasste weitere Bundesländer ebenfalls Untersuchungen durchzuführen zu lassen. Obwohl diese nur stichprobenartig erfolgten, konnten viele PFT-Kontaminationen in der Umwelt nachgewiesen werden.

als persistent und mobil einzustufen. Dies bedeutet, dass PFT im Boden nur sehr langsam abgebaut werden, aber aus belasteten Böden mittels Oberflächen- und Grundwasser ausgebracht werden können. Dieser Pro-

Selbst vor der guten alten Pommes schreckt PFT nicht zurück. Untersuchungen des Fraunhofer IME stellten Gehalte von bis zu 2,8 µg/kg PFOA und bis zu 0,9 µg PFOS fest.

VDI Nachrichten /
13.07.2007

**Grippeimpfstoff
aus der Pflanzenfabrik**

Forscher am amerikanischen Fraunhofer-Center for Molecular Biotechnology wollen eine neue Generation von Impfstoffen gegen pandemische Influenza entwickeln. Dafür erhielten sie jetzt 2,7 Mio. \$ von der Bill und Melinda Gates Foundation. Der Clou: Die Wissenschaftler überlassen Pflanzen die Produktion der begehrten Seren. Molecular Farming nennen Fachleute diese preiswerte Alternative zu Bioreaktoren mit hohen Sicherheitsauflagen.

VDI nachrichten, 13. 7. 07, ber-
brekter@vdi-nachrichten.com

WWW.HEARTBEATINEUROPE.O

HEARTBEAT
OF LIFE SCIENCES
IN EUROPE

SCIENCE TRIANGLE

Specialty Society

You are the Heartbeat
Life Sciences in Europe

Lebenswissenschaften euregio
sche Life-Science-Verbände ha
ein Forum für Bio-Forschung ur

Ein Plädoyer für den Gen-Mais

Aachener Nachrichten / 26.06.2007
CDA besucht das Fraunhofer-Institut und lässt sich über den Forschungsstand bei der Veränderung von Kulturpflanzen unterrichten. Die Wissenschaftler sehen sehr viel mehr Chancen als Risiken.

Die Debatte über die Risiken der Gentechnik ist schon seit Jahren ein selbst diskutiertes Thema, das in breiten Bevölkerungsschichten diskutiert wird. Jetzt die Mitglieder der demokratischen Arbeitsgemeinschaft (CDA) zum Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Biotechnologie (Fraunhofer ILT) in Aachen. Den Mitgliedern der CDU, die Helmut Schmidt bereits in den 1970er Jahren in die Debatte brachte, und nun die Mitglieder der CDA, die einen Vorschlag zur Gentechnik gemacht haben, die Risiken der Gentechnik zu untersuchen. Dieser Vorschlag ist in der Lage, durch die Produktion von Bt-Mais, der sich selbst gegen Schädlinge wehren kann, zu bewerkstelligen. Kritiker hatten in der Vergangenheit die Befürchtung geäußert, dass der Bt-Mais, der sich selbst gegen Schädlinge wehren kann, auch auf andere Weise Schaden anrichten könnte. Schuphan erwidert, dass dies ein Problem sei, das durch die Beobachtung von Maispflanzen, die sich selbst gegen Schädlinge wehren, nicht bestätigt werden konnte. Die Studie, die sich in der Vergangenheit als besonders wirksam erwiesen hat, zeigt, dass der Bt-Mais, der sich selbst gegen Schädlinge wehren kann, auch auf andere Weise Schaden anrichten könnte. In Zukunft wird es sich darum handeln, die Risiken der Gentechnik zu untersuchen. In Zukunft wird es sich darum handeln, die Risiken der Gentechnik zu untersuchen.



Kaschmirziegen

Gentest für Pullover

Unechte Kaschmirpullis, denen andere Wollarten beigemischt sind, können jetzt mit einem Erbgut-Test entlarvt werden. Forscher vom Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie in Schmallenberg haben eine Methode entwickelt, mit der sich die Erbsubstanz der Kaschmirziegen in Pullovern nachweisen und von derjenigen anderer Wollfasern unterscheiden lässt. Aus chemisch behandelten, gefärbten Fasern ist die DNA nur schwer zu gewinnen, doch mit dem neuen Verfahren lassen sich selbst die geringste Erbgut-Mengen als Ziegen-, Schaf- oder Kamelhaar identifizieren. Mit weiteren Schnelltest sollen künftig auch die Wollanteile in Prozent ermittelt werden. Dann ließen sich gefälschte Etiketten schnell feststellen.

Spiegel / 09.07.2007

Gewächshaus mit Genpflanzen erlaubt

Fraunhofer-Institut arbeitet an Blutersatz

Das Aachener Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und angewandte Ökologie darf in einem speziellen Gewächshaus gentechnisch veränderte Pflanzen kultivieren. Das Ziel ist, pharmazeutisch wirksame Substanzen zu produzieren. Der Düsseldorfer Regierungspräsident Jürgen Büssow übertrug die für die Inbetriebnahme des Gewächshauses erforderlichen Bescheide. Mit ihnen wird bestätigt, dass die notwendigen Schutzmaßnahmen erfüllt werden. Die Gentechnik eröffnet die Möglichkeit, die Pflanzen auch als Produktionsplattform für Biopharmazeutika zu nutzen. So können transgene Tabakpflanzen das menschliche Bluteiweiß Serumalbumin herstellen. Patienten mit großflächigen Verbrennungen oder starkem Blutverlust erhalten das Bluteiweiß als lebensrettende Infusion.

Tabak gegen Aids?

Von Sandra Trauner

Frankfurt. Impfstoffe vom Acker, Anzucht aus dem Freiland - zuzüchten ist zwar technisch bereits möglich, bis zur Apotheke ist es aber noch ein weiter Weg. Technologie im Fachjargon heißt diese nur ein Feld oder ein Gewächshaus plus Sonne, Wasser und Licht. Impfstoffe können so produziert werden und in größerer Menge als bisher. Vor allem aber sind die Kosten entscheidend: Bei den derzeitigen Methoden werden Zellkulturen in Petrischalen oder in Bioreaktoren verwendet. Diese Verfahren sind arbeitsintensiv und teuer, und können nur geringe Mengen produzieren. Die gentechnisch veränderten Pflanzen produzieren das gewünschte Protein in den Blättern, das sie in ein Extrakt ziehen und dann in ein Pulver verwandeln. Ein neu zusammengebautes Protein erhält man durch Kreuzung von Pflanzen, von denen jede ein Impfstoff enthält. Erste Schritte gehen die Forschung bereits seit 1989, wurde der erste Impfstoff gegen Malaria im Jahr 1992, wurde der erste Impfstoff gegen Dengue im Jahr 1999. Inzwischen ist die Produktion von Impfstoffen aus Tabak in der Entwicklung. Ein britischer Forscher hat eine Tabakpflanze entwickelt, die das Protein des Aids-Virus (HIV) produziert. Die Pflanze wird in einem Gewächshaus kultiviert, und das Protein wird aus den Blättern extrahiert. Das Protein wird dann in ein Pulver verwandelt, das als Impfstoff verwendet werden kann. Die Pflanze ist so konstruiert, dass sie das Protein in den Blättern produziert, was die Ernte erleichtert. Die Pflanze ist so konstruiert, dass sie das Protein in den Blättern produziert, was die Ernte erleichtert.

Biotechnologie-Förderpreis für Aachener Wissenschaftler

Berlin/Aachen. Sieben Forscherteams in der Biotechnologie werden vom Bund in den nächsten Jahren mit insgesamt rund 20 Millionen Euro gefördert. Die Wissenschaftler gewannen die zweite Runde des vom Bundesforschungsministerium ausgeschriebenen Wettbewerbs «Go-Bio».

Mit dem Geld sollen die Forscher ermuntert werden, ihre Ideen in Produkte umzusetzen und Firmen zu gründen. «Wir brauchen in Deutschland Wissenschaftler, die unternehmerisch denken. Deshalb ist dieser Wettbewerb ein wichtiger Impuls», sagte Forschungsministerin Annette Schavan (CDU) am Donnerstag in Berlin. Für fünf Förderrunden stellt das Ministerium über mehrere Jahre insgesamt 150 Millionen Euro zur Verfügung. Die Preisträger sind: Joachim Hauber, Heinrich-Pette-Institut für Experimentelle Virologie und Immunologie (Hamburg), Heiko Funke, Kaiser, Charité (Berlin), Dieter Peschen, Fraunhofer Institut für Molekularbiologie und Angewandte Ökologie (Aachen), Gundram Jung, Rothbauer, LMU Biozentrum (München).



Das Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology (CMB)

Das Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology in Delaware konnte im Jahr 2007 seine Aktivitäten auf dem Gebiet der Impfstoffe und Therapeutika weiter ausbauen. Unter anderem wurden die Technologieprogramme für die modulare Produktion im Großmaßstab erweitert. Diese Aktivitäten wurden durch Grundfinanzierung der Fraunhofer-Gesellschaft und des Staates Delaware sowie durch den zentralen Partner für die Kommerzialisierung von Entwicklungen des CMB, InB Biotechnologies Inc. (InB), und weitere öffentliche und private Quellen, wie das US Verteidigungsministerium und die Bill-und-Melinda-Gates-Stiftung, ermöglicht. Seine Strategie, die eigenen Entwicklungen durch Patente zu schützen, hat das CMB durch die Einreichung von zwei US-Patenten konsequent weiterverfolgt. Arbeiten des CMB wurden in fünf Publikationen veröffentlicht, es wurde ein Review publiziert und Ergebnisse von Forschungsarbeiten des CMB in mehr als 14 Vorträgen und Posterpräsentationen auf wissenschaftlichen Konferenzen dargestellt. Darüber hinaus hat das CMB gemeinsam mit InB und der International Association for Biologicals (IABS) eine Konferenz zum Thema „neue Technologien für die Impfstoffproduktion“ in Wilmington, DE, organisiert. Wie in früheren Jahren hat das CMB

die Governor-Minner-Stipendiatenstiftung unterstützt und einige ausländische Praktikanten und Studenten im Rahmen von Forschungsaufenthalten aufgenommen. Das CMB reagiert auf die weiter zunehmenden Projekte und Aufgaben 2007 durch die Erweiterung seiner Laborflächen und die Einstellung mehrerer neuer Mitarbeiter.

Technologieentwicklung und wissenschaftliche Programme

Der Schwerpunkt der Forschung am CMB liegt auf der Verwendung viraler pflanzlicher Expressionssysteme zur Herstellung von Impfstoffkandidaten, Therapeutika und industrieller Enzyme in Wildtyp-Pflanzen. Die zentralen Vorteile dieser Technologie liegen in verringerten Herstellungskosten, der Produktion unter Ausschluss von Pathogenen oder tierischen Bestandteilen, der Skalierbarkeit der Produktion und Verkürzung der Produktionszeit.

Die Kernkompetenzen des CMB wurden mit der Einbeziehung von aus dem Tabakmosaikvirus (TMV), dem Alfalfa-mosaikvirus (AMV) und dem Gurkenmosaikvirus (CMV) abgeleiteten Vektoren zur Transformation von Pflanzen sowie Technologien zur Herstellung klonaler, pflanzlicher Expressionssysteme verstärkt. Daneben wurden Aktivitäten auf dem Gebiet des „Quorum quenching“ initiiert mit dem Ziel, neue Bakterienspezies und damit assoziierte Enzyme zu identifizieren.

Die Schwerpunktprogramme des CMB im Bereich der Entwicklung von Impfstoffen zur Bekämpfung saisonaler und pandemischer Grippeinfektionen, von Malaria, der Schlafkrankheit und des humanen Papillomvirus (HPV) wurden mit präklinischen Tierversuchen fortgeführt. Die Aktivitäten zur Identifizierung neuer Therapeutika wurden verstärkt, und ein monoklonaler Antikörper gegen pandemische Grippeviren

wurde in das Stadium präklinischer Studien übergeführt. Ein Projekt zur beschleunigten Herstellung von proteinbasierten Impfstoffen und Therapeutika wurde initiiert.

Kooperationen, Partnerschaften, Fördergelder

Dem CMB ist es im Jahr 2007 gelungen, bedeutende Drittmittel zu erwerben, was wesentlich auf dem internationalen Ruf des CMB in der Herstellung von Pharmazeutika in pflanzlichen Expressionssystemen beruht. Aufgrund der erreichten Fortschritte mit Impfstoffkandidaten gegen die Schlafkrankheit wurde eine Erweiterung eines von der Bill-und-Melinda-Gates-Stiftung geförderten Projekts zur Durchführung von Versuchen mit Rindern genehmigt. Zusätzlich wurde die Förderung eines umfangreichen Programms aufgestockt, das die Entwicklung eines aktiven, die Übertragung hemmenden Malariaimpfstoffs und eines passiven Notfall-Impfstoffs gegen pandemische Grippe zum Ziel hat. Ein komplementäres Projekt zum Thema saisonale Grippeinfektionen wurde von InB aufgestockt. Die vielversprechenden Ergebnisse der präklinischen Versuche zu Milzbrand- und Pest-Impfstoffen führten zu einer Fortsetzung der Förderung entsprechender Projekte durch das Naval Medical Research Center des US Verteidigungsministeriums.



Malaria is placing a heavier burden on societies than ever before.



Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology (CMB)

Fraunhofer USA Center for Molecular Biotechnology in Delaware continued to expand its programs in the areas of vaccines and therapeutics in 2007. CMB also further expanded its base technology programs, in particular into large scale modularized production. Funds for CMB's activities came from a combination of base funding from the Fraunhofer-Gesellschaft and the State of Delaware, CMB's primary commercialization partner Biotechnologies, Inc. (InB), and public and private sources, including the Bill and Melinda Gates Foundation, and the US Department of Defense. CMB continued to vigorously protect its technology through the filing patents, with two further US patents published in 2007. CMB also publicized its technology by having five research papers and a review published in peer reviewed journals and presenting at least fourteen talks or posters at scientific conferences. Also, CMB was a co-organizer, with InB and the International Association for Biologicals (IABS), of a meeting in Wilmington, DE, dedicated to new technologies for vaccine production. As part of its public outreach activities, CMB continued its support of the Governor Minter Scholarship Fund, and hosted several foreign interns and summer undergraduate students for research projects. During 2007, CMB further boosted its infrastructure by expanding into new laboratory space and also hired several new staff members.

Technology Development and Scientific Programs

The focus of research at CMB is on using plant viral expression vectors to produce proteins, including vaccine candidates, therapeutics and enzymes, in non-genetically modified plants. Key advantages of the technology are reduced manufacturing costs, pathogen and animal cell free production, scalability and rapid production time.

In 2007, CMB continued to further develop its core protein expression and production technologies encompassing plant viral vectors developed from Tobacco Mosaic Virus (TMV), Alfalfa Mosaic Virus (AMV) and Cucumber Mosaic Virus (CMV), clonal root and sprouted seedling technologies, and quorum quenching to identify new bacterial species and associated enzyme activities.

