

JAHRESBERICHT
2015

FRAUNHOFER-INSTITUT FÜR TOXIKOLOGIE UND EXPERIMENTELLE MEDIZIN ITEM

LEISTUNGEN UND ERGEBNISSE

JAHRESBERICHT
2015

Inhalt

Vorwort	4
Das Institut im Profil	6
Organisationsstruktur	9
Arbeitsgruppen und Abteilungen	10
GXP – Qualitätssicherung nach internationalen Standards	12
Personal und Betriebshaushalt	14
Kuratorium	15
CRC Hannover	16
Projektgruppe Regensburg	18

Geschäftsfelder des Fraunhofer ITEM	20
--	----

Geschäftsfeld Präklinische Pharmakologie

Schwerpunkte im Jahr 2015	22
----------------------------------	----

Projekte	26
-----------------	----

Prüfung der Infektiosität und Toxizität inhalierter mikrobieller Wirkstoffe	26
---	----

Therapeutische Nanosysteme gegen pulmonale Infektionen	26
--	----

Krebszellen in ihrer natürlichen Mikroumgebung untersuchen	27
--	----

Inflammasom-Aktivierung durch bakterielle und virale Infektionen	27
--	----

Geschäftsfeld Toxikologische Prüfung

Schwerpunkte im Jahr 2015	28
----------------------------------	----

Projekte	32
-----------------	----

Aufklärung gesundheitsschädlicher Effekte von Ceroxid-Nanopartikeln	32
---	----

Gesundheitlich unbedenkliche, nanostrukturierte Flammschutzmittel für Kunststoffe	32
---	----

Machbarkeitsstudie zur In-vitro-Untersuchung von arbeitsplatzrelevanten Aerosolen aus Haarpflegemitteln	33
---	----

In-vitro-Modelle zur Vorhersage der arzneimittel-induzierten idiosynkratischen Hepatotoxizität	33
--	----

Geschäftsfeld Herstellung von Biopharmaka für die klinische Forschung

Schwerpunkte im Jahr 2015	34
----------------------------------	----

Projekte	38
-----------------	----

Alternative Methode der Zelllinienentwicklung	38
---	----

Translationsforschung nimmt Fahrt auf	38
---------------------------------------	----

Proteinexpression in Pilzen: eine außergewöhnliche Alternative zu herkömmlichen Expressionssystemen	39
---	----

Prozessentwicklung in Kooperation: rekombinante Herstellung von Tierimpfstoffen	39
---	----

Geschäftsfeld Frühe klinische Prüfung

Schwerpunkte im Jahr 2015	40
Projekte	44
Die Allergie in Kultur – In-vitro-Allergiemodell zur Medikamentenprüfung	44
Untersuchungen zur Bedeutung von Biomarkern in der Ausatemluft	44
Darstellung von Herz und Lunge mittels MRT in einer COPD-Studie	45
Vorhersagbarkeit der klinischen Symptomatik im Hausstaub-Provokationsraum	45

Geschäftsfeld Umwelt-, Arbeits- und Verbraucherschutz

Schwerpunkte im Jahr 2015	46
Projekte	50
Integrierte Teststrategien für luftgetragene Kosmetikinhaltstoffe	50
Nanopartikelhaltige Sonnenschutzsprays: Charakterisierung der Exposition	50
Isozyanate am Arbeitsplatz	51
Referenzaerosolgenerator für ultrafeine Partikel	51

Geschäftsfeld Registrierung und Risikobewertung

Schwerpunkte im Jahr 2015	52
Projekte	56
REACH – Gefahrstoffe bei der Bundeswehr	56
Biozide: Listung gemäß Artikel 95 BPR – wichtige Frist im Jahr 2015	56
Bewertung von Stoffen aus elektronischen Abfällen	57
Risiko von krebserzeugenden Stoffen beurteilen	57

Die Fraunhofer-Gesellschaft	58
Fraunhofer-Verbund Life Sciences	59
Namen, Daten, Ereignisse	
Publikationen	60
Promotionen	64
Masterarbeiten	64
Bachelorarbeiten	64
Geladene Vorträge	64
Mitarbeit in Gremien	66
Forschungsprojekte	68
Kooperationen	69
Preise	71
Messen, Kongresse und Seminare	71
Impressum	72

WORTE AN DEN LESER

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

ich möchte den Ihnen vorliegenden Jahresbericht nutzen, um das traditionelle Forschungsgebiet des Fraunhofer ITEM, die Inhalationstoxikologie, einmal ganz gezielt anzusprechen.

Seit der Gründung vor 34 Jahren ist das Fraunhofer ITEM für die Industrie und die öffentliche Hand ein ausgewiesener Partner in der toxikologischen und präventivmedizinischen Forschung, der Gefährdungsermittlung und der Expositions- und Risikoabschätzung. Die möglichst frühzeitige Erkennung von gesundheitlichen Beeinträchtigungen und die Ermittlung des wirkungsmechanistischen Geschehens als optimale Voraussetzung für die Entwicklung eines produkt- und produktionsintegrierten Gesundheitsschutzes ist das Ziel der sowohl industrie- als auch gesellschaftspolitisch relevanten anwendungsorientierten toxikologischen Forschung des Fraunhofer ITEM.

Schadstoffe in der Atemluft stellen eine ganz besondere gesundheitliche Gefahr dar, da die Lunge, die bei einem erwachsenen Menschen bei maximaler Einatmung eine innere Oberfläche von bis zu 120 m² hat, gleichermaßen auch das primäre Zielorgan für diese Schadstoffe ist. Damit stellt die Lunge die größte Grenzfläche des menschlichen Organismus zu seiner Außenwelt dar.

Das Institut hat schon seit der Gründung seinen toxikologischen Forschungsschwerpunkt auf die Untersuchung von luftgetragenen gas- und partikelförmigen Kontaminationen mit gesundheitsschädlichem Potenzial gelegt. Expertenwissen und umfangreiche Technologieplattformen und Speziallabors aus den Bereichen Aerosolphysik, Partikelanalytik und -messtechnik, analytische Chemie und Inhalationstechnologie, kombiniert mit allgemeiner tierexperimenteller, wirkungsmechanistischer und lungenspezifischer Toxikologie, haben das Fraunhofer ITEM zu einem international anerkannten Institut für inhalationstoxikologische Forschung gemacht.

Unsere Untersuchungen der Abgase aus Dieselmotoren mit besonderem Augenmerk auf die Rußpartikel haben schon vor mehr als zwei Jahrzehnten zur Empfehlung der Verwendung von Abgasfiltern geführt, um das Gefährdungspotenzial für chronisch entzündliche und neoplastische Gewebsreaktionen in der Lunge zu vermeiden. Die aus den weiteren Forschungen resultierenden Erkenntnisse, dass der aus anorganischem Kohlenstoff bestehende unlösliche Kern des Dieselrußes und im Weiteren auch alle anderen schwerlöslichen Partikel, wenn sie sich übermäßig in der Lunge ablagern, chronisch entzündliche und neoplastische Effekte hervorrufen können, hat ganz wesentlich zu der wirkungsmechanistischen Ableitung des allgemeinen Staubgrenzwertes für schwerlösliche Stäube am Arbeitsplatz beigetragen.

Auch die ersten Forschungsergebnisse zu möglichen gesundheitlichen Wirkungen von Nanopartikeln stammen aus dieser Zeit der toxikologischen Forschung zu Dieselruß, da der Kohlenstoffkern des Dieselrußes aus agglomerierten Kohlenstoff-Nanopartikeln besteht. Auch der seinerzeit im Vergleich zu Dieselruß und Kohlenstoff untersuchte Titandioxidstaub setzte sich aus unlöslichen Nanopartikeln zusammen. Diese frühen Erkenntnisse über Nanopartikel haben beste Voraussetzungen geschaffen, um diese jetzt in mehreren am Fraunhofer ITEM bearbeiteten Forschungsprojekten zur gesundheitlichen Wirkung von verschiedensten Nanopartikeln optimal bearbeiten zu können.

Ebenfalls haben wir schon vor mehr als drei Jahrzehnten zur toxischen und kanzerogenen Wirkung von Faserstäuben wie natürlichen und künstlichen Mineralfasern geforscht. Die daraus resultierenden Erkenntnisse für die Ableitung risikobasierter Grenzwerte und die Empfehlung an die Mineralfaserindustrie zur Herstellung von unbedenklichen Mineralfasern sowie die Entwicklung und Einführung von Tests zur Freizeichnung unbedenklicher Fasern fließen jetzt in die von uns sehr umfangreich betriebene toxikologische Forschung zu Kohlenstoff-Nanoröhren und -plättchen ein.

Die Erkenntnis, dass schwerlösliche Stäube in der Lunge bei chronischer Überlastung des Reinigungsmechanismus' zu Lungenschäden führen können, wirkt sich auch auf die Forschung zur gesundheitlichen Wirkung von Metallen und ihren unterschiedlichen Verbindungen in Form von inhalierbaren Stäuben aus. Das toxische Agens des Metallpartikels ist das bioverfügbare Metallion – die Stärke eines toxischen Effekts hängt von der Menge der bioverfügbaren Metallionen ab. Besonders erst intrazellulär aus den inkorporierten Partikeln frei werdende Ionen können ein großes Schädigungspotenzial haben. Hier wirkt das Partikel als Träger für das toxische und teilweise auch kanzerogene Agens, das Metallion. Ein Grenzwert oder eine Unbedenklichkeit dieser Metallstäube richtet sich nach ihrer Bioverfügbarkeit, dem Schädigungsmechanismus und der Dosis-Wirkungsbeziehung für das toxische Metallion. Der gesundheitsrelevante Grenzwert am Arbeitsplatz für inhalierbare schwerlösliche, nicht bioverfügbare und nicht oberflächenreaktive Metallpartikel könnte sich dagegen nach dem Grenzwert für schwerlösliche Stäube richten. Solange solche Metallpartikel in Konzentrationen eingeatmet werden, die den Reinigungsmechanismus der Lunge für Partikel nicht überlasten und nach Abschlucken in den Magen-Darm-Trakt nicht zu systemischen toxischen Effekten führen, sollten sie keine besondere gesundheitliche Gefährdung darstellen. Auch hier bearbeitet das Fraunhofer ITEM schon seit vielen Jahren Projekte zur Frage der adäquaten Bestimmung der Bioverfügbarkeit und der Wirkung sowie zur Frage der gesundheitlichen Beurteilung und der Risikoabschätzung von verschiedenen Metallen und ihren Verbindungen.

Diese Beispiele zeigen, dass das Fraunhofer ITEM schon seit drei Jahrzehnten mit Erfolg und Anerkennung in der Inhalations- und Partikeltoxikologie tätig ist und dass für Gefährdungsermittlung, gesundheitliche Produktoptimierung und Risikobeurteilungen von neuen Stoff- und Produktentwicklungen, die bei ihrer Herstellung, Verarbeitung, Entsorgung und Recycling in Form von Aerosolen auftreten, das über Jahrzehnte angesammelte Expertenwissen des Instituts zur Verfügung



steht. Unsere Kooperationspartner und Kunden aus der Industrie und der öffentlichen Hand wissen das zu schätzen und arbeiten vielfältig mit dem Fraunhofer ITEM eng zusammen.

Ich bedanke mich bei unseren Auftraggebern und Kooperationspartnern für die gute und erfolgreiche Zusammenarbeit, auch auf diesem traditionellen Forschungsgebiet des Fraunhofer ITEM, und freue mich auf weitere gemeinsame anwendungsorientierte Forschung.

A handwritten signature in black ink, which appears to read 'U. Heinrich'.

Prof. Dr. Dr. Uwe Heinrich
Geschäftsführender Institutsleiter

DAS INSTITUT IM PROFIL

Die Gesundheit des Menschen steht im Mittelpunkt der Forschungen am Fraunhofer ITEM. Der Fokus liegt dabei auf zwei Aspekten, einerseits auf dem Schutz der Gesundheit vor potenziell schädlichen, insbesondere luftgetragenen Substanzen – seien es Gase, Aerosole, Partikel, Fasern oder Nanomaterialien – und andererseits auf der Forschung und Entwicklung von diagnostischen und therapeutischen Ansätzen auf dem Gebiet der entzündlichen und allergischen Lungenerkrankungen. Bereits seit über 30 Jahren hat das Fraunhofer ITEM seine Expertise auf dem Gebiet der Inhalationstoxikologie und präklinischen Atemwegsforschung auf- und ausgebaut und seit mehr als 15 Jahren führt ein klinischer Bereich auch klinische Proof-of-Concept-Studien durch. Daher stehen Atemwegserkrankungen, Inhalationstoxikologie und inhalierbare Substanzen im Zentrum der Forschung – die Forschungen und Dienstleistungen des Instituts sind jedoch nicht ausschließlich auf diese Gebiete begrenzt.





Schutz der Gesundheit

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

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

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

Präklinische Forschung und Entwicklung

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

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

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



Herstellung von Biopharmaka: von der Zelllinie bis zum Prüfpräparat

Am Standort Braunschweig unterstützt und begleitet ein Team aus Wissenschaftlern, Ingenieuren und Technikern Kunden und Kooperationspartner bei der Entwicklung von neuen biopharmazeutischen Wirkstoffen – angefangen von der Entwicklung rekombinanter Produktionszelllinien über die Herstellung von Master- und Working-Zellbanken, die Bioprozessentwicklung und das Scale-up bis hin zur Herstellung von Pilotchargen dieser Wirkstoffe und der Sterilherstellung klinischer Prüfpräparate als Infusionslösungen oder abgefüllt in Vials bzw. Ampullen (entsprechend den GMP-Richtlinien).

Frühe klinische Prüfungen im CRC Hannover

Gemeinsam mit der Medizinischen Hochschule Hannover und dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig betreibt das Fraunhofer ITEM seit Herbst 2014 ein neues klinisches Studienzentrum, das »Clinical Research Center Hannover« (CRC Hannover). Das Zentrum bietet eine optimale Infrastruktur für frühe klinische Studien (Phase I und II). Hier sind die Voraussetzungen geschaffen, um den wesentlichen Schritt der medizinischen Translationsforschung durchzuführen: die Prüfung der Wirksamkeit und Verträglichkeit neuer Medikamente beim Menschen. Im CRC Hannover ist das Fraunhofer ITEM auf klinische Studien zur Zulassung von Arzneimitteln für die Indikationen Allergie, Asthma, COPD und Lungenfibrose spezialisiert. Unter der Leitung von Fachärzten werden insbesondere Proof-of-Concept-Studien nach GCP-Richtlinien durchgeführt. Die benötigten Prüfpräparate können bei Bedarf vor Ort GMP-gerecht hergestellt werden.

Mit den »Fraunhofer Allergen Challenge Chambers« (kurz Fraunhofer ACCs) stehen besondere Expositionsräume zur Verfügung, die weltweit zu den wenigen Einrichtungen dieser Art gehören. Hier können kontrolliert Pollen, Hausstaub- und andere Allergene der Raumluft zugefügt werden. Beispiels-

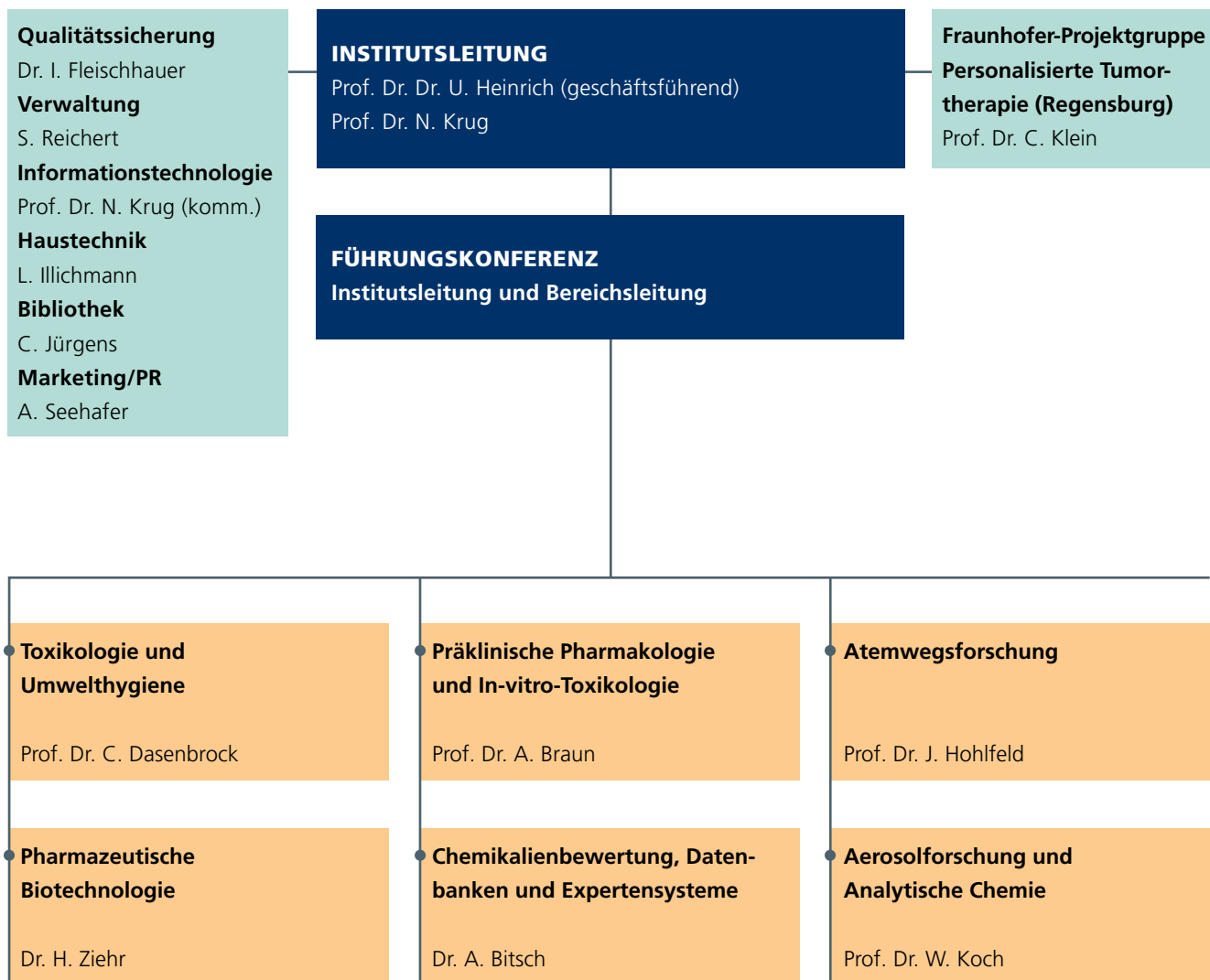
weise kann so die Wirksamkeit neuer Medikamente gegen Heuschnupfen unter kontrollierter Allergenprovokation getestet werden. Und mithilfe der Provokation mit LPS oder Ozon kann die klinische Wirksamkeit von neuen entzündungshemmenden Arzneimitteln untersucht werden. Mit der kurzzeitigen kontrollierten Inhalation von niedrig konzentriertem Ozon kann bei gesunden Studienteilnehmern vorübergehend eine Atemwegsentzündung hervorgerufen werden, wie sie in ähnlicher Weise bei COPD auftritt.