Major programs at CMB focusing on vaccines to combat seasonal and pandemic influenza, malaria, sleeping sickness and human papillomavirus (HPV) progressed further through pre-clinical animal studies. CMB also increased its efforts in identifying therapeutic candidates, and advanced a monoclonal antibody targeting pandemic strains of influenza into preclinical studies. In addition, a new project was initiated focusing on the accelerated production of protein vaccines and therapeutics.

Collaborations, Business Partnerships and Grants

CMB continued to attract significant further external funding during 2007. This funding support largely built upon CMB's international reputation in the production of plant-made protein pharmaceuticals. Based on progress on candidate sleeping sickness vaccines

funded by the Bill and Melinda Gates Foundation, an extension for funding to conduct field trials in cattle was approved by the Foundation. In addition, the Foundation continued to support major research programs at CMB focused on the development of a transmission blocking vaccine for malaria and an emergency response vaccine for pandemic flu. A complementary program at CMB, targeting seasonal flu received further increased funding from InB. CMB's encouraging progress in preclinical studies with its anthrax and plague vaccine candidates led to continued support being committed from the Department of Defense, through its Naval Medical Research Center.

InB is a very important commercial partner for CMB to transition its technologies into products. During 2007 InB continued to provide strategic support for intellectual property, business development and marketing.



Dr. Georg Rosenfeld, Head of the Department for International Business Development, Fraunhofer-Gesellschaft, Munich, visiting the CMB

InB ist der zentrale industrielle Partner des CMB, der den Transfer von Forschungsergebnissen zu Produkten gewährleisten soll. In 2007 hat InB die Unterstützung bezüglich Business Development, Patentierung von Technologien und Vermarktung fortgesetzt. Die Aktivitäten zur Identifizierung unbekannter Mikroorganismen und deren Proteome wurden in Kooperation mit Athena Biotechnologies Inc, einem Spin-off des CMB, fortgesetzt, wobei das Spin-off die Unterstützung bei der Erlangung von Schutzrechten finanzierte.

Das CMB setzte außerdem die Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer Center for Manufacturing Innovation (CMI) fort. Eines der gemeinsamen Projekte beschäftigt sich mit der bereits erwähnten Identifizierung unbekannter Mikroorganismen. Dadurch wurden die Verfeinerung der Screening-Technologie, die Identifizierung einiger neuer Mikroorganismen und Konzeptstudien für ein automatisiertes Hochdurchsatz-Labor ermöglicht. Diese Aktivitäten wurden durch Sondermittel von Fraunhofer USA finanziert.

Personal und Equipment

Das Fraunhofer CMB stellte 2007 22 neue Mitarbeiter ein, darunter einen Prozessingenieur für die Erweiterung der Technologien in den industriellen Produktionsmaßstab. Die Administration wurde um zwei Mitarbeiter erweitert. Zum Jahresende waren damit 56 Vollzeitangestellte, drei Teilzeitmitarbeiter und drei Gaststudenten am CMB beschäftigt.

Im Berichtsjahr wurden weitere 112 m² Labor- und Bürofläche bezogen, darunter drei Forschungslabors sowie Speziallabors für Großgeräte, Gewebekultur und Handling von Pflanzen. In 2008 ist

die Erweiterung um weitere Flächen abzusehen, um dem Bedarf für die Proteinproduktion in großem Maßstab gerecht zu werden.

Wissenschaftliche Veranstaltungen und Publikationen

In 2007 wurden fünf Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Zeitschriften und ein Review publiziert. Zusätzlich nahmen Mitarbeiter des CMB in den USA und in Übersee an wissenschaftlichen Konferenzen und Symposien teil und präsentierten dort Poster oder hielten Vorträge. Zusammen mit InB und IABS organisierte das CMB im September 2007 die Konferenz „New Cells for New Vaccines II“ in Wilmington, Delaware. Diese Konferenz hatte neue, alternative Expressionstechnologien zur Herstellung von Impfstoffen und Therapeutika zum Thema. Pflanzenbasierte Technologien standen dabei im Vordergrund.

Ausbildungsaktivitäten

Das CMB hat sich auch im Jahr 2007 an Initiativen zur Verbesserung der Ausbildungsmöglichkeiten in Delaware beteiligt. Der 2005 vom CMB gegründete „Governor Minner Scholarship Fund“ für Studenten an Hochschulen des Staates Delaware förderte in den Jahren 2006-2007 und 2007-2008 je drei Studenten. Die Mittel des Fonds wuchsen mit zunehmender Einbindung regionaler Unternehmen.

Das CMB unterhält weltweit Kooperationen mit akademischen Einrichtungen. Dadurch haben Studenten in fortgeschrittenen Semestern die Möglichkeit, Forschungsaufenthalte am CMB durchzuführen. Im Jahr 2007 nahmen zwei schwedische Studentinnen der Universität Kalmar dieses Angebot wahr; darüber hinaus wurden drei Praktikanten aus Deutschland und Österreich in Forschungsprojekten eingesetzt und Sommergrundpraktika für regionale Studenten im Vorstudium angeboten.



Expanding laboratories at the CMB

CMB's developing technology on identifying microbes with novel enzyme activities continued in collaboration with its commercial partner in this area, a CMB spin out company, Athena Biotechnologies, Inc. The company continued to provide support for intellectual property to expand the technology.

CMB also continued to expand its collaborations with Fraunhofer USA Center for Manufacturing Innovation (CMI). One project focused on automating CMB's technology to identify microbes with novel enzyme activities. This project was supported by Fraunhofer USA Special Funds to improve screening technologies, the identification of several new microbes, and the conceptualization and preliminary design of a high throughput laboratory for microbe and enzyme discovery.

Personnel and Facilities

CMB hired 22 new staff members in 2007. This included hiring a process engineer as CMB expanded into systems for large scale production. In addition, CMB hired two further administrative/support staff to accommodate expanding programs. With these additions, at the end of 2007 Fraunhofer CMB had 56 full time staff, plus three part time staff and three visiting students.

During 2007 CMB further expanded its laboratory and associated office space by a further 1,200 square feet. This included the addition of three new research laboratories, plus specialist laboratories for larger equipment, tissue culture, and plant manipulations. Further expansion of the facilities is anticipated in 2008 to meet demands for upscaled protein production.

Communication through Scientific Meetings and Publications

During 2007 CMB had five research manuscripts published in peer reviewed journals. Furthermore, a review publication was published. In addition to these publications, scientists from CMB attended domestic and international conferences and meetings, and presented research talks and posters. Along with InB and IABS, CMB organized a conference in Wilmington, DE in September of 2007 entitled 'New Cells for New Vaccines II'. The meeting focused on alternative new expression technologies for the manufacturing of vaccines and therapeutics, and plant-based systems, such as that being developed by CMB, were prominently represented.

Outreach and Education

CMB continued to enhance educational opportunities within the State of Delaware. The Governor Minner Scholarship fund for students attending colleges in Delaware was established by CMB in 2005. Three scholarships ran for the 2006-2007 academic year, and a further three were awarded for 2007-2008. The fund is steadily growing as CMB encourages more businesses in the region to add their support. CMB has several collaborations with university faculties around the world. These collaborations allow for graduate students to conduct part of their studies at CMB. In 2007 two students from Kalmar University in Sweden conducted projects at CMB. In addition, three interns from Germany and Austria pursued research projects at CMB laboratories, and undergraduate summer interns also gained research experience at CMB.

Contact/Ansprechpartner

Dr. Vidadi M. Yusibov
Tel: +1 302 369 3766
vyusibov@fraunhofer-cmb.org



New laboratories at the CMB



Dr. Martina Fenske,
head of the new
IME work group
UNIFISH

Neue Arbeitsgruppe durch Fraunhofer-Attract-Programm

Die Fraunhofer-Gesellschaft stellte 2007 erstmals spezielle Fördermittel zur Verfügung, durch die neue Wissenschaftlergruppen unter der Leitung exzellenter Nachwuchswissenschaftler angeworben werden sollen. Die Förderung in diesem Attract-Programm umfasst 2,5 Mio € über fünf Jahre, in denen ein neues und für die Fraunhofer-Gesellschaft attraktives Thema bearbeitet und zur Akquisitionsreife geführt werden soll. Die Mittel stammen je zur Hälfte aus der Fraunhofer-Zentrale und dem beantragenden Institut.

Das IME war in der ersten Ausschreibung des Programms erfolgreich: Ab Februar 2008 leitet Dr. Martina Fenske das Attract-Projekt UNIFISH. Nach ihrer Promotion am UFZ in Halle-Leipzig über die Effekte endokrin wirksamer Substanzen auf den Zebrafärbling erhielt Frau Fenske ein Marie-Curie Stipendium für ihre Arbeit an der University of Exeter. Danach war sie bei Syngenta, U.K., unter anderem für die Entwicklung molekularbiologischer Testmethoden mit Fischembryonen verantwortlich.

Im UNIFISH-Projekt wird Frau Dr. Fenske mit zunächst einem Wissenschaftler, drei Doktoranden und einem Techniker ein Hochdurchsatz-Prüfsystem mit Fischembryonen entwickeln, das im Target-Screening (Wirkstoffforschung) und Non-Target-Screening (Stoff-, Pro-

dukt-, Medienbewertung) Einsatz finden kann. Das Prüfsystem erfasst stoffliche Wirkungen auf einen vollständigen Organismus, gilt aber dennoch nicht als Tierversuch: Als Wirbeltiermodell kann es zum Screening auf humantoxische Effekte eingesetzt werden, in der Ökotoxikologie ist der Zebrafischembryo ein anerkanntes Testsystem als Modell für aquatische Sekundärkonsumenten. Über zwei verschiedene Detektionswege (3D-Bildanalyse regelmäßig erzeugter Bilder und Genarrays) werden Abweichungen von Kontrollembryonen erfasst und mit klassifizierten Mustern bekannter Wirkmechanismen verglichen. Das UNIFISH-Projekt führt die Ausstattung und Expertise der Bereiche Molekularbiologie und Angewandte Oekologie zusammen, indem Stoffwirkungen auf molekularer bis zur zellulären Ebene analysiert und die Konsequenzen auf die organismische und Populationsebene abgeschätzt werden. Die Arbeitsgruppe wird in die Abteilung Ökotoxikologie eingebunden und am Standort Aachen lokalisiert sein.

Genehmigung der Gewächshäuser nach GentG/GentSV

Am 16.7.2007 besuchte der Düsseldorfer Regierungspräsident Jürgen Büssow das IME in Aachen. Anlass war die Genehmigung, gentechnische Arbeiten nach dem Gentechnikgesetz bzw. der Gentechnischen Sicherheitsverordnung in den neuen Gewächshäusern des IME durchführen zu können. Herr Büssow konnte sich einen persönlichen Eindruck der Anlage verschaffen, die sowohl bezüglich der technischen Möglichkeiten zur effizienten Kultivierung transgener Pflanzen, aber auch hinsichtlich des Produktschutzes und der biologischen Sicherheit einzigartig ist. Auf über 1000 m² der Sicherheitsstufen S1 und S2 können am IME nun

bis in den 250 kg Biomasse-Maßstab rekombinante Proteine in Pflanzen hergestellt werden. Damit stellen die Gewächshäuser ein wichtiges Alleinstellungsmerkmal in einer der Kernkompetenzen des IME, der Pflanzenbiotechnologie, dar.

Go-Bio Forschungspreis

In der zweiten Ausschreibungsrunde des Go-Bio Wettbewerbs des BMBF konnte Dr. Dieter Peschen mit seinem Projekt „Weiterentwicklung einer Antikörper-vermittelten Resistenz Plattform und Ausgründung der Agro-Protect GmbH“ das Expertengremium überzeugen. Aus mehr als 80 Bewerbern wurden im Juni 2007 sieben Teams für eine Förderung ausgewählt, um eine wissenschaftliche Idee zu einem marktfähigen Produkt zu entwickeln. Im Projekt von Dr. Peschen soll eine Kartoffelsorte entwickelt werden, die gegen den Pilz *Phytophthora infestans* (Auslöser der Kraut- und Knollenfäule) resistent ist. Das Verfahren beruht auf Antikörpern, die sich gegen eine Oberflächenstruktur des jeweiligen Pilzes richten. Gleichzeitig sind an diese Antikörper Eiweißmoleküle gekoppelt, die eine Antipilzwirkung haben, so dass eine spezifische Resistenz initiiert wird. Langfristig soll die Technologie auch auf andere phytopathogene Pilze, Bakterien und Viren angewendet werden.

Preis für das beste Poster

Auf dem RNAi World Congress vom 24.-25. April 2007 in Philadelphia, USA, wurde Inga Neef für ihr Poster „Antigen-Specific Delivery of siRNA against Eucaryotic Elongation Factor 2 by Rationally Designed Bivalent Aptamer-siRNA Transcripts“ mit dem Best Poster Award ausgezeichnet.

New Working Group through Fraunhofer "Attract" Program

In 2007, the Fraunhofer-Gesellschaft for the first time provided funds to be used for recruiting new groups of scientists under the supervision of outstanding young scientists from outside the institutes. The funds available to this Fraunhofer "Attract Program" amount to 2.5 million Euros over a period of five years. The aim is to study and develop a new subject of interest to the Fraunhofer-Gesellschaft over this period of time. Half the sponsorship is provided by the Fraunhofer-Gesellschaft and the other half by the host institute, and is tied to the person supervising the group.

The IME was successful in the first invitation to compete in the Program. From February 2008, Dr. Martina Fenske will be supervising the "Attract" project UNIFISH. After obtaining her doctorate at the UFZ in Halle Leipzig on the effects of endocrine substances on the zebra fish, Dr. Fenske was rewarded a Marie Curie Post-doctoral Fellowship (EU funded) for her work at the University of Exeter. She has then worked as a post-doctoral fellow for Syngenta at the Jealotts Hill Int. Research Centre, UK, with special responsibility for the development of molecular approaches applied to fish embryos.

In the UNIFISH project, Dr. Fenske will be working initially with one scientist, three PhD students and a technician on the development of a high-throughput test system with fish embryos for use in target screening (active-agent research) and non-target screening (substance, product and media analysis). The test system detects the effects of a substance on an entire organism without being considered as an animal experiment. As being an established vertebrate model, the zebrafish may be used for screening human-toxic effects.

As a representative of an aquatic secondary consumer, the zebrafish (embryo) is also an accepted test system for ecotoxicological effects. Deviations from control embryos will be detected by means of digital morphometric image analysis (3D analysis) and by analysis of molecular endpoints (e.g. gene expression) and the data compared with classified samples of known effect mechanisms. The UNIFISH project will benefit from the resources and expertise of both the molecular biology and applied ecology sectors in attempting to understand the effects of substances at molecular and cellular levels and then project the effects onto the level of organisms and populations. The project will cover the fields of toxicogenomics, image analysis and bioinformatics. The working group will be integrated in the Dept. of Ecotoxicology, and located in Aachen.