Aerosoltechnologie in der Medizin

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

In der Folge wurde im Jahr 2015 die Abteilung »Medizinische Inhalationstoxikologie« aufgebaut – mit Schwerpunkt auf der Entwicklung und Entwicklungsbegleitung neuer Applikationstechnologien zur medizinischen Anwendung von Aerosolen und auf Fragestellungen zur Entwicklung neuer Formulierungen. Die Fraunhofer-Wissenschaftler können auf eine langjährige Erfahrung mit medizintechnischen Entwicklungen zurückblicken und dafür auf eine umfassende instrumentelle und verfahrenstechnische Ausstattung zur Charakterisierung und Generierung von Aerosolen und zur Erfassung physikalischer Basisgrößen zurückgreifen.

ORGANISATIONSSTRUKTUR



Stand: Dezember 2015

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

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

ARBEITSGRUPPEN UND ABTEILUNGEN

Das Fraunhofer ITEM hat seine Kompetenzen aus den Bereichen in Geschäftsfeldern gebündelt. Sie finden hier die Ansprechpartner für einzelne Kompetenzen sowie Arbeitsgruppen und Abteilungen auf einen Blick (Stand: Dezember 2015).

Toxikologie und Umwelthygiene

Inhalationstoxikologie

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

Allgemeine und regulatorische Toxikologie

Dr. R. Fuhst

Reproduktionstoxikologie

Dr. J. Buschmann

Pathologie

Priv.-Doz. Dr. S. Rittinghausen

Transgene Technologien

Dr. R. Halter

Tierhaus

Dr. T. Tillmann

Präklinische Pharmakologie und In-vitro-Toxikologie

Atemwegspharmakologie

Dr. H.-G. Hoymann

Immunpharmakologie und Immuntoxikologie

Dr. K. Sewald

Experimentelle Immunologie

Prof. Dr. A. Braun

Mikrobiologie und Infektion

Dr. S. Wronski

Genetische Toxikologie und Epigenetik

Dr. C. Ziemann

Präklinische Biomarker und ADME

Dr. T. Hansen

In-vitro-Inhalationstoxikologie

Dr. J. Knebel

Molekulare Toxikologie und Pharmakologie

Dr. M. Niehof

Primatenforschung

Dr. F. Dahlmann

Atemwegsforschung

Klinische Atemwegsforschung

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

Klinische und translationale Fibroseforschung

Prof. Dr. A. Prasse

Klinische Methodenentwicklung

Dr. O. Holz

Biomarkeranalytik und -entwicklung

Dr. M. Müller

Pharmazeutische Biotechnologie

Qualitätskontrolle

Dr. L. Baydoun
Dr. U. Pögelow

Zellkulturtechnik

Dr. M. Heine
Dr. S. Duvar

Mikrobielle Kultivierung

Dr. A. Roß
Dr. C. Seitz

Aufarbeitungstechnik

Dr. J. Paulsen
Dr. C. Lürer

Aseptische Abfüllung

Dr. J. Paulsen
Dr. L. Baydoun

Chemikalienbewertung, Datenbanken und Expertensysteme

Chemikalien/REACH

Dr. G. Könnecker
Dr. O. Licht

Biozide

Dr. A. Bitsch
A. Zwintscher

Tierarzneimittel

Dr. G. Könnecker
Dr. A. Wibbertmann

Expositionsabschätzungen

Dr. S. Hahn

Teststrategien und Struktur-Wirkungsbeziehungen

Dr. S. Escher

Datenbanken und Informationssysteme

Dr. R. Kellner

Risikobewertung von Nanomaterialien

Dr. S. Escher

Aerosolforschung und Analytische Chemie

Aerosoltechnologie

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

Medizinische Inhalationstechnologie

Dr. G. Pohlmann

Bio- und Umweltanalytik

Dr. S. Schuchardt
Dr. K. Blümlein

Strukturanalytik

Dr. S. Schuchardt

GXP – QUALITÄTSSICHERUNG NACH INTERNATIONALEN STANDARDS

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

GLP-Konformität für nichtklinische Sicherheitsprüfungen

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

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

Die Service-Einheit »Qualitätssicherung« überprüft durch prüfungs- und einrichtungsbezogene Audits kontinuierlich die Einhaltung dieser Prinzipien in den toxikologischen, sicherheitspharmakologischen und analytischen Fachbereichen des Instituts. Die zuständige Überwachungsbehörde hat im Rahmen von Regelinspektionen während der letzten zwei Jahrzehnte die GLP-Konformität des Fraunhofer ITEM für ein breites Prüfungsspektrum bescheinigt. Bei der letzten Inspektion im Dezember 2014 wurde die Integrität der durchgeführten GLP-Prüfungen ein weiteres Mal bestätigt. Das etablierte Qualitätssicherungssystem gewährleistet somit allen Auftraggebern einen anerkannten Qualitätsstandard in den nicht-klinischen Einrichtungen des Instituts.

GCP-Standard für klinische Prüfungen

Die in der Deklaration von Helsinki festgelegten ethischen Prinzipien für die biomedizinische Forschung bilden die Basis für die GCP-Grundsätze, die die Qualitätsanforderungen an klinische Prüfungen beschreiben. Im Fraunhofer ITEM wird durch umfangreiche Maßnahmen sichergestellt, dass diese Anforderungen sowohl bei Prüfungen, die in den Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes fallen und im Auftrag von internationalen Sponsoren durchgeführt werden, als auch bei klinischen Forschungsvorhaben erfüllt werden können. Die Service-Einheit »Qualitätssicherung« unterstützt die Prüfer bei der Wahrnehmung ihrer Pflichten, indem sie die Implementierung der qualitätsrelevanten Prozesse unter GCP-Gesichtspunkten engmaschig begleitet und die entsprechenden Dokumentationen regelmäßig überprüft. Sowohl die Überwachungsbehörde als auch Auftraggeber bewerteten das erreichte Qualitätsniveau als GCP-konform.

Mit der Etablierung des Clinical Research Center Hannover (CRC Hannover), das als Fraunhofer-Einrichtung gemeinsam vom Fraunhofer ITEM, der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) und dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) genutzt wird, hat die Service-Einheit »Qualitätssicherung« erfolgreich die Federführung beim Aufbau eines gemeinsamen



Die GXP-Plattform am Fraunhofer ITEM. Dazu zählt die »Gute Herstellungspraxis« bei der Produktion von Biopharmaka für die klinische Forschung.

Qualitätssicherungssystem für die Nutzungsbereiche der Kooperationspartner übernommen, die klinische Prüfungen gemäß GCP durchführen. Im laufenden Betrieb des CRC Hannover erfüllt die Service-Einheit »Qualitätssicherung« projektübergreifende und koordinative Qualitätssicherungsaufgaben und trägt damit zur Aufrechterhaltung hoher und einheitlicher Qualitätsstandards in den Einrichtungen des CRC Hannover bei. Die Synergien in der fachlichen Zusammenarbeit der CRC-Kooperationspartner gehen somit einher mit der Sicherstellung des bestmöglichen Schutzes aller Prüfungsteilnehmer und der Erfüllung der Qualitätsansprüche der Auftraggeber.

GMP-Einrichtungen am Standort Hannover

Alle Herstellungs- und Qualitätskontrollschritte für die in klinischen Prüfungen eingesetzten Prüfpräparate – dazu zählen auch Provokationsagenzien – unterliegen strengen GMP-Anforderungen. Um eine patientenspezifische Verdünnung und aseptische Abfüllung von Prüfpräparaten (flüssige Darreichungsformen) in räumlicher Nähe zu den klinischen Einrichtungen zu ermöglichen, wurde am Fraunhofer ITEM in Hannover vor einigen Jahren eine entsprechende GMP-Einrichtung erfolgreich etabliert. Außerdem bietet der Standort die behördlicherseits anerkannte Möglichkeit, Ozon als Provokationssubstanz für klinische Inhalationsstudien gemäß GMP herzustellen. Die durch die zuständige Überwachungsbehörde erteilte GMP-Herstellungserlaubnis ruht zurzeit. Die Service-Einheit »Qualitätssicherung« sorgt dafür, dass bei entsprechendem Bedarf die regulatorischen Voraussetzungen für die Wiederaufnahme der Herstellertätigkeiten gegeben sind.

GMP-Einrichtungen am Standort Braunschweig

Der Bereich »Pharmazeutische Biotechnologie« am Standort Braunschweig verfügt über langjährige Erfahrung und umfassendes Know-how in der Entwicklung GMP-konformer Prozesse zur Herstellung biopharmazeutischer Wirkstoffe. Bereits seit 1998 werden hier in den GMP-Labors biopharmazeutische

Wirkstoffe und Prüfpräparate durch mikrobielle Fermentation oder mithilfe tierischer Zellkulturen gemäß den GMP-Qualitätsanforderungen der Europäischen Union produziert. Seit die GMP-Vorschriften im Jahr 2012 auf Zellbanken ausgedehnt wurden, werden auch Master- und Working-Zellbanken nach EU-GMP-Leitfaden, Annex 2, hergestellt. Darüber hinaus stellt der Bereich auch studienspezifische Provokationsagenzien für frühe klinische Prüfungen bereit.

In der jüngeren Vergangenheit wurde in einem gemeinsamen Projekt mit der Robert Bosch GmbH, Geschäftsbereich Packaging Technology eine automatisierte Abfüllanlage für die aseptische Abfüllung von Prüfpräparaten in Vials und Ampullen installiert. Der Abfüllprozess wurde durch mehrere Media-Fill-Studien erfolgreich validiert.

Eine Herstellungserlaubnis für die Betriebsstätte Braunschweig besteht seit 1998 und wurde im Verlauf der Jahre mehrfach erweitert. Nach der letzten behördlichen Inspektion im Januar 2015 erfolgte eine Ergänzung der Herstellungserlaubnis um die aseptische Abfüllung kleinvolumiger Prüfpräparate zur parenteralen Verabreichung.



KONTAKT

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



Dr. Neophytos Papamichael
Leiter Qualitätssicherung am
Standort Braunschweig
Telefon +49 531 6181-6200
neophytos.papamichael@item.fraunhofer.de

PERSONAL UND BETRIEBSHAUSHALT

Am Jahresende 2015 waren am Fraunhofer ITEM 327 Personen tätig, davon:

10 Auszubildende

48 Doktoranden und Studenten

269 wissenschaftliches, technisches und administratives Personal

Der Betriebshaushalt hat im Jahr 2015 ein Volumen von 24,3 Millionen Euro* erreicht. Die Finanzierung aus selbst erwirtschafteten Mitteln belief sich auf 67 Prozent. Der Anteil der Industrieerträge am Betriebshaushalt betrug 42 Prozent – bezogen auf den Standort Hannover waren es 42,4 Prozent. Die Investitionen des Fraunhofer ITEM beliefen sich auf 1,8 Millionen Euro.

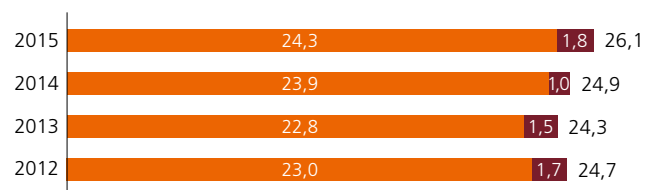
Das Personal des Fraunhofer ITEM

Anzahl der Mitarbeiter



Gesamthaushalt des Fraunhofer ITEM

in Mio. €

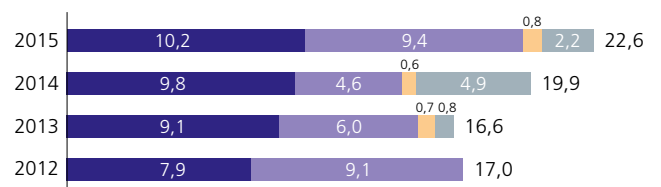


■ Betriebshaushalt

■ Investitionen

Auftraggeber und externe Erträge des Fraunhofer ITEM

in Mio. €



■ Industrie und Wirtschaftsverbände

■ Öffentliche Auftraggeber

■ EU

■ Sonstige

* vorläufige Zahlen zum Zeitpunkt der Drucklegung

KURATORIUM

Die Kuratorien der einzelnen Fraunhofer-Institute stehen der Institutsleitung beratend zur Seite. Ihnen gehören Personen aus Wissenschaft, Wirtschaft und der öffentlichen Hand an. Mitglieder des Kuratoriums des Fraunhofer ITEM waren im Jahr 2015:

Dr. Eckhard von Keutz

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

Prof. Dr. Christopher Baum

Stellvertretender Kuratoriumsvorsitzender (seit 28.05.2015)
Präsident und Präsidiumsmitglied für das
Ressort Forschung und Lehre,
Medizinische Hochschule Hannover

Dr. Marcus Beiner

Stellv. Abteilungsleiter Forschung und Innovation,
Referatsleiter Lebens-, Geistes- und Gesellschaftswissenschaften,
Nachhaltige Entwicklung,
Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur
(seit 01.07.2015)

Prof. Dr. Dieter Bitter-Suermann

Ehemals: Präsident und Präsidiumsmitglied für das
Ressort Forschung und Lehre,
Medizinische Hochschule Hannover

Prof. Dr. Ulrich Deschl

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

Prof. Dr. Paul-Georg Germann

Head Preclinical Safety Germany,
AbbVie Deutschland GmbH

Prof. Dr. Thomas Jung

Chief Medical Officer, Delenex Therapeutics AG, Schweiz

Dr. Günther Karmann

Geschäftsführer, Karmann Consulting GmbH

Prof. Dr. Hillel S. Koren

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

Dr. Edgar Leibold

Vice President Product Stewardship, BASF SE

Prof. Dr. Reinhard Pabst

Niedersachsenprofessur für Immunmorphologie,
Medizinische Hochschule Hannover

Prof. Dr. Klaus F. Rabe

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

Prof. Dr. Gerhard Schlüter

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

Dr. Thor A. Voigt

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

Dr. Torsten Wagner

Senior Vice President, Corporate Technical Operations,
Merz Pharma GmbH & Co. KGaA
(seit 01.07.2015)

CRC HANNOVER

Das Zentrum für frühe klinische Studien etabliert sich

Das Clinical Research Center Hannover (CRC Hannover) etablierte sich im Jahr 2015 als leistungsfähiges Studienzentrum. Die Partner Fraunhofer ITEM und Medizinische Hochschule Hannover (MHH) konnten ihre Studienaktivitäten im Bereich frühe klinische Studien weiter ausbauen, das Studienzentrum der Nationalen Kohorte, vom Partner Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig (HZI) betrieben, läuft erfolgreich im Routinebetrieb und das Gebäude des CRC Hannover glänzte als Veranstaltungszentrum für hochrangige Tagungen.

Die enge Kooperation von Klinikern der MHH mit den Atemwegsforschern des Fraunhofer ITEM sowie die gelungene Kombination aus Fraunhofer- und CRC-Infrastruktur ermöglichten im Jahr 2015 den Abschluss innovativer Studien. In Kooperation mit der MHH-Klinik für Dermatologie konnten die von Ärzten lange vermuteten Auswirkungen des Pollen-

flugs auf Neurodermitis jetzt bewiesen werden und Forschungen zur idiopathischen Lungenfibrose wurden mit dem »ERS Research Award on Idiopathic Pulmonary Fibrosis 2015« ausgezeichnet. Ein ganz besonderer Erfolg: Mit den toxikologischen und klinischen Tests zu einem neuen DNAzym-basierten Wirkstoff belegten Wissenschaftler des Fraunhofer ITEM ein neuartiges Therapiekonzept gegen die Entzündung der Atemwege bei allergischem Asthma. Die Ergebnisse der klinischen Studie aus einer Industriekooperation zur Wirksamkeit der Substanz hat das »New England Journal of Medicine« publiziert.

An zwei innovativen Studien zeigt sich besonders deutlich die Bedeutung des Forschungs-Magnetresonanztomographen am CRC Hannover für modernste Atemwegsforschung: In Kooperation mit Wissenschaftlern der MHH wird untersucht, ob ein bereits zugelassenes Medikament gegen chronisch obstruktive Lungenerkrankungen durch das Entkrampfen der Lunge das Herz der Patienten schützen kann. Und mit dem im Mai 2015 etablierten Xenon-Polarisator können die Atemwegsforscher des Fraunhofer ITEM nun nicht nur Gewebe im Forschungs-MRT sichtbar machen, sondern auch die darin enthaltene Luft – und vor allem den Übergang der Luft in das Gewebe: ein Meilenstein für die Suche nach Biomarkern, die anzeigen werden, ob Lungengewebe krank oder gesund ist. Mit diesen diagnostischen Biomarkern lassen sich dann wiederum neue Verfahren für die Prüfung von Arzneimitteln entwickeln.

Die Studienaktivitäten der MHH Core Facility entwickelten sich im Jahr 2015 ebenfalls rasant und mit einem breiten Portfolio. Eine Biomarker-Pilotstudie, die das Ansprechen der Gripeschutzimpfung bei älteren Menschen im Fokus hat, eine Phase-II-Studie zur Behandlung des Post-Polio-Syndroms, eine Psoriasis-Studie mit der MHH-Klinik für Dermatologie oder eine Phase-II-Studie mit der MHH-Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation sind nur einige Beispiele für das breite Spektrum an Studienaktivitäten, das die MHH im CRC Hannover realisiert.