Approval for Greenhouses acc. to GenTG/Gen TSV

On 16.07.2007, Jürgen Büssow, Head of the State Administration in Düsseldorf paid a visit to the IME in Aachen. The object of the visit was the approval granted to the IME to carry out genetic experiments in its new greenhouses in accordance with the Genetic Technology and Safety Legislation. Mr. Büssow was able to gain a personal impression of the work done at the site which is unique with regard to its facilities for the economic cultivation of transgenic plants, product protection and biological security. Over an area of 1000 sq. metres of security class S1 and S2, the IME is able to produce recombinant proteins from plants on a scale of up to 250 kg of biomass. The greenhouses give the IME a unique selling proposition in plant biotechnology, one of its principle fields of research.

Go-Bio Research Award

In the second round of the BMBF "Go-Bio" competition, the expert committee decided in favour of Dr. Dieter Peschen's project entitled "Development of an Antibody-Based Resistance Platform and Formation of the Agro-Protect GmbH". In June 2007, seven teams were selected for sponsorship from a total of 80 competitors. The objective was to develop a scientific idea into a marketable product and found a biotech company. Dieter Peschen's project aimed at developing a variety of potato resistant to the foliage and tuber rot caused by the fungus *Phytophthora infestans*. The process makes use of antibodies which attack a surface structure of the fungus concerned. At the same time, protein molecules linked to the antibodies have an antifungal effect. Once integrated in the plant, these molecules initiate a specific resistance. In the long term, the intention is to use the technology to counteract other phytopathogenic fungi, bacteria and viruses.



Dr. Dieter Peschen,
Fraunhofer IME,
Molecular Biology
Division, Aachen

Best Poster Award

On the RNAi World Congress, 24th-25th April 2007 in Philadelphia, USA, Inga Neef was honored with the Best Poster Award for her presentation on "Antigen-Specific Delivery of siRNA against Eucaryotic Elongation Factor 2 by Rationally Designed Bivalent Aptamer-siRNA Transcripts".



Die Fraunhofer-Gesellschaft

Forschung für die Praxis ist die zentrale Aufgabe der Fraunhofer-Gesellschaft. Die 1949 gegründete Forschungsorganisation betreibt anwendungsorientierte Forschung für die Wirtschaft und zum Vorteil der Gesellschaft. Vertragspartner und Auftraggeber sind Industrie- und Dienstleistungsunternehmen sowie die öffentliche Hand. Im Auftrag von Ministerien und Behörden des Bundes und der Länder werden zukunftsrelevante Forschungsprojekte durchgeführt, die zu Innovationen im öffentlichen Nachfragebereich und in der Wirtschaft beitragen.

Die Wirkung der angewandten Forschung geht über den direkten Nutzen für die Kunden hinaus: Mit ihrer Forschungs- und Entwicklungsarbeit tragen die Fraunhofer-Institute zur Wettbewerbsfähigkeit der Region, Deutschlands und Europas bei. Sie fördern Innovationen, stärken die technologische Weiterentwicklung, verbessern die Akzeptanz moderner Technik und sorgen auch für Information 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, in anderen Bereichen der Wissenschaft, in Wirtschaft und Gesellschaft. Studentinnen und Studenten an Fraunhofer-Instituten eröffnen sich wegen der praxisnahen Ausbildung und Erfahrung hervorragende Einstiegs- und Entwicklungschancen in Unternehmen.

Die Fraunhofer-Gesellschaft betreibt derzeit mehr als 80 Forschungseinrichtungen, davon 56 Institute, an 40 Standorten in ganz Deutschland. Rund 13 000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, überwiegend mit natur- oder ingenieurwissenschaftlicher Ausbildung, bearbeiten das jährliche Forschungsvolumen von 1,2 Milliarden €. Davon fallen mehr als 1 Milliarde € auf den Leistungsbereich Vertragsforschung. Zwei Drittel dieses Leistungsbereichs erwirtschaftet die Fraunhofer-Gesellschaft mit Aufträgen aus der Industrie und mit öffentlich finanzierten Forschungsprojekten. Nur ein Drittel wird von Bund und Ländern als Grundfinanzierung beigesteuert, damit die Institute Problemlösungen bearbeiten können, die erst in fünf oder zehn Jahren für Wirtschaft und Gesellschaft aktuell werden.

Niederlassungen in Europa, in den USA und in Asien sorgen für Kontakt zu den wichtigsten gegenwärtigen und zukünftigen Wissenschafts- und Wirtschaftsräumen.

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

Die Verbünde der Fraunhofer-Gesellschaft

Die Fraunhofer-Institute bündeln ihre Kompetenzen in Kooperationen, um gemeinsam am Markt aufzutreten und ihren Kunden damit ein breiteres Dienstleistungsspektrum anzubieten. Fachlich verwandte Institute arbeiten in derzeit sieben Verbünden zusammen und treten gemeinsam am FuE-Markt auf. Sie wirken in der Unternehmenspolitik sowie bei der Umsetzung des Funktions- und Finanzierungsmodells der Fraunhofer-Gesellschaft mit.

Forschungsverbünde gibt es zu den Themen:

- Informations- und Kommunikationstechnik
- Life Sciences
- Mikroelektronik
- Oberflächentechnik und Photonik
- Werkstoffe, Bauteile
- Produktion
- Verteidigungs- und Sicherheitsforschung

Fraunhofer-Allianzen

Die Fraunhofer-Allianzen erleichtern den Kundenzugang zu Ergebnissen und Diensten der Fraunhofer-Gesellschaft. Institutsübergreifende, fachlich kompetente Ansprechpartner beraten bei komplexen Aufgabenstellungen. Sie vermitteln und koordinieren geeignete Lösungsangebote:

- Digital Cinema
- eGovernment Zentrum
- Grid Computing
- Optisch-funktionale Oberflächen
- Photokatalyse
- Rapid Prototyping
- Proteinchips
- Vision (Bildverarbeitung)
- Reinigungstechnik

The Fraunhofer-Gesellschaft

Research of practical utility lies at the heart of all activities pursued by the Fraunhofer-Gesellschaft. Founded in 1949, the research organization undertakes applied research that drives economic development and serves the wider benefit of society. Its services are solicited by customers and contractual partners in industry, the service sector and public administration. The organization also accepts commissions from German federal and Länder ministries and government departments to participate in future-oriented research projects with the aim of finding innovative solutions to issues concerning the industrial economy and society in general.

Applied research has a knock-on effect that extends beyond the direct benefits perceived by the customer: Through their research and development work, the Fraunhofer Institutes help to reinforce the competitive strength of the economy in their local region, and throughout Germany and Europe. They do so by promoting innovation, accelerating technological progress, improving the acceptance of new technologies, and not least by disseminating their knowledge and helping to train the urgently needed future generation of scientists and engineers.

As an employer, the Fraunhofer-Gesellschaft offers its staff the opportunity to develop the professional and personal skills that will allow them to take up positions of responsibility within their institute, in other scientific domains, in industry and in society. Students working at the Fraunhofer Institutes have excellent prospects of starting and developing a career in industry by virtue of the practical training and experience they have acquired.

At present, the Fraunhofer-Gesellschaft maintains more than 80 research units, including 56 Fraunhofer Institutes, at 40 different locations in Germany. The majority of the 12,500 staff are qualified scientists and engineers, who work with an annual research budget of €1.2 billion. Of this sum, more than €1 billion is generated through contract research. Two thirds of the Fraunhofer-Gesellschaft's contract research revenue is derived from contracts with industry and from publicly financed research projects. Only one third is contributed by the German federal and Länder governments in the form of institutional funding, enabling the institutes to work ahead on solutions to problems that will not become acutely relevant to industry and society until five or ten years from now.

Affiliated research centers and representative offices in Europe, the USA and Asia provide contact with the regions of greatest importance to present and future scientific progress and economic development.

The Fraunhofer-Gesellschaft is a recognized non-profit organization which takes its name from Joseph von Fraunhofer (1787-1826), the illustrious Munich researcher, inventor and entrepreneur.

The Fraunhofer Research Groups

The institutes of the Fraunhofer-Gesellschaft have organized themselves into seven research groups in order to promote collaboration in related disciplines and offer customers a unique source of coordinated joint services:

Fraunhofer Groups for

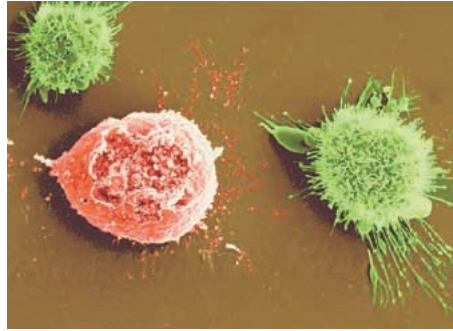
- Information and Communication Technology
- Life Sciences
- Materials and Components
- Microelectronics
- Production
- Surface Technology and Photonics
- Defense and Security

Fraunhofer Networks

The Fraunhofer networks facilitate customer access to the services and research results of the Fraunhofer-Gesellschaft. Common points of contact for groups of institutes active in related fields provide expert advice on complex issues and coordinate the development of appropriate solutions:

- Digital Cinema
- eGovernment Center
- Grid Computing
- Optical-functional Surfaces
- Photocatalysis
- Rapid Prototyping
- Proteinchips
- Vision (Image Processing)
- Cleaning Technology





Fraunhofer-Verbund Life Sciences

Im Fraunhofer-Verbund Life Sciences (VLS) sind die biologischen, biomedizinischen, pharmakologischen und toxikologischen Kompetenzen der Fraunhofer-Gesellschaft gebündelt. Sechs Fraunhofer-Institute bieten unter dem Motto „Forschung für die Gesundheit des Menschen und die Umwelt“ ein gebündeltes Know-how sowohl in den präventiven Bereichen Umweltschutz und Verbraucherschutz als auch in den regenerativen Bereichen medizinische Therapie und Umweltsanierung. Dies berücksichtigt neue Erkenntnisse aus der Genom-, Proteom- und Metabolomforschung. Die Bandbreite an Methoden und Ausstattung, die der Verbund Life Sciences vereint, sucht in dieser Konzentration ihresgleichen. Die internationale Ausrichtung – dokumentiert durch Niederlassungen in Nordamerika (IME) und China (IBMT) – trägt der Globalisierung des Wirtschaftslebens Rechnung. Mitglieder im Verbund Life Sciences sind die Fraunhofer-Institute für

- Biomedizinische Technik IBMT
- Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB
- Molekularbiologie und Angewandte Oekologie IME
- Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM
- Verfahrenstechnik und Verpackung IVV
- Zelltherapie und Immunologie IZI

Geschäftsfelder

Beschleunigte Medikamentenentwicklung

Eine beschleunigte Medikamentenentwicklung ist eine der großen Herausforderungen für die Zukunft der Pharmabranche. Das Geschäftsfeld schließt die Diagnostik für die individualisierte Therapie und Prävention, Forschung und Produktentwicklung sowie die Herstellung klinischer Prüfmuster nach GMP ebenso ein wie präklinische und klinische Studien nach GLP und GCP.

Regenerative Medizin

In der regenerativen Medizin bilden Stammzellen, insbesondere adulte Stammzellen einen Kernbereich. Der Fraunhofer VLS entwickelt neue Handhabungssysteme und Geräte für den Transfer, die Differenzierung und Dedifferenzierung und das Klonen von Einzelzellen sowie Techniken und Verfahren der Kryokonservierung. Kernkompetenzen liegen weiterhin bei zelltherapeutischen Ansätzen zur Wiederherstellung funktionsgestörter Gewebe und Organe, bis hin zum biologischen Ersatz durch in vitro gezüchtetes Gewebe (Tissue Engineering). Darüber hinaus entwirft der Verbund Strategien für die immunologische Toleranzinduktion, das Toleranzmonitoring und die Steuerung von Funktionen des Immunsystems.

Produktion und Sicherheit von Lebens- und Futtermitteln

Das Geschäftsfeld umfasst die Risikobewertung ebenso wie die Überprüfung von Aussagen über positive Gesundheitswirkungen. Einzelne Lebens- und Futtermittelkomponenten werden ebenso untersucht wie komplexe Stoffmuster. Zusätzlich zu den klassischen chemischen Analysen und toxikologischen Untersuchungen entwickeln die Wissenschaftler preiswerte Screening- und Schnelltests.

Biotechnische Produktion, Bewertung und Prüfung von Stoffen

Das Geschäftsfeld fokussiert auf Themen zur Prävention und Nachhaltigkeit. Hauptaufgabe der industriellen Biotechnologie sind die Bereitstellung neuer und verbesserter Enzyme, Optimierung der Raum-Zeit-Ausbeuten biotechnologischer Prozesse, Umstellung der Prozesse auf preiswertere Substrate und eine verbesserte Aufarbeitung. Im Rahmen der Bewertung und Prüfung von Stoffen werden toxikologische und ökotoxikologische Untersuchungen und Risikobetrachtungen für Chemikalien, Pflanzenschutzmittel und Pharmaka durchgeführt. Hierbei setzen die Fraunhofer-Wissenschaftler auch komplexe Umweltsimulation ein.

The Fraunhofer Group for Life Sciences

The Fraunhofer Group for Life Sciences pools the Fraunhofer Gesellschaft's competencies in biology, biomedicine, pharmacology and toxicology.

Following the common principle of "Research for human health and the environment", six Fraunhofer Institutes offer concentrated expertise both in the preventive areas of environmental and consumer protection and also in the regenerative areas of medical therapy and ecological recovery.

Due to its extensive dialog with numerous collaborative partners in industry, the group can effectively enhance its innovation capabilities. Moreover, the international orientation of the group, which maintains branches in North America (IME) and China (IBMT), is a prerequisite for meeting the globalization challenges of today's business.

Members of the Fraunhofer Group for Life Sciences are the Fraunhofer Institutes for

- Biomedical Engineering IBMT
- Interfacial Engineering and Biotechnology IGB
- Molecular Biology and Applied Ecology IME
- Toxicology and Experimental Medicine ITEM
- Process Engineering and Packaging IVV
- Cell Therapy and Immunology IZI

Business Areas

Accelerated Drug Development

Accelerated drug development is one of the major challenges the pharmaceutical sector will have to face in the future. The business area covers diagnostics for individualized treatment and prevention, research and product development as well as production of clinical trial drugs in accordance with GMP-regulations, besides pre-clinical and clinical studies in accordance with GLP and GCP regulations.

Regenerative Medicine

One focus of the area is stem cells, particularly adult stem cells. The group develops novel handling systems and devices for transfer, differentiation and cloning of single cells and also technology and processes of cryoconservation. Other core competencies are in cell therapeutic methods regenerating dysfunctional tissues and organs, the focus here being placed on stroke, up to the biological substitution by in vitro cultured tissues (tissue engineering). In addition, the group develops strategies for immune tolerance induction, tolerance monitoring and for controlling the functions of the immunological system.

Production and Safety of Food and Animal Feed

The work of the area includes both risk assessment and verification of statements regarding positive health effects. Individual food and feed components but also complex substance samples are investigated. In addition to the traditional chemicals analyses and toxicological investigations, the scientists develop low-cost screening and express tests. Furthermore, the group produces genetically modified organisms and functional natural product components for foodstuffs and animal feed.



Fraunhofer Verbund Life Sciences

Biotechnical Production, Evaluation and Testing of Substances

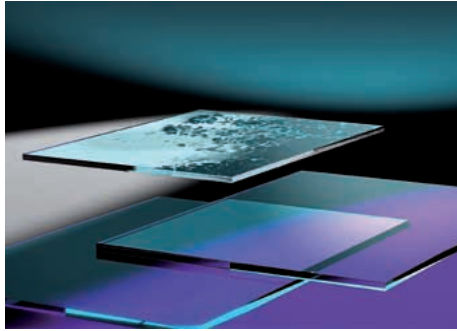
The topics of the business area are focussing on the challenges of sustainability and of environmental and consumer protection. The principal tasks of industrial biotechnology are to provide new or improved enzymes, to optimize the space-time yields of biotechnological processes, to modify processes so that less expensive substrates can be used, and to improve the processing. For substance testing and evaluation, toxicological and ecotoxicological studies as well as risk assessment of chemicals, plant protection products and pharmaceuticals are performed. One of the tools of the Fraunhofer experts use for this are complex environmental simulations.

Contact/Ansprechpartner

Fraunhofer Group for Life Sciences

Chairman of the Group:
Prof. Dr. Dr. Uwe Heinrich
Nikolai-Fuchs-Str. 1
30625 Hannover, Germany
Tel: +49 511 5350-120
uwe.heinrich@item.fraunhofer.de

Head of the Group Office and
Assistant to the Chairman of the Group:
Dr. Claus-Dieter Kroggel
Nikolai-Fuchs-Str. 1
30625 Hannover, Germany
Tel: +49 511 5350-103
claus.kroggel@item.fraunhofer.de
www.lifesciences.fraunhofer.de



Fraunhofer-Allianz Photokatalyse

Das Fraunhofer IME ist Mitglied der Allianz Photokatalyse der Fraunhofer-Gesellschaft, die von derzeit acht Fraunhofer-Instituten gebildet wird. Ziel der Allianz ist die Entwicklung neuer Material- und Schichtkonzepte für leistungsfähigere Photokatalysatoren sowie deren Applikation auf unterschiedlichsten Substraten wie Glas, Kunststoffen und Metallen. Das Fraunhofer IME unterstützt Firmen, die Nanotechnologie, insbesondere Photokatalysatoren, in ihren Produkten verwenden, beim Nachweis der Wirksamkeit ihrer Produkte, bei der Optimierung der Oberflächen (z. B. selbstreinigende Wirkung) oder beim Nachweis der Unbedenklichkeit für die Umwelt beim Einsatz freier Partikel.

Geschäftsfelder der Allianz

- Schaltbare Schichten
- Schichten für Innenanwendungen
- Schichten auf Glas und Keramik
- Schichten auf Kunststoffen
- Analyseverfahren und Wirksamkeitsmesstechnik
- Biologische Untersuchungen und Umweltauswirkungen

Mitglieder der Allianz Photokatalyse

Fraunhofer-Institut für

- Chemische Technologie ICT
- Elektronenstrahl- und Plasmatechnik FEP
- Fertigungstechnik und Angewandte Materialforschung IFAM
- Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB
- Molekularbiologie und Angewandte Oekologie IME
- Schicht- und Oberflächentechnik IST
- Silicatiforschung ISC
- Solare Energiesysteme ISE

Sprecher der Allianz Photokatalyse

Dr. Michael Vergöhl

Fraunhofer-Institut für Schicht- und Oberflächentechnik IST

Tel: +49 531 2155-640

michael.vergoehl@ist.fraunhofer.de

www.photokatalyse.fraunhofer.de

Fraunhofer-Forschung in Zukunftsfeldern

Im Jahr 2007 führte das IME folgende, von der Fraunhofer-Gesellschaft geförderte Projekte durch, um Grundlagen für die Erweiterung des FuE-Angebotes zu schaffen:

BioParticles: Herstellung und Charakterisierung von biochemisch funktionalisierten Nanopartikeln; MEF-Projekt (Mittelstandsorientierte Eigenforschung)

BioProChem: Entwicklung einer Technologieplattform für die integrierte Herstellung von biobasierten chemischen Produkten durch biotechnologische Verfahren; marktorientierte Strategische Vorlaufforschung (MAVO) von acht Fraunhofer-Instituten

IMHOTEP: Immunotherapie von obstructiven Atemwegserkrankungen durch ein Antikörperkonstrukt; MAVO-Projekt mit zwei Fraunhofer-Instituten

LOCOCHROM: Low Cost Gaschromatographie mittels Sensorarrays für Lebensmittelschnelltests; MEF- (Mittelstandsorientierte Eigenforschung) Projekt mit zwei Fraunhofer-Instituten

MoreCHO: Weiterentwicklung tierischer Zelllinien zur Nutzung als Expressionssystem; CHALLENGE Programm der Fraunhofer-Gesellschaft

Schneeealgen: Untersuchungen zur Eignung von Schneeealgen als Expressionssystem; MEF-Projekt in Kooperation mit dem Fraunhofer IBMT

Secure Air: Reduktion der Gefahren durch luftgetragene Mikroorganismen; MAVO-Projekt, sechs Fraunhofer-Institute

Smart Plastics: Entwicklung der Grundlagen für eine polymere Low-Cost Elektronik; marktorientierte Strategische Vorlaufforschung (MAVO) von neun Fraunhofer-Instituten

Technische Nutzung von Forisomen; MAVO-Projekt, drei Fraunhofer-Institute

TERPINE: Untersuchung eines biotechnologischen Zugangs zu anspruchsvollen Geruchs- und Geschmacksstoffen (MEF-Projekt)

Fraunhofer Photocatalysis Alliance

The Fraunhofer IME is a member of the Fraunhofer Photocatalysis Network, which currently includes eight Fraunhofer Institutes. The aim of the alliance is the development of new material and coating concepts for higher-performance photocatalysts and their application on various surfaces such as glass, plastics and metals.

The Fraunhofer IME supports industrial firms using products coated or treated with nanoparticles to demonstrate the product efficiency to potential clients, to optimize surfaces, e.g. to facilitate self-cleaning, or to prove that free particles cause no risk to the environment.

Business Areas

- Switchable coatings
- Coatings for indoor applications
- Coatings on glass and ceramics
- Coatings on plastics
- Analytical techniques and activity measurement
- Biocompatibility testing and environmental impact assessment

Members of the Photocatalysis Alliance

Fraunhofer Institutes for

- Chemical Technology ICT
- Electron and Plasma Technology FEP
- Manufacturing Engineering and Applied Materials Research IFAM
- Interfacial Engineering and Biotechnology IGB
- Molecular Biology and Applied Ecology IME
- Thin Films and Surface Engineering IST
- Silicate Research ISC
- Solar Energy Systems ISE

Spokesman of the Alliance

Dr. Michael Vergöhl
Fraunhofer-Institut für Schicht- und Oberflächentechnik IST
Tel: +49 531 2155-640
michael.vergoehl@ist.fraunhofer.de

www.photokatalyse.fraunhofer.de

Participation in Fraunhofer Research Projects in Future Technologies

BioParticles: Production and characterization of biochemically functionalized nanoparticles. MEF-project

BioProChem: Development of a technological platform for the integrated production of bio-based chemical products through biotechnological procedures. Market-oriented strategic research (MAVO) in co-operation with eight Fraunhofer Institutes

IMHOTEP: Immunotherapy of obstructive respiratory diseases using an antibody construct. MAVO research in co-operation with two Fraunhofer Institutes

LOCOCHROM: Low Cost Gaschromatography using sensor arrays for rapid test methods for food. MEF-(Small and Medium Sized Enterprises) oriented project with two Fraunhofer Institutes

MoreCHO: Enhanced Development of Animal Cell Cultures as Expression System. Fraunhofer CHALLENGE program

Secure Air: Reduction of dangers through air-transported microorganisms. MAVO project with six Fraunhofer Institutes

Snow Algae: Exploring the potential of snow algae as expression system. MEF-project with Fraunhofer IBMT

Smart Plastics: Development of the basics for polymeric low-cost electronics. MAVO research in co-operation with nine Fraunhofer Institutes

Technical use of Forisomes. MAVO-project with three Fraunhofer Institutes

Terpine: Investigation of a biotechnological approach towards upmarket flavours and odours (MEF-project)



Internationale Aktivitäten des Fraunhofer IME

Das Fraunhofer IME hat zahlreiche internationale Kooperationen und Projektpartner und führt auf den verschiedenen Forschungs- und Entwicklungsfeldern des Instituts einen regen wissenschaftlichen Austausch mit Hochschulen und anderen Forschungseinrichtungen. Ziel der Zusammenarbeit ist es, Trends und Entwicklungen frühzeitig zu erkennen, ein breiteres Know-how zu erwerben und neue Forschungsansätze und Technologien zu entwickeln und umzusetzen. Das so erworbene Wissen kommt den Auftraggebern des IME direkt zugute.

EU-Projekte

CellPROM: Cell programming by nanoscaled devices. Contract No. NMP4-CT-2004-500039

NORMAN: Network of reference laboratories and related organisations for monitoring and bio-monitoring of emerging environmental pollutants. Contract No. 018 486

PHARMA-PLANTA: Recombinant pharmaceuticals from plants for humans. Contract No. LSHB-CT-2003-503465

SAGE: SME-led Antibody Glyco-engineering. Contract No. 037241

Zusammenarbeit mit der Industrie

Im Berichtsjahr bestanden Kooperationen mit mehr als 90 nationalen und internationalen Kunden aus der Industrie sowie mit mehreren internationalen Industrieverbünden, für die vertrauliche Projekte durchgeführt wurden. 2007 wurden insbesondere die Geschäftsbeziehungen zu Firmen aus der pharmazeutischen Industrie und zu Biozid-Produzenten ausgebaut. Dabei konnten auch Kunden in den neuen EU-Beitrittsländern gewonnen werden.

Kooperation mit der RWTH Aachen

Durch die Anbindung des Institutsleiters, Professor Fischer, an die RWTH Aachen mit dem Institut für Biologie VII – Molekulare Biotechnologie – besteht eine enge Verflechtung personeller Art sowie hinsichtlich der Arbeitsfelder und der Zukunftsentwicklung. Neben Prof. Fischer als Lehrstuhlinhaber und Prof. Stefan Barth mit seinem Lehr- und Forschungsauftrag für „Experimentelle Medizin und Immuntherapie“ an der Medizinischen Fakultät der RWTH beteiligen sich mehrere Mitarbeiter des IME an Vorlesungen, Seminaren und Praktika. Diplom-, Master- und Doktorarbeiten werden ebenfalls am IME durchgeführt.

Eine enge Kooperation besteht mit gaiac, dem Forschungsinstitut für Ökosystemanalyse und -bewertung e.V. Mit diesem Aninstitut der RWTH führt das IME u. a. im Auftrag der Industrie Mesokosmosstudien für die Zulassung von Pflanzenschutzmitteln durch.

Lehr- und Hochschultätigkeit außerhalb der RWTH

Prof. Rainer Fischer hält am Mediterranean Agronomic Institute of Chania, Griechenland, Vorlesungen und Kurse zur Molekularen Biotechnologie ab. Prof. Dr. Dirk Prüfer hat den C3-Lehrstuhl für pflanzliche Biotechnologie an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster inne.

International activities of the IME

The Fraunhofer IME co-operates with many international research and project partners, and remains in close contact with universities and other research establishments. The aim of these co-operative activities is to recognize trends and developments as they emerge, to broaden the know-how of the staff and to develop and implement novel research approaches and technologies.

EU Projects

CellPROM: Cell programming by nanoscaled devices. Contract No. NMP4-CT-2004-500039

NORMAN: Network of reference laboratories and related organisations for monitoring and bio-monitoring of emerging environmental pollutants. Contract No. 018 486

PHARMA-PLANTA: Recombinant pharmaceuticals from plants for humans. Contract No. LSHB-CT-2003-503465

SAGE: SME-led Antibody Glyco-engineering. Contract No. 037241

Cooperation with the Industry

In 2007, the institute co-operated with over 90 national and international clients in industry and several international industrial associations for whom confidential projects were conducted. Especially the business relations with companies of the pharmaceutical industry and producers of biocidal products were expanded. At the same time, new clients could be acquired in the new EU accession countries.

Cooperation with the University of Technology (RWTH) Aachen

Fraunhofer IME has close ties with the RWTH Aachen in terms of personnel and areas of research. Professor Rainer Fischer is chair and director of the Institute for Molecular Biotechnology and Professor Stefan Barth holds a lectureship and research assignment for "Experimental Medicine and Immunotherapy" at the medical faculty. Further IME scientists are involved in lectures, courses and seminars.

Diploma, bachelor and master degrees as well as PhDs are also conducted at the IME. In addition, there is a close co-operation with the research institute for ecosystem analysis and assessment of the RWTH, gaiaac. The performance of mesocosm studies for industrial clients, as required for the registration of pesticides, is one example of a joint project involving Fraunhofer IME and gaiaac.

Additional Lecturing Assignments

Prof. Rainer Fischer holds lectures and courses on Biotechnology at the Mediterranean Agronomic Institute of Chania, MAICh, Greece.

Prof. Dirk Prüfer is chair of the Institute of Plant Biochemistry and Biotechnology at the University of Münster.