Das Fraunhofer ITEM betreibt das CRC Hannover in Kooperation mit der MHH und dem HZI. Es ist eine Plattform für Sicherheits- und Wirksamkeitsprüfungen auf dem Weg zur Zulassung neuer Medikamente und Verfahren. Die intensive Verknüpfung der Partner in einem gemeinsamen Zentrum verbindet auf einmalige Weise das akademische Know-how dreier auf ihrem Gebiet etablierter Forschungseinrichtungen mit den infrastrukturellen Möglichkeiten des CRC Hannover. Damit ist das CRC Hannover besonders prädestiniert für die

Durchführung forschungsintensiver Studien. Für Phase-I-Studien, in denen die Sicherheit von Medikamenten erstmals an Probanden getestet wird, und Phase-II-Studien, die die Wirkung neuer Wirkstoffe und Therapien bei Menschen nachweisen müssen, stehen insgesamt 50 Betten zur Verfügung, von denen 30 intensivmedizinisch überwacht werden können. Die technische Ausstattung des Gebäudes erlaubt eine umfassende Diagnostik, die durch die Infrastrukturen der Partner noch ergänzt wird.

Dass das Studienzentrum der Nationalen Kohorte im CRC Hannover ebenfalls ein Erfolg ist, belegen die Probandenzahlen: Nur ein halbes Jahr nach dem offiziellen Start der bundesweiten Gesundheitsstudie Nationale Kohorte begrüßte das Team des HZI seinen 1000sten Studienteilnehmer. Ein wichtiger Meilenstein, denn in den kommenden Jahren sollen 10 000 Personen im Rahmen dieser größten deutschen epidemiologischen Gesundheitsstudie untersucht und befragt werden, um den Ursachen vieler Volkskrankheiten auf die Spur zu kommen.

Und auch die Hannover Unified Biobank (HUB) hat im Jahr 2015 nicht nur ihre Infrastruktur mit modernster Robotertechnologie vervollständigt, sondern vor allem in die Etablierung eines Qualitätsmanagementsystems investiert. Seit November 2015 ist die HUB als eine von wenigen deutschen Biobanken nach DIN EN ISO 9001:2008 zertifiziert und belegt damit ihren hohen Qualitätsanspruch im Umgang mit biologischem Patientenmaterial.

Infrastruktur

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



KONTAKT

Prof. Dr. med. Norbert Krug
Telefon +49 511 5350-8100
norbert.krug@item.fraunhofer.de



CRC HANNOVER

PROJEKTGRUPPE REGENSBURG

Die Regensburger Projektgruppe »Personalisierte Tumorthherapie« gehört seit 2011 zum Fraunhofer ITEM. Ihr Schwerpunkt liegt auf der Diagnostik von Tumoren, insbesondere von einzelnen gestreuten Tumorzellen, und der Entwicklung neuer Tumorthapien. Geleitet wird die Gruppe, die mittlerweile aus 14 Wissenschaftlern, 2 Doktoranden und 7 technischen Assistenten besteht, von Prof. Dr. Christoph Klein, der auch den Lehrstuhl für Experimentelle Medizin und Therapieverfahren an der Universität Regensburg führt. Die Forschungsschwerpunkte der Projektgruppe lagen im Jahr 2015 auf der Entwicklung neuer Technologien zur Analyse einzelner Zellen, der molekularen Charakterisierung einzelner zirkulierender Tumorzellen und auf der Entwicklung neuer präklinischer Modelle für die systemische Krebstherapie.

Zirkulierende Tumorzellen als Biomarker zur frühen Erkennung von Therapieresistenz bei Brustkrebs

Brustkrebs ist die am häufigsten auftretende Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland und es versterben immer noch viele Patientinnen an einer generalisierten Metastasierung. Um die Behandlung von Brustkrebspatientinnen zu verbessern, wird zunehmend versucht, die Therapien für die individuelle Erkrankung maßzuschneidern. Nach initial gutem Ansprechen auf diese Therapien kommt es bei den meisten Patientinnen mit Metastasen allerdings innerhalb weniger Monate zu einer Resistenz der Krebszellen gegen die eingesetzten Medikamente und einem Fortschreiten der Erkrankung. Um die Entwicklung solcher Effekte frühzeitig erkennen und dann durch einen Wechsel der Therapie eingreifen zu können, wird unter anderem versucht, durch die Analyse von zirkulierenden Tumorzellen (CTCs) aus dem Blut Informationen über metastatische Krebszellen zu gewinnen (sog. »liquid biopsy«).

In Deutschland untersucht die DETECT-Studiengruppe, ob Brustkrebspatientinnen, die aufgrund der Primärtumoranalyse eine gegen das Onkogen *ERBB2* gerichtete Therapie nicht erhalten würden, von einer anti-*ERBB2*-Therapie profitieren. Kriterium hierfür ist der Nachweis des Onkogens in CTCs. Im Rahmen dieser Studie isolieren die Wissenschaftler der Fraunhofer-ITEM-Projektgruppe in Regensburg CTCs zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf der systemischen Behand-

lung, um molekulare Veränderungen und Eigenschaften aufzudecken, die mit Therapieansprechen oder Resistenz verbunden sind. Für diese Analyse haben die Forscher einen semiautomatisierten Workflow zur kontaminationsfreien Einzelzellisolierung entwickelt. Hiermit konnten bisher 1376 CTCs anhand tumorspezifischer Expressionsmarker und 444 Leukozyten vereinzelt und deren Genom durch *Ampli1*TM, einer von Prof. Christoph Klein, dem Leiter der Regensburger Projektgruppe entwickelten Methode, vervielfältigt werden. Die Zeitpunkte der Probennahme wurden so gewählt, dass therapieresistente Zellen nachgewiesen und Mutationen, welche einen Einfluss auf das Ansprechen der Medikation haben könnten, während des Therapieverlaufs aufgedeckt werden können.

Im Rahmen eines von der Firma Silicon Biosystem geförderten Projekts untersuchen die Fraunhofer-Forscher nun die wichtigsten genetischen Veränderungen beim Brustkrebs in CTCs. Die erhobenen molekularen Daten aus isolierten CTCs sollen dann mit den klinischen Verlaufsdaten der Patienten korreliert werden. Mithilfe dieses CTC-Tests sollen in Zukunft Therapieresistenzen frühzeitig erkannt und die Wirksamkeit zielgerichteter Therapien zuverlässig vorhergesagt werden können.



KONTAKT

Cäcilia Köstler

Telefon +49 941 298480-53

caecilia.koestler@item.fraunhofer.de



Tumorstatusbestimmung ganz neu: Anstelle der üblichen histopathologischen Analyse weniger Schnittstufen eines Lymphknotens geschieht hier die Detektion von Tumorzellen nach Zerkleinerung des gesamten Gewebes in einer Einzelzellsuspension unabhängig von ihrer Lokalisation im Lymphknoten.

Neuer Ansatz für das Lymphknoten-Staging beim malignen Melanom

Für die Prognoseabschätzung beim malignen Melanom gilt die Analyse des sogenannten Wächterlymphknotens derzeit als wichtigster Faktor für den Patienten. Die Bestimmung des Tumorstatus, das »Staging«, geschieht in der Klinik derzeit über eine histopathologische Analyse von Schnittstufen des entfernten Lymphknotens. Bei dieser Untersuchungsart besteht allerdings die Möglichkeit, kleinste Ansammlungen von Tumorzellen und Mikrometastasen zu übersehen. Um das zu verhindern sowie selbst einzelne gestreute Tumorzellen zu detektieren und zu quantifizieren (Anzahl Tumorzellen pro Million Lymphozyten), haben Fraunhofer-Wissenschaftler gemeinsam mit Wissenschaftlern und Ärzten der Universitäten Regensburg und Tübingen eine Nachweismethode etabliert, bei der Tumorzellen nach Zerkleinerung des Gewebes in eine Einzelzellsuspension unabhängig von ihrer Lokalisation im Lymphknoten mittels Immunfluoreszenz detektiert werden können (siehe Abb.). Unser Ziel war es zu untersuchen, ob und in welchem Maße sich bereits das Auftreten einzelner gestreuter Krebszellen (DCCs = Disseminated Cancer Cells) auf den Krankheitsverlauf der Patienten auswirkt.

Über einen Zeitraum von acht Jahren wurden in einer Studie mehr als 1000 Melanom-Patienten mit über 1800 Lymphknoten untersucht. Dazu wurden die Lymphknoten halbiert und jeweils eine Hälfte histopathologisch über Schnittstufen untersucht, während die andere Hälfte zu einer Einzelzellsuspension disaggregiert und mit einem spezifischen melanozytären Marker (gp100) immunzytologisch gefärbt wurde. Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einzelner DCCs und einer schlechteren Prognose für den Patienten. So bedeutete schon das Auftreten von bis zu drei DCCs pro Million Lymphozyten ein erhöhtes Risiko für den Patienten zu versterben und eine Zunahme des DCC-Wertes um den Faktor zehn ging mit einer Verdoppelung dieses Risikos einher. Unter Einbeziehung zusätzlicher prognostischer

Faktoren wie Alter und Lokalisation des Primärtumors waren die DCCs in multivariablen Analysen von stärkerer prognostischer Bedeutung als das Ergebnis der Histopathologie. Es konnte ein statistisches Überlebensmodell erarbeitet werden, das anhand von Tumordicke, Ulzeration und DCC-Wert die Überlebensprognose genauer vorhersagen konnte als die derzeit gültigen klinischen Staging-Empfehlungen des AJCC (American Joint Committee on Cancer).

Die Ergebnisse zeigen, dass mit geringerem Aufwand als in der Histopathologie die Streuung des Tumors in die regionären Lymphknoten durch die Methode der quantitativen Immunzytologie präzise nachweisbar ist. Zusammen mit weiteren Eigenschaften des Primärtumors kann der Arzt somit eine individuelle Prognose für den jeweiligen Patienten erstellen. Zudem kann für Patienten ein erhöhtes Risiko der Metastasierung bestimmt werden, die unter den derzeitigen klinischen Standards nicht erfasst werden können. In gemeinsamen Projekten mit Partnern aus Industrie und Instituten der Fraunhofer-Gesellschaft arbeitet die Fraunhofer-ITEM-Projektgruppe nun an der Standardisierung des beschriebenen Ansatzes in Kombination mit einer molekularen Analyse einzelner gestreuter Tumorzellen. Hierdurch sollen Melanom-Patienten in der Zukunft zielgerichteter in klinische Studien integriert werden, um letztendlich neue therapeutische Möglichkeiten gegen den schwarzen Hautkrebs zu eröffnen.

KONTAKT

Sebastian Scheitler

Telefon +49 941 298480-23

sebastian.scheitler@item.fraunhofer.de

GESCHÄFTSFELDER DES FRAUNHOFER ITEM

Kompetenz gebündelt in sechs Geschäftsfeldern

Das Fraunhofer ITEM hat sein breites Spektrum an Kompetenzen (siehe Seite 10/11) in sechs Geschäftsfeldern gebündelt und ist so in der Lage, im Auftrag von Kunden aus Industrie, Industrieverbänden, Berufsgenossenschaften und Behörden und auch gemeinsam mit Kooperationspartnern an Fragestellungen zur Gesundheit des Menschen zu forschen und, wenn es gewünscht ist, auch Komplettlösungen anzubieten.

Einblicke in das Leistungsangebot und in ausgewählte Projekte der einzelnen Geschäftsfelder finden Sie im Folgenden.



Präklinische Pharmakologie



Toxikologische Prüfung



Herstellung von Biopharmaka für die klinische Forschung



Frühe klinische Prüfung



Umwelt-, Arbeits- und Verbraucherschutz



Registrierung und Risikobewertung

GESCHÄFTSFELD PRÄKLINISCHE PHARMAKOLOGIE

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

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

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

Schwerpunkte im Jahr 2015

Das Exzellenzcluster »Von Regenerativer Biologie zu Rekonstruktiver Therapie«, kurz REBIRTH, wurde 2006 von der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) gemeinsam mit sechs weiteren Partnern – darunter auch das Fraunhofer ITEM – gegründet. Ziel von REBIRTH ist die Entwicklung neuer Therapien auf der Grundlage der regenerativen Medizin in Verbindung mit ergänzenden Wissenschaften. Dieses Thema war im Geschäftsfeld »Präklinische Pharmakologie« im Jahr 2015 ein Schwerpunkt.

REBIRTH-Gruppe »Präklinische Sicherheit und Toxikologie« für zellbasierte Therapien

Die Stammzellforschung als Teil der regenerativen Medizin ist klinisch und gesellschaftlich zunehmend bedeutend. Das Fraunhofer ITEM setzt sich daher das Ziel, auch auf dem Gebiet der Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP), insbesondere für zellbasierte Medikamente (CBMP), ein kompetenter Forschungspartner bezüglich nichtklinischer Sicherheit und Toxikologie zu werden. Das Institut ist auf die Entwicklung produktspezifischer Teststrategien zur präklinischen Prüfung biologischer und nichtbiologischer Präparate spezialisiert und hat Know-how in der pharmakologischen Forschung zu Zell-



können mithilfe von PCLS untersucht werden, nämlich in dem von Fraunhofer patentierten P.R.I.T.[®]-ALI-Kultur- und Expositionssystem. Den Fragestellungen unserer Kunden entsprechend können unsere Modelle zur Wirksamkeitsprüfung angepasst oder weiterentwickelt werden.

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

GESCHÄFTSFELDSPRECHER

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

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

therapien. Daher fügen sich die toxikologische Prüfung zellbasierter Arzneimittel und die Gewinnung von Zellen aus dem Empfängerorganismus hervorragend in das Portfolio des Fraunhofer ITEM ein.

Neue Produkte erfordern neue Richtlinien

Die europäische Arzneimittelagentur EMA stellt in ihrer Leitlinie für CBMPs (»Guideline on human cell-based medicinal products«, EMEA/CHMP/410869/2006) diese als heterogen dar und vertritt die Auffassung, dass von Fall zu Fall unterschiedliche, produktspezifische Teststrategien anstatt traditioneller nichtklinischer Studien erforderlich sind. Solche individuellen, spezifischen, risikobasierten Strategien zur prä-

klinischen Prüfung sollten den Zulassungsbehörden frühzeitig dargelegt und mit ihnen diskutiert werden. Von der langjährigen Erfahrung des Fraunhofer ITEM in der präklinischen Prüfung neuer Arzneimittel einschließlich sicherheitsrelevanter Studien nach GLP-Richtlinien können unsere Kunden profitieren. Dazu zählen auch die Beratung zur Entwicklung einer geeigneten Teststrategie und die frühzeitige Kommunikation mit den zuständigen Behörden, um sicherzustellen, dass die entwickelte Strategie die regulatorischen Anforderungen erfüllt. Anschließend werden die komplexen Tests und Studien validiert und nach den relevanten Qualitätsvorschriften durchgeführt. Das Fraunhofer ITEM ist fachlich und personell bestens aufgestellt, um nichtstandardisierte Prüfsysteme aus der Forschung in die GLP-Umgebung zu übertragen.

Fraunhofer ITEM als REBIRTH-Partner

Im Exzellenzcluster REBIRTH sind die Verknüpfung von Biomedizinwissenschaft und Biotechnologie mit der klinischen Praxis sowie die Vernetzung der verschiedenen Gruppen innerhalb des Clusters und darüber hinaus vorrangig bedeutend. Die Expertise des Fraunhofer ITEM ergänzt optimal den Schwerpunkt der REBIRTH-Gruppe »Bioverträglichkeit« (Bioverträglichkeitslabor BioMedimplant). BioMedimplant ist spezialisiert auf die Bewertung der Bioverträglichkeit und auf regulatorische Fragen bei der präklinischen Prüfung von Arzneimitteln, die mit Tissue Engineering hergestellt wurden. In der interdisziplinären REBIRTH-Arbeitsgruppe »Toxikologie« entwickeln wir gemeinsam mit BioMedimplant und anderen REBIRTH-Gruppen ein REBIRTH-Netzwerk für die präklinische Sicherheits- und Wirkungsprüfung von ATMPs. Dabei liegt unser Schwerpunkt auf der Gewinnung und dem immunhistochemischen Nachweis humaner Stammzellen in Geweben und Organschnitten aus ganzen Organen.

Um das Gebiet der Stammzellforschung und -entwicklung weiter am Fraunhofer ITEM zu etablieren, haben wir ein Kooperationsprojekt mit dem Institut für Experimentelle Hämatologie und dem Institut für Versuchstierkunde (beide MHH) begonnen. Beide Institute sind Mitglieder im REBIRTH-Exzellenzcluster. Hauptinhalte des Projekts sind die Untersuchung der Teratombildung durch induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen) sowie deren Potenzial zur Differenzierung in blutbildende Zellen und Auswirkungen auf den Organismus des Zellempfängers.

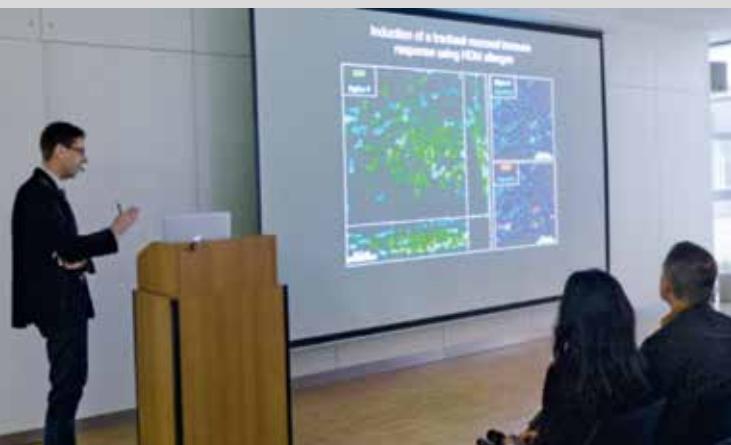
Blutbildende Stammzellen – ein sehr begehrter Zelltyp

Hämatopoetische Stammzellen (HSZ) befinden sich vor allem im Knochenmark von Wirbeltieren, wo sie von einer komplexen Zellstruktur umgeben sind. Abgesehen von ihrer Fähigkeit zur Selbsterneuerung können sich HSZ je nach Bedarfslage im Immunsystem oder im Blutkreislauf zu jedem Typ reifer Blut-

Workshop »Models of Lung Disease«

Bereits zum 14. Mal diskutierten Anfang Februar 2015 Experten aus Wissenschaft und Industrie die aktuellen Möglichkeiten der experimentellen Lungenforschung und verschiedene experimentelle Ansätze. Die rund 130 Teilnehmer kamen aus den USA, Australien und aus verschiedenen europäischen Ländern. Neu war in diesem Jahr nicht nur der Name des Seminars, nämlich »Models of Lung Disease« anstelle von »Models of Asthma and COPD«. Auch der Veranstaltungsort war neu: Getagt wurde in dem neuen, attraktiven Zentrum für frühe klinische Forschung – dem CRC Hannover. Neu war außerdem, dass die Teilnehmer die Möglichkeit hatten, ihre wissenschaftlichen Poster zu präsentieren und dass verschiedene Firmen sich und ihre Produkte den Besuchern vorstellen konnten. Organisiert wurde dieses Seminar vom Fraunhofer ITEM in enger Kooperation mit dem Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL).

zellen entwickeln. Knochenmarkstransplantationen werden erfolgreich bei der Behandlung blutbedingter Krankheiten eingesetzt – von Leukämie bis zu angeborenen oder erworbenen Immunerkrankungen. Wie bei jeder Transplantationstherapie deckt die Zahl geeigneter Spender nicht den Bedarf. Um diesem Mangel zu begegnen, haben Wissenschaftler In-vitro-Methoden zur Erzeugung von HSZ aus Stammzellen untersucht – bisher jedoch erfolglos. Obwohl in den letzten Jahrzehnten zahlreiche Vorgänge der menschlichen Blutbildung aufgedeckt wurden, sind die notwendigen zeitabhängigen Zell-Zell-Interaktionen ein sehr komplexes Geschehen, das sich in Zellkulturen nur unzureichend nachbilden lässt.