Mitarbeit in Fachorganisationen und Gremien

Memberships of Editorial Boards and Committees

Zeitschriften

Scientific Journals

„Bodenschutz“, Erich Schmidt Verlag;
Redaktionsbeirat: Dr. Werner Kördel

„Journal of Soils and Sediments“,
ecomед, Editorial Board:
Dr. Werner Kördel,
Dr. Kerstin Hund-Rinke

„Recent Patents on Biotechnology“,
Bentham Science Publishers Ltd.;
Editorial Board: Dr. Stefan Schillberg

„The Open Biotechnology Journal“,
Bentham Science Publishers Ltd.;
Editorial Board: Dr. Stefan Schillberg

„Transgenic Research“, Kluwer Academic Publishers; Associate Editors:
Prof. Dr. Rainer Fischer,
Dr. Stefan Schillberg

„Umweltwissenschaften und Schadstoff-Forschung“, ecomed; Herausgebergremium: Dr. Kerstin Hund-Rinke, Dr. Werner Kördel

Gremientätigkeit

Committees

BMBF (Sicherheitsforschung und Monitoring); Mitglied des Wissenschaftlichen Beirates: Prof. Dr. Dirk Prüfer

BMU-NanoDialog 2006-2008, Arbeitsgruppe 2 „Chancen für Umwelt und Gesundheit“; Mitglied: Dr. Kerstin Hund-Rinke

BUA (Beratergremium für Altstoffe);
Mitglied: Dr. Werner Kördel

DFG, Steering Group Systembiologie;
Mitglied: Prof. Dr. Rainer Fischer

DFG, Arbeitsgruppe „Fortschritte in der Analytik von Pflanzenschutzmitteln“;
Mitglied: Dr. Josef Müller

DIN NMP 293 Photokatalyse, Arbeitskreis „Anti-Mikrobielle Wirkung“;
Mitglied: Dr. Kerstin Hund-Rinke

DIN, Normenausschuss Wasserwesen (NAW), Arbeitsausschuss I 1 „Bodenschutz, Altlastensanierung und Entsorgung“, UA 2 „Entsorgung“; Mitglied: Karlheinz Weinfurter

DIN, Normenausschuss Wasserwesen (NAW), Arbeitsausschuss I 2 „Boden- und Abfalluntersuchung“, UA 1 „Probenahme“; Mitglied: Karlheinz Weinfurter
UA 4 „Biologische Verfahren“; Mitglied: Dr. Kerstin Hund-Rinke

DIN, Normenausschuss Wasserwesen (NAW) UA 2, AK 52 „Perfluorierte Verbindungen“ und AK 54 „Polycyclische Moschusverbindungen“; Mitglied: Dr. Josef Müller

DIN, Normenausschuss Wasserwesen (NAW) VI 1 „Boden – Bodenbeschaffenheit“; Mitglied: Dr. Werner Kördel

EFSA, Working Group on the new guidance document about persistence of pesticides in soil;
Mitglied: Dr. Michael Klein

EU, High Level Expert Group, 7th Framework Programme;
Mitglied: Prof. Dr. Rainer Fischer

FBU, Fachbeirat für Bodenuntersuchungen; Mitglied: Dr. Werner Kördel

Fachbeirat Verbraucherschutz;
Mitglied: Dr. Michael Klein

Fachbeirat Bodenwissenschaften der Fachhochschule Osnabrück, FB Agrarwissenschaften; Mitglied: Dr. Kerstin Hund-Rinke

FOCUS (Forum for international coordination of pesticide fate models and their use); Arbeitsgruppen „Version Control of Scenarios“ und „Ground water“; Mitglied: Dr. Michael Klein

GDCh, Fachgruppe „Umweltchemie und Ökotoxikologie“, Arbeitskreis „Bodenchemie und Bodenökologie“; Mitglieder: Dr. Michael Klein, Dr. Werner Kördel; Arbeitskreis „Umweltmonitoring“; Leitung: Dr. Heinz Rüdell

Handbuch der Bodenuntersuchung;
Mitglied des Beirates: Dr. Werner Kördel

IUPAC, Division of Chemistry and the Environment (DCE); Mitglied: Dr. Werner Kördel

KGITTC, Korean-German Industrial Technology Cooperation Committee; Mitglied: Prof. Dr. Rainer Fischer

Kommission Bodenschutz beim Umweltbundesamt; Mitglied: Dr. Kerstin Hund-Rinke

Kommission zur Bewertung wasser-gefährdender Stoffe (KBwS) des BMU; Mitglied: Dr. Christoph Schäfers

OECD Drafting Group for Fish Tests (FDG); Mitglied: Dr. Christoph Schäfers

OECD Advisory Group „Freshwater Lentic Field Tests“; Mitglied: Dr. Christoph Schäfers

SETAC Advisory Groups on Pharmaceuticals and on Bioaccumulation; Mitglied: Dr. Christoph Schäfers

Sachverständigenausschuss für die Zulassung von Pflanzenschutzmitteln, BVL; Mitglied: Dr. Christoph Schäfers

SETAC-Europe German Language Branch; Präsident 2007:
Dr. Udo Hommen

UBA, Arbeitskreis „Fortentwicklung von Prüfmethoden im Rahmen des Stoffrechts: AK Ökotoxikologie, Akkumulation und Abbau in der Umwelt“; Mitglied: Dr. Christoph Schäfers

Wissenschaftlicher Beirat des Life Science-Center der Universität Hohenheim; Mitglied: Prof. Dr. Rainer Fischer

Wissenschaftlicher Beirat für Düngungsfragen des BMELV; Mitglied: Dr. Kerstin Hund-Rinke

Wissenschaftsrat; Anhörung des Ausschusses Medizin zur Situationsaufnahme öffentlich geförderter GMP Kapazität in Deutschland; Sachverständiger: Dr. Stephan Hellwig

Ausrichtung von Veranstaltungen *Organization of Scientific Meetings*

3rd Pharma-Planta EU Meeting, Vienna, Austria, 1.-3.2.2007;
organized by BOKU (Universität für Bodenkultur), Wien; co-organizer: Fraunhofer IME

UBA-Fachgespräch „Charakterisierung endokrin vermittelter Wirkungen in Fischen (FKZ 206 67 470)“, Umweltbundesamt Dessau, 21.6.2007;
in co-operation with ECT (organization, moderation)

Workshop „Food Chain Management in der Fraunhofer-Gesellschaft“, München, 4.7.2007;
organized by Fraunhofer IME and the Fraunhofer Group for Microelectronics VμE

New Cells for New Vaccines II, Wilmington, Delaware, USA, 17.-20.9.2007;
joint organization of CMB, InB Biotechnologies Inc. and IABS International Association for Biologicals

Präsentation auf Messen und Ausstellungen *Presentations at Fairs and Exhibitions*

Biologicals Production, Berlin, 26.-28.2.2007; in co-operation with PharmedArtis GmbH

BIOTECHNICA 2007, Hannover, 9.-11.10.2007; joint presentation of the Fraunhofer Group for Life Sciences with focus on pharmaceutical product development, GMP, BioSafety

Participants of the LEMTOX Workshop on: Ecological Models in Support of Regulatory Risk Assessments of Pesticides: Developing a Strategy for the Future. Leipzig, 10.-12.9.2007



Veröffentlichungen
Publications

Barth, S.:

The next generation of recombinant immunotoxins.

Pharma Focus Asia 4 (2007) 29–31

Bücking, M.:

PFT – der unbekannte Umwelt-schadstoff.

UmweltMagazin Nr. 6 (2007) 26–27

Brändli, R.C., Kupper, T., Bucheli, T.D., Zennegg, M., Huber, S., Ortelli, D., Müller, J., Schaffner, C., Iozza, S., Schmid, P., Berger, U., Edder, P., Oehme, M., Stadelmann, F.X., Tarradellas, J.:

Organic pollutants in compost and digestate: Part 2. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins, and -furans, dioxin-like polychlorinated biphenyls, brominated flame retardants, perfluorinated alkyl substances, pesticides, and other compounds.

Journal of Environmental Monitoring 9, No. 5 (2007) 465–472

Chichester, J.A. Yusibov, V.:

Plants as alternative systems for production of vaccines.

Human Vaccines 3, No. 4 (2007) 146–148

Chichester, J.A., Musiyshuk, K., Rosa, P. de la, Horsey, A., Stevenson, N., Ugulava, N., Rabindran, S., Palmer, G.A., Mett, V., Yusibov, V.:

Immunogenicity of a subunit vaccine against *Bacillus anthracis*.

In: E. Kurstak (ed.) Vaccines, immunisation and immunotherapy-Based on the Fifth World Congress on Vaccines, Immunisation and Immunotherapy, Montreal, Canada, 6–9 November 2006. Vaccine 25, Issue 16 (2007) 3111–3114

Decken, V. von der:

Studies on the molecular structure of uteroglobin suggesting a functional ligand.

Reihe: Fortschritte der Anatomie, Embryologie und Reproduktionsbiologie (H.M. Beier, Hrsg.), Shaker Verlag Aachen (2007), 122 S.; ISBN 978-3-8322-6069-9

Erdtmann-Vourliotis, M., Klein, M., Hohgardt, K.:

Assuring health protection for bystanders and residents – Thought starter for a mathematical model for estimating short-term and long-term exposure events with plant protection products and a proposal for a step-by-step procedure.

J. Verbr. Lebensm. 2 (4) (2007) 383–392

Fischer, R.:

Opportunities and Challenges for Production of Recombinant Pharmaceuticals in Plant Expression Systems.

In: M. Baum, K. Ghosh (eds.) Harnessing Biotechnology and Genetic Engineering for Agricultural Development in the Near East and North Africa; Proceedings of a Policy Dialogue Meeting, Kairo, 12.–14. 2. 2006, International Center for Agricultural Research in the Dry Areas (ICARDA), Aleppo, Syria (2007) 39–46

Fischer, R., Twyman, R., Hellwig, S., Drossard, J., Schillberg S.:

Facing the future with pharmaceuticals from plants.

In: Z. Xu et al. (eds.) Biotechnology and Sustainable Agriculture 2006 and Beyond, Springer (2007) 13–32

Fliedner, A., Schäfers, C.:

Wassergefährdungspotenzial nativer Öle und Fette: Berücksichtigung physikalischer Effekte.

UWSF – Z Umweltchem Ökotox 19 (2) (2007) 103–107

Frach, P., Glöb, D., Vergöhl, M., Hund-Rinke, K., Trick, I.:

Physikalisch-chemische und mikrobiologische Wirkung gesputterter photokatalytischer Titanoxid-Schichten.

Vakuum in Forschung und Praxis 19, Nr. 6 (2007) 20–27

Gies, A., Schroeter-Kermani, C., Ruedel, H., Paulus, M., Wiesmueller, G.A.:

Frozen Environmental History: The German Environmental Specimen Bank.

Organohalogen Compounds Vol. 69 (2007) 504–507

Hombach, A.A., Schildgen, V., Heuser, C., Finner, R., Gilham, D.E., Abken, H.:

T cell activation by antibody-like immunoreceptors: The position of the binding epitope within the target molecule determines the efficiency of activation of redirected T cells.

Journal of Immunology 178 (2007) 4650–4657

Hund-Rinke, K., Simon, M.:

Biologische Testverfahren in der Vor-Ort-Analytik zur Beurteilung der Qualität von Böden und Bodenmaterialien: Mikrobielle Atmungsaktivität.

In: J. Römbke, S. Jänsch, H.-J., Schallnaß, A. Eisenträger, K. Hund-Rinke, H. Neumann-Hensel (Hrsg.): Erprobung und Vorbereitung einer praktischen Nutzung ökotoxikologischer Testsysteme, Sidus-Verlag (2006) 225–286; ISBN 3-937451-10-2

Hund-Rinke, K., Simon, M.:

Bioavailability assessment of contaminants in soils via respiration and nitrification tests.

Environmental Pollution (2007) <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.env-pol.2007.08.003>

Klabunde, J., Kleebank, S., Piontek, M., Hollenberg, C.P., Hellwig, S., Degelmann, A.:

Increase of calnexin gene dosage boosts the secretion of heterologous proteins by *Hansenula polymorpha*.

FEMS Yeast Research 7, No. 7 (2007) 1168–1180

Klein, M.:

Long term surface water simulations with STEPS-1-2-3-4.

In: A.A.M. Del Re, E. Capri, G. Fragoulis, M. Trevisan (eds.) Environmental Fate and Ecological Effects of Pesticides, La Goliardica Pavese, Piacenza (2007) 950–957; ISBN 978-88-7830-473-4

Knacker, T., Schäfers, C., Teigeler, M., Braunbeck, T.:

Charakterisierung endokrin vermittelter Wirkungen in Fischen: Relevante Parameter für die Entwicklung einer neuen OECD-Testmethode und die Anwendung in der gesetzlichen Umweltrisikobewertung.

UBA-Forschungsbericht, FKZ 206 67 470 (2007) 96 S.

Knapp, E., Achor, D., Lewandowski, D.J.: **Tobacco mosaic virus defective RNAs expressing C-terminal methyltransferase domain sequences are severely impaired in long-distance movement in *Nicotiana benthamiana*.**

Virology 367, No. 1 (2007) 82–91

Kördel, W., Weinfurter, K.:

Auswahl und Nutzung von Referenzmatrices zur Bestimmung von Stoffeigenschaften und des Umweltverhaltens von Stoffen.

Mitt Umweltchem Ökotox 13, Nr. 4 (2007) 99–102

Kördel, W., Herrchen, M., Müller, J., Kratz, S., Fleckenstein, J., Schnug, E., Saring, U., Thomas, J., Reinhold, J.: **Begrenzung von Schadstoffeinträgen bei Bewirtschaftungsmaßnahmen in der Landwirtschaft bei Düngung und Abfallverwertung.**

UBA-Texte 30–2007, 122 Seiten; ISSN 1862–4804

Litz, N., Müller, J., Böhmer, W.:

Occurrence of polycyclic musks in sewage sludge and their behaviour in soils and plants. Pt.2: Investigation of polycyclic musks in soils and plants.

Journal of Soils and Sediments 7, No. 1 (2007) 36–44

Maclean, J., Koekemoer, M.,

Oliver, A.J., Stewart, D., Hitzeroth, I. I., Rademacher, T., Fischer, R., Williamson, A.-L., Rybicki, E.P.:

Optimization of human papillomavirus type 16 (HPV-16) L1 expression in plants: Comparison of the suitability of different HPV-16 L1 gene variants and different cell-compartment localization.

Journal of General Virology 88, No. 5 (2007) 1460–1469

Meissner, U., Schröder, E., Scheffler, D., Martin, A.G., Harris, J.R.:

Formation, TEM study and 3D reconstruction of the human erythrocyte peroxiredoxin-2 dodecahedral higher-order assembly.

Micron 38, No. 1 (2007) 29–39

Mett, V., Shamloul, A.M., Hirai, H., Zhou, Z., Notkins, A., Yusibov, V.:

Engineering and expression of the intracellular domain of insulinoma-associated tyrosine phosphatase (IA-2ic), a type 1 diabetes autoantigen, in plants.

Transgenic Research 16, No 1 (2007) 77–84

Mett, V., Lyons, J., Musiyshuk, K., Chichester, J.A., Brasil, T., Couch, R., Sherwood, R., Palmer, G.A., Streatfield, S.J., Yusibov, V.: **A plant-produced plague vaccine candidate confers protection to monkeys.**

In: E. Kurstak (ed.) Vaccines, immunisation and immunotherapy; based on the Fifth World Congress on Vaccines, Immunisation and Immunotherapy, Montreal, Canada, 6–9 November 2006. Vaccine 25, Issue 16 (2007) 3014–3017

Müller, J.:

Risikobewertung von Chemikalien. LaborPraxis, Januar/Februar (2007) 20–21

Munns, Jr., W.R., Gervais, J.A., Hoffmann, A.A., Hommen, U., Nacci, D.E., Nakamaru, M., Sibly, R., Topping, C.J.:

Modeling Approaches to Population-Level Ecologic Risk Assessment.

In: L.W. Barnhouse, W.R. Munns, Jr., M.T. Sorensen (eds.) Population-Level Ecologic Risk Assessment, SETAC Press, Pensacola, Florida (2007) 179–210; ISBN 978-1-880611-93-7

Nendza, M., Müller, M.:

Discriminating toxicant classes by mode of action. 3. Substructure indicators.

SAR and QSAR in Environmental Research 18, No. 1–2 (2007) 155–168

Neuwoehner, J., Schofer, A., Erlenkaemper, B., Steinbach, K., Hund-Rinke, K., Eisenträger, A.:

Toxicological characterization of 2,4,6-trinitrotoluene, its transformation products, and two nitramine explosives.

Environmental Toxicology and Chemistry 26, No 6 (2007) 1090–1099

Noll, G.A., Fontanellaz, M.E., Rüping, B., Ashoub, A., Bel, A.J.E. van, Fischer, R., Knoblauch, M., Prüfer, D.: **Spatial and temporal regulation of the forisome gene for1 in the phloem during plant development.** Plant Molecular Biology 65, No. 3 (2007) 285–294

Rechmann, H., Friedrich, A., Forouzan, D., Barth, S., Schnabl, H., Biselli, M., Boehm, R.: **Characterization of photosynthetically active duckweed (*Wolffia australiana*) in vitro culture by Respiration Activity Monitoring System (RAMOS).** Biotechnology Letters 29, No. 6 (2007) 971–977

Ribbert, M., Wolters, A., Barth, S., Stöcker, M., Schaeffer, A., Fischer, R., Finner, R.: **Immunodetection of *Venturia inaequalis* ascospores with phage antibodies.** Journal of Phytopathology: Phytopathologische Zeitschrift 155, No. 3 (2007) 170–177

Römbke, J., Jänsch, S., Schallnaß, H.-J., Eisenträger, A., Hund-Rinke, K., Neumann-Hensel, H. (Hrsg): **Erprobung und Vorbereitung einer praktischen Nutzung ökotoxikologischer Testsysteme.** Sidus-Verlag (2006) 372 S.; ISBN 3-937451-10-2

Rüdel, H., Schröter-Kermani, C.: **The Environmental Specimen Bank Programme in Germany.** Proceedings of the International Seminar "Establishment and Applications of an Environmental Specimen Bank", National Institute of Environmental Research (NIER), Seoul, South Korea, 1.6.2007: 67–90

Rüdel, H., Müller, J., Steinhanses, J., Schröter-Kermani, C.: **Retrospective monitoring of organotin compounds in freshwater fish from 1988 to 2003: Results from the German Environmental Specimen Bank.** Chemosphere 66, No. 10 (2007) 1884–1894

Rüdel, H., Bester, K., Eisenträger, A., Franzaring, J., Haarich, M., Köhler, J., Körner, W., Oehlmann, J., Paschke, A., Ricking, M., Schröder, W., Schröter-Kermani, Ch., Schulze, T., Schwarzbauer, J., Theobald, N., von der Trenck, Th., Wagner, G., Wiesmüller, G.A.: **Positionspapier zum stoffbezogenen Umweltmonitoring – Arbeitskreis Umweltmonitoring in der GDCh-Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie. Teil 1.** Mitt Umweltchem Ökotox 13 (2) (2007) 34–41

Rüdel, H., Bester, K., Eisenträger, A., Franzaring, J., Haarich, M., Köhler, J., Körner, W., Oehlmann, J., Paschke, A., Ricking, M., Schröder, W., Schröter-Kermani, Ch., Schulze, T., Schwarzbauer, J., Theobald, N., von der Trenck, Th., Wagner, G., Wiesmüller, G.A.: **Positionspapier zum stoffbezogenen Umweltmonitoring – Arbeitskreis Umweltmonitoring in der GDCh-Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie. Teil 2.** Mitt Umweltchem Ökotox 13 (3) (2007) 72–79

Rüdel, H. et al. (Arbeitskreis Umweltmonitoring in der GDCh-Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie): **Stoffbezogenes Umweltmonitoring.** In: Handbuch der Umweltmedizin, Loseblattwerk, 37. Ergänzungslieferung, Oktober 2007, ecomed MEDIZIN, Landsberg, Band 2, Kapitel IV-71.1, S. 1–48

Ruthardt, N., Kawchuk, L.M., Fischer, R., Emans, N.: **Tomato protein of the resistance gene Ve2 to verticillium wilt [*Verticillium spp.*] is located in the endoplasmic reticulum.** Canadian Journal of Plant Pathology 29 (1) (2007) 3–8

Sack, M., Paetz, A., Kunert, R., Bomble, M., Hesse, F., Stiegler, G., Fischer, R., Katinger, H., Stöger, E., Rademacher, T.: **Functional analysis of the broadly neutralizing human anti-HIV-1 antibody 2F5 produced in transgenic BY-2 suspension cultures.** FASEB Journal 21, No. 8 (2007) 1655–1664

Schäfers, C.: **Toxizität und Populationsökologie – Wirkungen von 3,4-Dichloranilin auf Fische mit unterschiedlichen Reproduktionsstrategien.** Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 1991 (Nachdruck: Stuttgart, Fraunhofer IRB Verlag, 2007); ISBN 978-3-8167-7575-8; 174 S.

Schäfers, C.: **Grundproblematik gefährlicher Stoffe in Gewässern.** Gewässerschutz – Wasser – Abwasser 207 (J. Pinnekamp, Ges. z. Förderung d. Siedlungswasserwirtschaft an der RWTH Aachen e.V., Hrsg.) 40. Essener Tagung für Wasser- und Abfallwirtschaft, 14.–16.3.2007 in Aachen (2007) 32/1 – 32/8

Schäfers, C., Teigeler, M., Wenzel, A., Maack, G., Fenske, M., Segner, H.: **Concentration- and time-dependent effects of the synthetic estrogen, 17alpha-ethinylestradiol, on reproductive capabilities of the zebrafish, *Danio rerio*.** Journal of Toxicology and Environmental Health, Pt. A 70, No. 9 (2007) 768–779

Schillberg, S.:

Pflanzenbiotechnologie.

In: H.-J. Bullinger (ed.) *Technologieführer – Grundlagen, Anwendungen*, Trends, Springer (2007) 178–181

Schillberg, S., Twyman, R.M.:

Pharma-Planta: Recombinant pharmaceuticals from plants for human health.

In: M. Engelhard, K. Hagen, F. Thiele (eds.) *Pharming: A new branch in Biotechnology*. Europäische Akademie, Grau Reihe Nr. 43 (2007) 13–30

Schulze, T., Ricking, M., Schröter-Kermani, C., Körner, A., Denner, H.-D., Weinfurter, K., Winkler, A., Pekdeger, A.:

The German Environmental Specimen Bank. Sampling, processing, and archiving sediment and suspended particulate matter.

JSS – J Soils Sediments 7 (6) (2007) 361–367

Segers, K., Sperandio, O., Sack, M., Fischer, R., Miteva, M.A., Rosing, J., Nicolaes, G.A.F., Villoutreix, B.O.:

Design of protein-membrane interaction inhibitors by virtual ligand screening, proof of concept with the C2 domain of factor V.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America: PNAS 104, No. 31 (2007) 12697–12702

Seidel, B., Thomzig, A., Buschmann, A., Groschup, M.H., Peters, R., Beekes, M., Terytze, K.:

Scrapie Agent (Strain 263K) Can Transmit Disease via the Oral Route after Persistence in Soil over Years.

PLoS ONE 2(5): e435. doi:10.1371/journal.pone.0000435; <http://www.pubmedcentral.nih.gov/tocrender.fcgi?action=archive&journal=440> 2 (2007), Nr.5, S.e435

Srivastava, V., Schinkel, H., Witzell, J., Hertzberg, M., Torp, M., Srivastava, M.K., Karpinska, B., Melzer, M., Wingsle, G.:

Downregulation of high-isoelectric-point extracellular superoxide dismutase mediates alterations in the metabolism of reactive oxygen species and developmental disturbances in hybrid aspen.

The Plant Journal 49, No. 1 (2007) 135–148

Streatfield, S.J.:

Approaches to achieve high-level heterologous protein production in plants.

Plant Biotechnology Journal 5, No. 1 (2007) 2–15

Twyman, R.M., Schillberg, S., Fischer, R.:

Molecular farming of antibodies in plants.

In: P. Ranalli (ed.) *Improvement of crop plants for industrial end uses*, Springer (2007) 435–469

Twyman, R.M., Schillberg, S., Fischer, R.:

Production of Therapeutic Antibodies in Plants.

In: O. Kayser, W. J. Quax (eds.) *Medicinal Plant Biotechnology*, Volume 2, Wiley-VCH Verlag GmbH (2007) 319–339

Uhde-Holzem, K., Fischer, R., Commandeur, U.:

Genetic stability of recombinant potato virus X virus vectors presenting foreign epitopes.

Archives of Virology 152, No. 4 (2007) 805–811

Wehner, M., Jacobs, P., Esser, D., Schinkel, H., Schillberg, S.:

Laser-mediated perforation of plant cells.

In: A. Vogel (ed.) *Therapeutic Laser Applications and Laser-Tissue Interactions III*, Proceedings of SPIE-OSA Biomedical Optics, Vol. 6632 SPIE (2007) W1-W9

Dissertationen *Doctoral Theses*

Agdour, Siham:

Production and characterization of the recombinant wheat chitinase Wch1 and generation of chitin-specific antibodies.

RWTH Aachen

Nickel, Holger:

Immunomodulation der Kartoffel-Blattrollvirus (PLRV) Multiplikation via Expression virusspezifischer, rekombinanter Antikörper *in planta*.

RWTH Aachen

Orecchia, Martin:

Generation and characterization of single chain antibody fragments binding to the coat protein of grapevine leafroll associated virus 2 and 3.

RWTH Aachen

Schmale, Kathrin:

Einsatz von Pflanzenzellkulturen als industriell nutzbare Expressionssysteme für therapeutische Proteine.

RWTH Aachen

Wüllner, Ulrich:

Cell-surface receptor specific delivery of short interfering RNAs via bivalent aptamer-siRNA transcripts or covalent antibody-siRNA conjugates.

RWTH Aachen

Diplom-, Bachelor- und Master-Arbeiten

Diploma, Bachelor and Master Theses

Fatherazi, Elnaz:

Generation and expression of single chain antibodies against the G-Protein coupled receptor RAI3.

RWTH Aachen

Göhring, Andreas:

Expression, Reinigung und funktionelle Charakterisierung eines Streptavidin-Pseudomonas-Exotoxin-Fusionsproteins.

RWTH Aachen

Heidemüller, Christina:

Heterogenität von Bodeneigenschaften auf Flächen des Umweltmonitoring (Untersuchung chemisch-physikalischer und biologischer Parameter).

FH Osnabrück

Jäger, Gernot:

Construction, expression, purification and characterization of CD30-targeting DAPK-based immunokinases.

RWTH Aachen

Jonik, Claudia:

Reinigung und Charakterisierung von in Pflanzen produziertem humanem Serumalbumin.

Fachhochschule Jülich

Kirchhoff, Janina:

Produktion des Mucin-1 spezifischen Vollängenantikörpers M12 in Tabaksuspensionszellen.

Universität Münster

Kühn, Chris:

Expression und Charakterisierung des Mucin-1 spezifischen single chain Antikörpers scFvM12 und des scFvM12-Uteroglobulin Fusionsproteins.

Fachhochschule Jülich

Lauterbach, Bernd:

Versuche zur Transformation von Farn.

Fachhochschule Jülich

Mooshake, Rudolf Andreas:

Eignung von Labortests zur Ermittlung der Quellstärke von sprengstofftypischen Verbindungen in kontaminierten Rüstungsaltslasten.

Fachhochschule Osnabrück

Müller, Rebekka:

Funktionelle Charakterisierung rekombinanter Granzyme.

RWTH Aachen

Otte, Burkhard:

Charakterisierung und Analyse von sekretierten Proteasen in Tabak-suspensionszellen.

RWTH Aachen

Peuscher, Anne:

Produktion des Ornithin Decarboxylase (ODC)-spezifischen Antikörperfragmentes scFvODC1 in prokaryotischen und eukaryotischen Zellen sowie Untersuchungen zur Immunomodulation der ODC-Aktivität in Säugetierzellen.

RWTH Aachen

Schleppütz, Marco:

Development of upstream processes for the production of recombinant human mannan-binding lectin in Chinese hamster ovary cells.

RWTH Aachen

Schlepütz, Tino:
Downstream process development of human recombinant mannan-binding lectin from mammalian cell cultures.
RWTH Aachen

Schulze, Ines:
Construction, expression and characterization of a recombinant fusion protein for the targeted inhibition of colon cancer proliferation and metastasis.
Ecole Supérieure de Biotechnologie, Strasbourg, France

Vetten, Christoph:
**Reinigung und Charakterisierung des in Tabak produzierten Wiesens-
lieschgraspollenallergen Phl p 1.**
RWTH Aachen

Wahner, Verena:
Klonierung und Charakterisierung einer Cysteinprotease aus *Nicotiana tabacum* Suspensionszellen.
Fachhochschule Aachen

Vorträge und Poster *Presentations and Posters*

Barth, S.:
Generation and use of antibody-conjugated nanoparticles: From targeted molecular biology to immunodiagnosis and therapy.
Presentation, Biomedica, Aachen, 22.3.2007

Barth, S.:
The next generation of recombinant immunotoxins.
Presentation, 3rd World Congress of the Board of Pharmaceutical Sciences of FIP, Amsterdam, The Netherlands, 25.4.2007

Barth, S.:
Novel strategies for diagnosis and treatment of cancer, allergies, and autoimmune diseases.
Presentation, Alligator, Lund, Sweden, 4.7.2007

Barth, S.:
Generation and modification of recombinant tumor-specific antibody fragments for directed immobilization of luminescent nanoparticles.
Presentation, LUNA-Verbundtreffen, Institut für Biologie, Osnabrück, 11.10.2007

Bücking, M., Jürling, H.:
Perfluorinated compounds in potato and potato products – a pilot study.
Poster, Recent Advances in Food Analysis, Prague, Czech Republic, 6.–9.11.2007

Boettcher, M., Teigeler, M., Schäfers, C., Braunbeck, T.:
Effect of endocrine active substances on populations of the zebrafish (*Danio rerio*).
Poster, 17th SETAC Europe Annual Meeting, Porto, Portugal, 20.–24.5.2007

Bogner, P., Krüger, T., Tur, M.K., Barth, S., Ostendorf, T., Floege, J.:
Selection of scFv-presenting phages specific against mouse mesangial cells.
Poster, Biomedica 2007, Aachen, 21.–22.3.2007

Bortesi, L., Avesani, L., Raven, N., Bock, R., Schillberg, S., Pezzotti, M.:
Expression of the anti-inflammatory cytokine IL-10 in tobacco.
Poster, PBVA 2007 – 2nd International Conference Plant-Based Vaccines & Antibodies, University of Verona, Italy, 18.–20.6.2007

Bruch, H., Klockenbring, T., Redding, N., Breuer, G., Kiefer, H., Barth, S.:
Tolerance-breaking protocols for GPCR antibody generation.
Poster, Biomedica 2007, Aachen, 21.–22.3.2007

Drossard, J.:
Downstream processing of recombinant API produced in plants.
Presentation, Pharma-Planta, 3rd Annual Meeting 2007, Vienna, Austria, 1.–3.2.2007

Fischer, R.:
Engineering of vaccines and antibodies and their production in plant based systems.
Presentation, System biotechnology of plant host cells (Arabidopsis and tobacco), Geert de Jaeger, Gent, Belgium, 25.1.2007

Fischer, R.:

Plant derived antibodies go towards the clinic.

Presentation, Pharma Planta, 3rd Annual Meeting, Vienna, Austria, 1.–3.2.2007

Fischer, R.:

Challenges in the provision of clinical grade biopharmaceuticals from plant biomass.