Die Visualisierung der T-Zellaktivität trägt dazu bei, zu verstehen, welche Zellen wie an dem allergischen Entzündungsgeschehen beteiligt sind, erklärt Tibor Veres aus Finnland in seinem Vortrag während des Workshops.

Einen Bericht zur Veranstaltung finden Sie auf der Webseite: http://www.item.fraunhofer.de/de/veranstaltungen-messen/eigene-veranstaltungen/Summary_Workshop_2015.html

Untersuchung der menschlichen Blutbildung in einem Mausmodell

Eine neue Herangehensweise zur Untersuchung der menschlichen Blutbildung ist die Erzeugung von Teratomen als Modell der embryonalen Entwicklung. Teratome sind Keimzelltumore, die durch Injektion von Stammzellen in immungeschwächte Mäuse erzeugt werden können. Während des Tumorstwachstums differenzieren die injizierten Zellen in Zellarten aller drei Keimblätter, was zu einem gewissen Grad die embryonale Entwicklung darstellt. Im Verlauf dieser Entwicklung differenziert sich ein kleiner Teil zu HSZ mit deren natürlichen Eigenschaften. Wir verwenden dieses Modell in erster Linie, um die unterschiedlichen Zellpopulationen zu untersuchen, die die Entwicklung

funktionierender HSZ ermöglichen. Dazu präparieren wir Teratome für eine immunhistochemische Färbung, mit der die unterschiedlichen Zelltypen anhand ihrer kennzeichnenden Oberflächenproteine identifiziert werden können. Ferner testen wir unterschiedliche Bedingungen darauf hin, ob sie die Stammzelldifferenzierung in Richtung blutbildende Zelltypen lenken können. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen der zukünftigen Weiterentwicklung von Zellkulturmethoden zur Produktion von HSZ aus iPS-Zellen dienen.



KONTAKT

Dr. Vanessa Neuhaus

Telefon +49 511 5350-202

vanessa.neuhaus@item.fraunhofer.de

Ausstattungs-Highlights

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

PROJEKTE

Prüfung der Infektiösität und Toxizität inhalierter mikrobieller Wirkstoffe

In einer am Fraunhofer ITEM für die Firma Sourcon-Padana durchgeführten Studie wurde zur Zulassung eines mikrobiellen Pflanzenschutzmittels nach inhalativer Exposition das toxikologische Risiko entsprechend der OECD-Richtlinie 407 und die infektiologischen Parameter nach EPA OPPTS 885.3150 geprüft. Dafür wurde zunächst die Verneblung der Keime optimiert, um eine Beeinträchtigung deren Vitalität auszuschließen und die für die Studie geforderte hohe Keimkonzentration sicherzustellen. Die Ratten wurden über Nose-only-Inhalation für 4 Stunden mit dem mikrobiellen Wirkstoff exponiert und der Gesundheitszustand über 21 Tage beobachtet. In Satellitengruppen wurden die Keimbelastung der Lunge mit assoziierten Lymphknoten sowie weiterer Organe und die Immunantwort der Lunge anhand des Differentialzellbildes der bronchoalveo-

lären Lavage (BAL) über verschiedene Zeitpunkte analysiert. Die Inhalation des mikrobiellen Wirkstoffs verursachte trotz hoher Keimzahl-Exposition keine adversen Effekte bzw. Mortalität. Es wurde keine Vermehrung des Keims, sondern ein schneller Abbau durch die Wirtsimmunen beobachtet. Dies zeigte sich auch in der transienten Erhöhung der typischen Effektorzellen zur Abwehr von Mikroorganismen, den neutrophilen Granulozyten, in der BAL. Innerhalb weniger Tage waren die inhalierten Keime abgebaut und die Immunantwort wieder abgeklungen. Es wird demnach kein toxikologisches bzw. infektiologisches Risiko durch den mikrobiellen Wirkstoff bei einer möglichen inhalativen Exposition während der Anwendung erwartet.



KONTAKT

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

Therapeutische Nanosysteme gegen pulmonale Infektionen

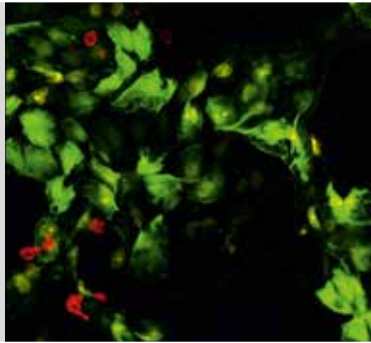
Infektionen, die durch antibiotikaresistente Bakterien verursacht werden, sind wegen fehlender effektiver Therapien eine der größten Herausforderungen im Gesundheitssektor weltweit. Zur Lösung dieses Problems fördert die EU im Rahmen des 7. Forschungsrahmenprogramms von 2014 bis 2017 unter anderem das »PneumoNP«-Konsortium, an dem 11 Arbeitsgruppen aus 6 europäischen Ländern beteiligt sind. Kernaufgabe des Projekts sind zwei Entwicklungen: 1. Ein diagnostisches System zur Identifizierung von antibiotikaresistenten gramnegativen Bakterien, die respiratorische Infektionen verursachen. 2. Ein inhalativ zu verabreichendes Nanomaterial-basiertes Therapeutikum. Dabei dienen Dextran-basierte Partikel sowie Liposomen als Nanocarrier und werden mit verschiedenen neuen, antimikrobiell wirksamen Peptiden beladen. Am Fraunhofer

ITEM fokussieren wir uns auf In-vitro-Studien, die der frühen Auswahl geeigneter Nanocarrier und kombinierter Nanosysteme dienen. Dazu werden Zytotoxizitätsuntersuchungen in Zell-basierten Assays mittels humaner Lungenzelllinien durchgeführt. Zudem wird die Wirksamkeit der kombinierten Nanosysteme gegen antibiotikaresistente Bakterien mittels Mikroverdünnungstests bestimmt. Im Anschluss werden die vielversprechendsten Wirkstoffkandidaten sowohl in In-vitro-Gentoxizitätstests entsprechend internationalen Richtlinien als auch mittels In-vitro-Expositionstechnik in einem Zell-basierten Air-Liquid-Interface-System, das am Fraunhofer ITEM entwickelt wurde, weiter analysiert.



KONTAKT

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



Die dreidimensionale konfokalmikroskopische Aufnahme zeigt in das Lungengewebe invadierte, GFP-markierte Krebszellen (grün) in Kontakt mit residenten Makrophagen (rot).

Krebszellen in ihrer natürlichen Mikroumgebung untersuchen

Die Entwicklung vieler Krebstherapeutika scheitert an ungeeigneten Testsystemen, welche die natürliche Umgebung des Tumors nicht reflektieren können. Am Fraunhofer ITEM nutzen wir derzeit die Precision-Cut-Lung-Slice-Technik (mit vitalen Präzisionslungenschnitten), um Verhalten und Wachstum GFP-Fluoreszenz-markierter Krebszellen in Wechselwirkung mit ihrer natürlichen Tumormikroumgebung zu untersuchen (siehe Abb.). Durch die GFP-Markierung unterscheiden sich Krebszellen spezifisch von allen anderen Zellen im Lungengewebe. Somit können Interaktionen des Tumors mit Immunzellen innerhalb der Strukturen der Lunge beobachtet werden. Mittels immunhistologischer Konfokalmikroskopie lassen sich morphologische Dynamiken der Krebszellen, deren Interaktio-

nen mit Lungenzellen und das Krebszellwachstum dreidimensional darstellen und quantifizieren. Dadurch wird auch die Testung von Krebstherapeutika ermöglicht, die in die Tumormikroumgebung eingreifen und zum Beispiel gegen Tumor-assoziierte Makrophagen gerichtet sind. Derartige Analysen vermitteln ein tieferes Verständnis grundlegender Wechselwirkungen des Tumors mit dessen Umgebung. Das Modell wird zur Evaluierung von Wirksamkeiten verschiedener Krebstherapeutika in der vitalen humanen Lunge entwickelt.