Presentation, Plant Transformation Technology Meeting, Vienna, Austria, 6.2.2007

Fischer, R.:

Von Plantibodies zu Chemical Plants.

Presentation, Dechema Kolloquium „Neue Pflanzen für die stoffliche Nutzung“, Frankfurt, 15.2.2007

Fischer, R.:

Engineering of plant cells for the production of pharmaceuticals.

2nd European Cell Line Development & Engineering Conference, Vienna, Austria, 5.–8.3.2007

Fischer, R.:

Biopharmaceuticals from plant production platforms moving towards systems biotechnology.

Presentation, 3rd EuroBio Conference, Aachen, 21.3.2007

Fischer, R.:

Qualitative and quantitative comparison of protein expression systems for the manufacturing of antibodies.

Presentation, EUFEPS & EAPB Workshop on Monoclonal Antibodies, Amsterdam, The Netherlands, 26.–27.4.2007

Fischer, R.:

Gene expression patterns in zebrafish embryo exposed to toxicants – proposal for the extension of zebrafish embryo model as a universal high-throughput screening system.

Helmholtz Centre for Environmental Research UFZ, Department of Cell Toxicology, Leipzig, 27.4.2007

Fischer, R.:

Moving plant-derived anti-HIV antibodies towards clinical trials.

Presentation, PBVA 2007 – 2nd International Conference Plant-Based Vaccines & Antibodies, University of Verona, Italy, 18.–20.6.2007

Fischer, R.:

Opportunities and challenges for antibody and vaccine based biopharmaceuticals from plant cells.

Presentation, 2nd Annual: Strategic Alliances in the Animal Health Industry, Amsterdam, The Netherlands, 3.–4.7.2007

Fischer, R.:

Innovation and Excellence Centers in LifeSciences – Models and Experiences.

Presentation, FP7 Conference – Small Collaborative Proposal Project, Grand Hyatt, Santiago de Chile, 13.–17.8.2007

Fischer, R.:

Opportunities and Challenges for Biopharmaceuticals from Plant Cells.

Presentation, ESACT Meeting, Dresden, 20.6.2007

Fischer, R.:

Challenges for the Production of Recombinant Pharmaceuticals in Plant Expression Systems.

Presentation, PSE Congress “Plant for Human Health in the Post-genome era”, Helsinki, Finland, 26.–29.8.2007

Fischer, R.:

Challenges and Opportunities for Plant Made Pharmaceuticals.

Presentation, Symbiosis – 13th European Congress on Biotechnology EFB, Barcelona, Spain, 16.–18.9.2007

Fischer, R.:

Plant Produced HIV Antibodies.

Presentation, International Workshop “New Cells for New Vaccines II”, Wilmington, Delaware, USA, 17.–20.9.2007

Fischer, R.:

Challenges and Opportunities of Plant-derived Biopharmaceuticals.

Presentation, BCPC Conference, Glasgow, U.K., 16.–18.10.2007

Fischer, R.:

Qualitative and quantitative comparison of protein expression systems for the manufacturing of biopharmaceuticals.

Lonza, Visp, Switzerland, 19.10.2007

Fischer, R.:

Challenges for the production of recombinant pharmaceuticals in plant expression systems.

Presentation; 6th Osong International Symposium: Emerging Plant Biotechnology Trends and Industrial Implications, 2nd Symposium of the Korean Association of Societies for Plant Science, Osong, Korea, 1.11.2007

Fischer, R.:

Challenges and Opportunities for Plant Pharmaceuticals.

Presentation, Sanofi-Aventis, Frankfurt, 8.11.2007

Fischer, R.:

Green Sustainable Biological & Chemical Processes, from Recombinant Pharmaceuticals to Chemical Plants.

Presentation, Internationales Graduiertenkolleg, Osaka University, Osaka, Japan, 16.11.2007

Fischer, R.:
Gentechnische Aspekte der weißen Biotechnologie.

Presentation, Fachtagung „BIO-raffiniert IV – Öl-Wechsel: Wie managen wir die Rohstoffe der Zukunft?“, Oberhausen, 22.–23.11.2007

Fischer, R.:
Industrial Biotechnology: Opportunities and Challenges.

Presentation, EUROFORUM Conference „Weiße Biotechnologie für die Chemie-Industrie“, Düsseldorf, 4.–5.12.2007

Fischer, R.:
Innovation and excellence clusters.

Presentation, AHK Innovation Forum, Santiago de Chile, 22.12.2007

Friedner, A., Schäfers, C.:
Gefährdung von Organismen durch biogene Öle im Wasser.

Presentation, UBA-Fachgespräch „Wassergefährdung durch biogene Öle?“, Umweltbundesamt Berlin, 11.6.2007

Gallien, P., Koch, W., Holdt, G., Neumann, M., Nehls, A., Sivapragasam, G., Klein, M.:
Zuordnung von phänomenologischen Entwicklungsstadien landwirtschaftlicher Kulturen zum entsprechenden Applikationsdatum zur Verwendung in PELMO Simulationen.

Poster, Jahrestagung SETAC GLB, Leipzig, 12.–14.9.2007

Gildemeister, T., Fiedler, S., Müller, J., Nagel, R.:
Comparative Toxicity of 8 Model Substances to the Benthic Invertebrates *Hyalella azteca*, *Lumbricus variegatus* and *Chironomus riparius*.

Poster, 17th SETAC Europe Annual Meeting, Porto, Portugal, 20.–24.5.2007

Gildemeister, T., Fiedler, S., Nagel, R., Müller, J.:
Vergleichende Toxizität von acht Modellschubstanzen gegenüber den benthischen Invertebraten *Hyalella azteca*, *Chironomus riparius* und *Lumbricus variegatus*.

Presentation, SETAC GLB Jahrestagung, Leipzig, 12.–14.9.2007

Hellwig, S.:
Öffentlich geförderte GMP-Kapazität in Deutschland: Geschäftsmodell der Fraunhofer-Gesellschaft.

Presentation, Ausschuss Medizin des Wissenschaftsrates, Köln, 18.9.2007

Hennecke, D., Kördel, W., Hörner, J., Singh, N.:
Comparative evaluation of different test methods for the prediction of the effectivity of natural attenuation processes in soil.

Presentation, 17th SETAC Europe Annual Meeting, Porto, Portugal, 20.–24.5.2007

Hennecke, D.:
Untersuchung der in Böden und Grundwasser ablaufenden Prozesse bei unterschiedlichen Milieubedingungen – NA-Prozesse in Oberflächengewässern.

Poster, BMBF-Statusseminar des Forschungsschwerpunkts KORA, Stuttgart, 26.–27.9.2007

Hennecke, D., Kördel, W., Hörner, J.:
Untersuchung der in Böden und Grundwasser ablaufenden Prozesse bei unterschiedlichen Milieubedingungen – Untersuchungen mit Großlysometern in der ungesättigten Bodenzone.

Poster, BMBF-Statusseminar des Forschungsschwerpunkts KORA, Stuttgart, 26.–27.9.2007

Herrchen, M., Jänsch, S., Knacker, T., Kördel, W., Schäfers, C.:
Zulassungsverfahren für besonders gefährliche Stoffe: Verbleib, Verhalten, Abbaubarkeit und mögliche Anreicherung potenziell persistenter, bioakkumulierender und toxischer (PBT-) Stoffe unter Umweltbedingungen in aquatischen Mesokosmen.

Presentation, Umweltbundesamt, Berlin, 27.4.2007

Hetzl, C., Stöcker, M., Barth, S.:
Continuous secretion of red fluorescent scFv fusion proteins directed against CD30-positive lymphoma by established transduced 293T cells.

Poster, Biomedica 2007, Aachen, 21.–22.3.2007

Hörner, J., Hennecke, D., Hund-Rinke, K., Kördel, W.:
Lysimeter studies for investigation of source strength of nitroaromatic compounds.

Poster, 17th SETAC Europe Annual Meeting, Porto, Portugal, 20.–24.5.2007

Hitzeroth, I.I., Maclean, J., Kohl, T.O., Pereira, R., Stewart, D., Fischer, R., Rademacher, T., Rybicki, E.P.:
Expression of human papillomavirus (HPV) proteins in plants.

PBVA 2007 – 2nd International Conference Plant-Based Vaccines & Antibodies, University of Verona, Italy, 18.–20.6.2007

Holland, T., Sack, M., Stadlmann, J., Altmann, F., Stoger, E., Fischer, R., Rademacher, T., Hellwig, S.:
Improving yield and quality of biopharmaceuticals produced in BY-2 plant suspension cultures.

Poster, Biomedica 2007, Aachen, 21.–22.3.2007

Hommen, U.:
Probabilistische Risikoabschätzung für Pflanzenschutzmittel.
Presentation, RWTH Aachen, 30.1.2007

Hommen, U.:
Modelling approaches for ecotoxicological risk assessment and probabilistic risk assessment.
Presentation, Short-course on Ecotoxicological Risk Assessment of Crop Protection Products in the EU, 17th SETAC Europe Annual Meeting, Porto, Portugal, 20.–24.5.2007

Hommen, U., Schriever, C.:
Anwendung des SPEAR Konzepts zum Einfluss von Pflanzenschutzmittelbelastungen auf Makroinvertebratengemeinschaften in Gräben des Alten Landes.
Poster, Jahrestagung SETAC GLB, Leipzig, 12.–14.9.2007

Hommen, U.:
Ecological models in support of regulatory risk assessments of pesticides: Developing a strategy for the future (LEMTOX Workshop).
Presentation, Jahrestagung SETAC GLB, Leipzig, 12.–14.9.2007

Hommen, U.:
Ecological models in support of regulatory risk assessments of pesticides: Developing a strategy for the future.
Workshop Rapport – LEMTOX Workshop, Leipzig, 10.–12.9.2007

Hommen, U.:
Extrapolation tools for linking aquatic exposure and effects in the registration procedure of plant protection products.
Presentation, ELINK Workshop, Wageningen, The Netherlands, 19.–21.9.2007

Huether, C.M., Stadlmann, J., Fischer, R., Schillberg, S.:
Glycan analysis and engineering of a plant produced human monoclonal antibody against the Hepatitis B virus surface antigen in tobacco.
Poster, Biomedica 2007, Aachen, 21.–22.3.2007

Hund-Rinke, K., Hennecke, D.:
Proposal of a test strategy for the assessment of photocatalytic active nanoparticles (TiO₂) and coatings.
Poster, 17th SETAC Europe Annual Meeting, Porto, Portugal, 20.–24.5.2007

Hund-Rinke, K., Vogel, I.:
Soil Protection in the Member States. 1. Germany.
Presentation, 17th SETAC Europe Annual Meeting, Porto, Portugal, 20.–24.5.2007

Hund-Rinke, K., Herrchen, M., Steinhäuser, G.:
Literature search – methodology of testing fate and effects of nanoparticles.
Poster, EuroNanoForum 2007 "Nanotechnology in Industrial Applications", CCD Düsseldorf, 19.–21.6.2007

Hund-Rinke, K.:
Nanomaterialien und ihre Umweltwirkungen.
Presentation, MSTI-Fachforum „Risiken von Nanomaterialien realistisch bewerten!“, Frankfurt/Main, 23.10.2007

Jacobs, P., Schinkel, H., Schillberg, S., Wehner, M.:
Single cell optoporation for uptake of extracellular substances.
Poster, Biomedica 2007, Aachen, 21.–22.3.2007

Kampmeier, F., Nachreiner, T., Barth, S., Stöcker, M.:
Antigen-specific targeting of a proteolipid (PLP) 139–151 reactive CD4⁺ T cell hybridoma with a novel MHC II-based tetrameric ligand.
Poster, Biomedica 2007, Aachen, 21.–22.3.2007

Kleebank, S., Klabunde, J., Piontek, M., Fischer, R., Schillberg, S.:
High-throughput versus reliable data – lessons learned from using a parallel bioreactor array for rapid process development.
Poster, Biomedica 2007, Aachen, 21.–22.3.2007

Klein, M.:
STEPS 1234 – A new model for the estimation of PEC-surface water.
Presentation, XIII Symposium in Pesticide Chemistry, Piacenza, Italy, 3.–6.9.2007

Klein, M.:
STEPS 1234 – Berechnung von PECSW in kleinen Oberflächengewässern.
Poster, Jahrestagung SETAC GLB, Leipzig, 12.–14.9.2007

Kördel, W., Herrchen, M., Terytze, K., Vogel, I.:
Concepts for risk assessment of organic pollutants in sewage sludge and compost used as fertilizers.
Poster, 17th SETAC Europe Annual Meeting, Porto, Portugal, 20.–24.5.2007

Kördel, W., Rüdell, H., Hund-Rinke, K.:
Optimierte Aufarbeitungstechnik für die Umweltprobenbank.
Poster, 1. Jahrestagung der Gesellschaft für Hygiene, Umweltmedizin und Präventivmedizin (GHUP), Bielefeld, 22.–24.11.2007

- Kördel, W.:
Prions in Soil – "Persistence, Infectivity, Detection Methods, Bioavailability, Consequences".
Introduction to the Topic, International Workshop "Prions in Soil – Persistence, Infectivity, Detection Methods, Bioavailability, Consequences", BMU, Berlin, 19.–20.11.2007
- Kösters, J., Rüdell, H., Schröter-Kermani, C.:
Beyond GC/ICP-MS New tools for the elemental speciation of volatile.
Presentation, TraceSpec 2007, Münster, 4.–7.9.2007
- Kösters, J., Schörmann, J., Rüdell, H., Schröter-Kermani, C.:
Arsenspeziation in marinen Proben.
Presentation, 1. Jahrestagung der Gesellschaft für Hygiene, Umweltmedizin und Präventivmedizin (GHUP), Bielefeld, 22.–24.11.2007
- Kösters, J., Seidel, B., Bücking, M.:
Vom Haar in der Suppe und der Nadel im Heuhaufen – „Schnelltestverfahren und Referenzanalytik für unerwünschte Bestandteile in der Lebensmittelproduktion“.
Presentation, FoodTech-Konferenz Rostock, 28.6.2007
- Lämmerhirt, M., Körner, A., Weinfurter, K.:
Entwicklung einer Methodik zur Aufbereitung von Schwebstoffproben für die Umweltprobenbank.
Poster, Jahrestagung 2007 der GDCh Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie, Osnabrück, 26.–28.9.2007
- Matthiessen, P., Hutchinson, T., Babut, M., Batley, G., Douglas, M., Hommen, U., Janssen, M., Maycock, D., Reiley, M., Schneider, U., Weltje, L.:
Spreading best practice in the derivation of aquatic environmental quality standards.
Presentation, 17th SETAC Europe Annual Meeting, Porto, Portugal, 20.–24.5.2007
- Müller, J., Jüring, H., Bücking, M.:
Perfluorinated chemicals in soil: PFOS and PFOA are not alone.
Poster, EmCon 2007, International Conference on Analysis of Emerging Contaminants in the Environment, York, U.K., 7.–9.3.2007
- Müller, J., Bücking, M.:
Perfluorosurfactants other than PFOS and PFOA in the environment.
Presentation, 3rd Reebok Foam Seminar, Bolton, U.K., 3.–4.9.2007
- Müller, J.:
Release of component filling materials in blast experiments.
Presentation, ISIEMS 12.1, Orlando, Florida, USA, 17.–21.9.2007
- Müller, M., Rettinger, K., Steber, J.:
Die Aussagefähigkeit von Struktur-Wirkungs-Beziehungen für die Bewertung der Fischtoxizität kosmetischer Inhaltsstoffe.
Presentation, Jahrestagung 2007 der GDCh Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie, Osnabrück, 26.–28.9.2007
- Nachreiner, T., Kampmeier, F., Barth, S., Stöcker, M.:
Specific depletion of a MOG-reactive B cell hybridoma by a recombinant fusion protein in vitro.
Poster, Biomedica 2007, Aachen, 21.–22.3.2007
- Neef, I., Wüllner, U., Eller, A., Kleines, M., Tur, M.K., Barth, S.:
Disease-specific induction of apoptosis by rationally designed bivalent aptamer-siRNA transcripts silencing eucaryotic elongation factor 2.
Poster, Biomedica 2007, Aachen, 21.–22.3.2007
- Neef, I., Wüllner, U., Eller, A., Kleines, M., Fischer, R., Tur, M.K., Barth, S.:
Antigen-specific delivery of siRNA against Eucaryotic Elongation Factor 2 by rationally designed bivalent aptamer-siRNA transcripts.
Poster, RNAi World Congress 2007, 24.–25.4.2007
- Nendza, M., Müller, M.:
Einfluss der Molekülgröße und der Lipidlöslichkeit auf das Biokonzentrationspotenzial von Umweltchemikalien.
Presentation, Jahrestagung 2007 der GDCh Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie, Osnabrück, 26.–28.9.2007
- Nölke, G., Peuscher, A., Fischer, R., Schillberg, S.:
Metabolic engineering of polyamine biosynthesis in plants.
Poster, Biomedica 2007, Aachen, 21.–22.3.2007
- Nölke, G., Cobanov, P., Reustle, G., Fischer, R., Schillberg, S.:
Antibody-based resistance in grapevine: GFLV specific scFv antibodies confer virus resistance.
Poster, Biomedica 2007, Aachen, 21.–22.3.2007

Rademacher, T., Sack, M., Arcalis, E., Stiegler, G., Kunert, R., Fischer, R., Stoger, E.:

Production of the neutralizing human anti-HIV antibody 2G12 in plants.

Poster, Plant Transformation Technology Meeting, Vienna, Austria 4.–7.2.2007

Ranft, K., Barth, S., Stöcker, M.:

Targeting lymphoma cells for phagocytosis via bispecific single chains.

Poster, Biomedica 2007, Aachen, 21.–22.3.2007

Raven, R., Kirchhoff, J., Schuster, F., Stadlmann, J., Altmann, F., Fischer, R., Schillberg, S.:

Expression of the MUC-1 specific human antibody M12 in tobacco plants and BY-2 suspension cells.

Poster, PBVA 2007 – 2nd International Conference Plant-Based Vaccines & Antibodies, University of Verona, Italy, 18.–20.6.2007

Raven, N.:

Molecular Farming: Production of the human antibody M12 in tobacco.

Presentation, Department of Internal Medicine, Academic Ziekenhuis Maastricht, Maastricht, The Netherlands, 15.8.2007

Ribbert, T., Huhn, M., Hellwig, S., Thepen, T., Barth, S.:

Monovalent and bivalent human CD64-specific immunotoxins for immunotherapy of dysregulated macrophages.

Poster, Biomedica 2007, Aachen, 21.–22.3.2007

Rüdel, H.:

Chemisches Monitoring und Umweltprobenbank.

Presentation, Teil des Kurses „Biomonitoring und Strategien zur retrospektiven Bewertung“ im Postgradualstudiengang (PGS) „Ökotoxikologie“ von GDCh und SETAC-GLB, Frankfurt, 6.3.2007

Rüdel, H., Müller, J., Steinhanses, J., Schröter-Kermani, C.:

Is the EU Ban of Organotin Compounds Effective? Retrospective Monitoring of Organotin Compounds in Marine Biota 1985–2006.

Presentation, 17th SETAC Europe Annual Meeting, Porto, Portugal, 20.–24.5.2007

Rüdel, H., Schröter-Kermani, C.:

The Environmental Specimen Bank Programme in Germany.

Presentation, Establishment and Applications of an Environmental Specimen Bank, National Institute of Environmental Research (NIER), Seoul, South Korea, 1.6.2007

Rüdel, H., Fliedner, A., Herrchen, M., Rauchbüchl, A., Wimmer, M.:

Strategie für ein stoffangepasstes Wasser-Monitoring.

Presentation, Jahrestagung 2007 der GDCh Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie, Osnabrück, 26.–28.9.2007

Rüdel, H., Schröter-Kermani, C.:

Umweltqualitätsuntersuchungen durch Biomonitoring mit Stadtaubeneiern aus der Umweltprobenbank.

Presentation, 1. Deutsche Stadtaubentagung, Universität Duisburg-Essen, Essen, 6.11.2007

Rüdel, H., Böhmer, W., Schröter-Kermani, C.:

Inhaltsstoffe von Körperpflegeprodukten und deren Umwandlungsprodukte in der Umwelt.

Presentation, 1. Jahrestagung der Gesellschaft für Hygiene, Umweltmedizin und Präventivmedizin (GHUP), Bielefeld, 22.–24.11.2007

Rüdel, H., Steinhanses, J., Müller, J., Schröter-Kermani, C.:

Retrospektives Monitoring von Organozinnverbindungen in biologischen Proben aus Flüssen sowie der Nord- und Ostsee – sind die Anwendungsbeschränkungen erfolgreich?

Poster, 1. Jahrestagung der Gesellschaft für Hygiene, Umweltmedizin und Präventivmedizin (GHUP), Bielefeld, 22.–24.11.2007

Sack, M., Rademacher, T., Arcalis, E., Stiegler, G., Kunert, R., Fischer, R., Stoger, E.:

Production of the neutralizing human anti-HIV Antibody 2G12 in Plants.

Poster, Biomedica 2007, Aachen, 21.–22.3.2007

Sack, M., Christou, P., Fischer, R., Stoger, E.:

Drug binding properties of wheat-derived human serum albumin.

Poster, Developments in Protein Analysis, Phoenix, Arizona, USA, 6.–9.5.2007

Schäfers, C.:

Grundproblematik gefährlicher Stoffe in Gewässern.

Presentation, 40. Essener Tagung für Wasser- und Abfallwirtschaft, Aachen, 14.–16.3.2007

Schäfers, C.:
Indikationswert und Populationsrelevanz – Endpunkte in einer Teststrategie für EDCs.
Presentation, UBA-Fachgespräch „Charakterisierung endokrin vermittelter Wirkungen in Fischen“, Umweltbundesamt, Dessau, 21.6.2007

Schäfers, C.:
Risikobewertung von DMI-Fungiziden: Extrapolation von chronischen Standard-Fischtests auf Fish Full Life Cycle Tests.
Presentation, IVA-Fachgespräch, Berlin, 19.9.2007

Schäfers, C.:
Endocrine disruption – Indication and population-relevant endpoints.
Presentation, 7th Fresenius ECOTOX Conference “Aquatic and Terrestrial Ecotoxicology and Risk Management”, Köln, 6.–7.12.2007

Schäfers, C.:
Wirkung endokriner Disruptoren in Fischtests: Wissenschaftlicher Kenntnisstand.
Presentation, IVA/VCI-Workshop „Charakterisierung endokrin vermittelter Wirkungen in Fischen“, Berlin, 10.–11.12.2007

Schiermeyer, A.:
Cloning and characterization of secreted tobacco proteases.
Presentation, Pharma-Planta, 3rd Annual Meeting 2007, Vienna, Austria, 3.2.2007

Schillberg, S.:
Plants for agricultural, industrial and medical applications.
Presentation, Initiative Pflanzenwissenschaften in der Region, Max-Planck-Institut für Züchtungsforschung, Köln, 15.3.2007

Schillberg, S.:
Factors affecting recombinant protein stability in plants.
Presentation, Recombinant protein synthesis, assembly and stability, Milano, Italy, 23.–25.5.2007

Schillberg, S.:
Latest developments in Molecular Farming.
Presentation, Technology Business Innovation Forum “Business & Research Opportunities on Molecular Pharming”, Kuala Lumpur, Malaysia, 6.6.2007

Schillberg, S.:
Degradation of chitin and chitosan using a plant-derived chitinase.
Presentation, Statusseminar „Chitin und Chitosan: Forschung, Entwicklung, Anwendung“ im Rahmen der BMBF-Förderprogramme Biotechnologie und Meeresforschung – Marine Naturstoffe, Buisum, 14.–15.6.2007

Schillberg, S.:
Production of pharmaceutical proteins in plants and plant suspension cells.
Presentation, Cambridge Healthtech Institute’s Premier of Massachusetts: “Protein Expression Europe”, Prague, Czech Republic, 27.–28.9.2007

Schillberg, S.:
Recombinant antibodies – tools and active agents in plant biotechnology.
Presentation, Symposium der Fachhochschule Jülich, 19.10.2007

Schillberg, S.:
Mit Gentechnik zu besseren Rohstoffen.
Presentation, Fachtagung „BIO-raffiniert IV- Öl-Wechsel: Wie managen wir die Rohstoffe der Zukunft?“, Oberhausen, 22.–23.10.2007

Scholz, S., Hassanien, S., Teigeler, M., Schäfers, C., Schirmer, K.:
Identification and analysis of potential target genes for pharmaceutical contaminants in fish.
Poster, 17th SETAC Europe Annual Meeting, Porto, Portugal, 20.–24.5.2007

Seidel, B., Peters, R., Kördel, W., Rüdell, H.:
Biomarker Studies on Samples from the German Environmental Specimen Bank.
Poster, NORMAN-Workshop “New tools for bio-monitoring of emerging pollutants”, Amsterdam, The Netherlands, 29.–30.10.2007

Seidel, B., Peters, R., Kördel, W.:
Prions “survive” in soil over years – consequences for the food chain?
Poster, Recent Advances in Food Analysis, Prague, Czech Republic, 6.–9.11.2007

Seidel, B.:
Long-time Persistence and Oral Infectivity of Prions in Soil.
Presentation, International Workshop “Prions in Soil – Persistence, Infectivity, Detection Methods, Bioavailability, Consequences”, BMU, Berlin, 19.–20.11.2007

Spiegel, H., James, R., Fischer, R., Sack, M.:
Bacterial enterotoxin B-subunits of *Escherichia coli* and *Vibrio cholera* studied by a variety of SPR-based binding assays.
Poster, Developments in Protein Analysis, Phoenix, Arizona, USA, 6.–9.5.2007

Stahnke, B., Thepen, T., Stöcker, M., Barth, S.:
Granzyme B-H22(scFv), a new recombinant immunotoxin designed for therapy of CD64-positive diseases.
Poster and Presentation, Biomedica 2007, Aachen, 21.–22.3.2007

Teigeler, M., Schäfers, C.:
Searching for endocrine disruption – a screening test strategy for fish.
Poster, 17th SETAC Europe Annual Meeting, Porto, Portugal, 20.–24.5.2007

Teigeler, M., Schäfers, C., Schäffer, A.:
Two-generation test with zebrafish (*Danio rerio*) with main focus on the endocrine mode of action estrogen receptor-antagonist.
Poster, 17th SETAC Europe Annual Meeting, Porto, Portugal, 20.–24.5.2007

Wenzel, A.:
OECD Guidelines for testing of pharmaceuticals in aquatic organisms.
Environmental Risk Assessment of Human and Veterinary Medicines – Learning from the first year of regulation. Berlin, 25.–26.9.2007

Weinfurtner, K., Kördel, W., Müller, J., Terytze, K.:
Derivation of Soil Trigger Values for Some Organic Compounds.
Poster, COST “European Cooperation in the Field of Scientific and Technical Research”, Israel, 23.–24.10.2007

Weinfurtner, K., Körner, A., Lämmerhirt, M.:
Untersuchungen zur Homogenität von Bodenprobenahme Flächen der Umweltprobenbank.
Presentation, Jahrestagung 2007 der GDCh Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie, Osnabrück, 26.–28.9.2007

Wüllner, U., Neef, I., Tur, M.K., Barth, S.:
Tumor cell surface-specific delivery of siRNAs targeting human elongation factor 2.
Poster, Biomedica 2007, Aachen, 21.–22.3.2007

Impressum

Editorial Notes

Ansprechpartner/Contact

Molecular Biology

Prof. Dr. Rainer Fischer

Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie
und Angewandte Oekologie
Forckenbeckstr. 6
52074 Aachen, Germany
Tel: +49 241 6085-11010
Fax: +49 241 6085-10000
rainer.fischer@ime.fraunhofer.de

Applied Ecology

Dr. Werner Kördel

Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie
und Angewandte Oekologie
Auf dem Aberg 1
57392 Schmallenberg, Germany
Tel: +49 2972 302-217
Fax: +49 2972 302-319
werner.koerdel@ime.fraunhofer.de

Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology CMB

Dr. Vidadi M. Yusibov

9 Innovation Way, Suite 200
Newark, DE 19711, USA
Tel: +1 302 369 3766
vyusibov@fraunhofer-cmb.org

Redaktion/Editors

Prof. Dr. Rainer Fischer
Dr. Werner Kördel

Koordination und Gestaltung/ *Coordination and Layout*

Brigitte Peine, Dr. Udo Hommen

Satz/DTP:

Dörr + Schiller GmbH, Stuttgart

Druck/Production

Fraunhofer IRB Mediendienstleistungen,
Stuttgart

Bildquellen/ *Photo acknowledgements*

p. 1 links (left): Dr. Christoph Meyer,
Erndtebrück
p. 20: Bernd Müller
p. 25: panthermedia/P. Lange
p. 30 oben links (top left): Marc Stein-
metz, unten (bottom): MEV-Verlag
p. 33: Bernd Müller
p. 56: Univ. Trier
p. 62/63: panthermedia
p. 66: MEV-Verlag
p. 74: von links nach rechts (from left
to right): MEV-Verlag, Fh-IBMT, Bernd
Müller
p. 76: R. Meier
p. 77: panthermedia

Weiteres Bildmaterial/ *further photographs*

Fraunhofer IME, Fraunhofer CMB,
Fraunhofer-Gesellschaft,
RWTH Aachen

Herausgeber/Published by

**Fraunhofer-Institut für
Molekularbiologie und
Angewandte Oekologie IME**

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

***Fraunhofer Institute for Molecular
Biology and Applied Ecology IME***

*All rights reserved.
Reproduction only with permission
from Fraunhofer IME.*

Titelfoto

Links: Basidiomyceten in Flüssigkultur
Mitte: Gemüseangebot
Rechts: Zebrabärblinge vor künstlichem
Laichsubstrat

Photo Coverpage

*Left: Basidiomycetes in liquid culture
Middle: Various vegetables
Right: Zebra fish with artificial spawn-
ing substrate*