KONTAKT

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

Inflammasom-Aktivierung durch bakterielle und virale Infektionen

Die Initiierung einer antibakteriellen und antiviralen Immunität in der Lunge erfordert das Erkennen spezieller Pathogen-assoziiierter molekularer Muster (PAMPs) – charakteristische Struktur motive für ein breites Spektrum an Mikroorganismen – durch zelluläre Rezeptoren. Ebenso von Bedeutung sind Zellschaden-assoziierte molekulare Muster (DAMPs) und ihre Erkennung durch gewebestämmige Immunzellen. Sowohl die Erkennung von PAMPs als auch DAMPs kann Immunzellen und entzündliche Signalkaskaden über das Inflammasom, einen zytosolischen Proteinkomplex, aktivieren. Am Fraunhofer ITEM nutzen wir Präzisionslungenschnitte (PCLS), um die Aktivierung des Inflammasoms über unterschiedliche Pfade zu untersuchen. Humanes Lungengewebe wird mit zwei PAMPs zur Simulation einer bakteriellen bzw. viralen Infektion inkubiert, nämlich mit LPS, einem Bestandteil der Membran gramnega-

tiver Bakterien, bzw. mit Poly(I:C), einem viralen Mimetikum. Als DAMP wird ATP eingesetzt, welches die Aktivierung des Inflammasoms erhöhen kann. Das Gewebe der humanen Lungenschnitte reagiert auf diese entsprechenden Stimuli mit einer Ausschüttung entzündlicher Zytokine analog zum komplexen Organismus. Dies ermöglicht die Testung von Therapeutika, die gezielt das Inflammasom hemmen. Im vorliegenden System kann ein Anstieg entzündlicher Marker nach Inkubation mit LPS und Poly(I:C) gemessen werden, der durch ATP verstärkt wird. Inflammasomhemmer und Glukokortikoide schwächen dieses Signal ab, was zeigt, dass das System zur Untersuchung der Aktivierung des Inflammasoms und entsprechender pharmakologischer Interventionen nutzbar ist.



KONTAKT

Sebastian Konzok
Telefon +49 511 5350-277
sebastian.konzok@item.fraunhofer.de

GESCHÄFTSFELD TOXIKOLOGISCHE PRÜFUNG

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

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

Schwerpunkte im Jahr 2015

Nanomaterialien spielten auch im Jahr 2015 eine wichtige Rolle bei den toxikologischen Studien des Geschäftsfelds »Toxikologische Prüfung«. Ein Beispiel, in dem es um die Erforschung des kanzerogenen Potenzials von mehrwandigen Kohlenstoffnanoröhren – die in Struktur und Länge Asbestfasern ähneln – geht, stellen wir im Folgenden vor.

Molekulare Grundlagen des krebs- erregenden Potenzials von mehrwandigen Kohlenstoffnanoröhren

In-vivo-Studien haben gezeigt, dass mehrwandige Kohlenstoff-Nanoröhren, kurz MWCNTs (engl. »multi-walled carbon nanotubes«), zur Bildung von Mesotheliomen führen können. Diese maligne Tumorart geht von Zellen des Mesothels, vor allem dem Plattenepithel von Pleura und Peritoneum aus und tritt häufig im Zusammenhang mit Asbestexpositionen auf. Um die



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

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

GESCHÄFTSFELDSPRECHER

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

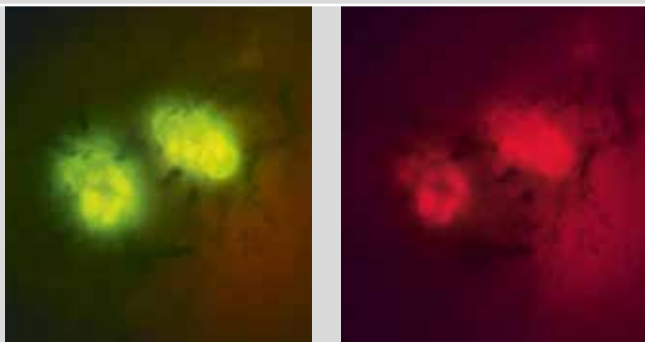
Dr. Tanja Hansen
Telefon +49 511 5350-226
tanja.hansen@item.fraunhofer.de

molekularen Ereignisse zu entschlüsseln, die zur Auslösung von Mesotheliomen durch MWCNTs führen, wurden verschiedene, speziell zu diesen Zweck synthetisierte, nicht oberflächenmodifizierte MWCNTs in In-vitro-Experimenten auf ihr krebserregendes Potenzial hin untersucht. Hierzu wurden klassische zytogenetische sowie molekularbiologische Verfahren eingesetzt. Als Modellsystem dienten primäre humane peritoneale Mesothelzellen (LP9), die für 24 Stunden mit 3 bis $5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ MWCNTs, Amosit-Asbest als Positivkontrolle oder gemahlene MWCNTs als Materialkontrolle inkubiert wurden. Zusätzlich wurden vergleichend Tumoren untersucht, die von den glei-

chen MWCNTs sowie Asbest in Ratten hervorgerufen worden waren (Rittinghausen et al., Part Fibre Toxicol 11 (2015): 59).

Primäre humane peritoneale Mesothelzellen

In den In-vitro-Untersuchungen mit einem hochgradig krebserzeugenden MWCNT-Typ (MWCNT A) zeigten sich interessanterweise Marker, die mit zellulärer Alterung, sogenannter Seneszenz, in Verbindung gebracht werden. Seneszenz bezeichnet dabei einen Wachstumsstopp infolge diverser Stressfaktoren, wie anhaltender DNA-Schädigung, Chromatin-



LP9-Zellen nach Inkubation mit mehrwandigen Kohlenstoff-Nanoröhren des Typs MWCNT B. Die Zellen weisen Chromatindefekte auf: Die phosphorylierte und damit aktivierte Histonvariante H2A.X (γ H2A.X) ist nach Immunfluoreszenzfärbung mit einem spezifischen Antikörper in Grün sichtbar (jeweils linkes Bild). In Rot (jeweils rechtes Bild) ist die Gegenfärbung der DNA mit Propidiumiodid gezeigt, als Nachweis, dass es sich bei den angefärbten Strukturen (grün und rot) tatsächlich um DNA handelt.

schäden und starker wachstumsfördernder Signale. Zelluläre Seneszenz wird mit zahlreichen pathologischen Prozessen, wie beispielsweise der Alterung, der Tumorsuppression und – paradoxerweise – auch der Tumorbildung, in Verbindung gebracht. Derartig vielfältige Wirkungen lassen sich auf einen sogenannten Seneszenz-assoziierten sekretorischen Phänotyp zurückführen, der durch die Freisetzung entzündungsfördernder Zytokine, Chemokine, Wachstumsfaktoren und Proteasen gekennzeichnet ist, welche zum einen die Seneszenz verstärken, aber auch benachbarte Zellen beeinflussen. In Einklang mit einer Seneszenz-induzierenden Wirkung von MWCNTs wurden in vitro eine Hemmung der Zellteilung, Zellkernfragmentierungen, Chromatinverdichtungen, eine Zerstörung des Zytoskeletts, eine massive Aktivierung eines spezifischen Histons im Zellkern (γ H2A.X), das Auftreten Seneszenz-assoziiierter, spezifischer Chromatinveränderungen (Heterochromatinfoci) und vergrößerte Zellen mit Seneszenz-assoziiierter β -Galaktosidaseaktivität detektiert.

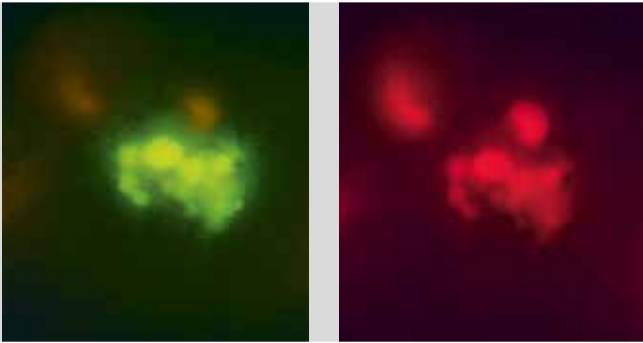
Mithilfe der Mikroarray-Technik wurde weiterführend untersucht, welche Transkriptomveränderungen MWCNT A im Vergleich zu einem ebenfalls krebserzeugenden, aber weniger potenten MWCNT-Typ (MWCNT D), zu Asbest (Amosit) und zu gemahlenen MWCNTs hervorruft. Für MWCNT A wurden dabei 3788 signifikant unterschiedlich regulierte Gene beobachtet, während sich bei MWCNT D 1680, bei Amosit 145 und bei gemahlenen MWCNTs nur 4 regulierte Gene zeigten. Durch weitere bioinformatische Auswertungen wurden nachfolgend sowohl gemeinsame als auch materialspezifische Biomarker ermittelt. Interessanterweise waren unter den differentiell regulierten Genen viele Seneszenz-assoziierte Gene vertreten. So fand sich unter anderem eine differentielle Expression von Genen, die mit einem Seneszenz-assoziierten sekretorischen Phänotyp von Zellen in Verbindung stehen. Diese Gene waren in MWCNT-A-exponierten Zellen wesentlich stärker hoch- oder runterreguliert als in MWCNT-D- und Amosit-exponierten Zellen. Die Mechanismen, die zur Mesotheliombildung durch MWCNTs

führen, sind noch längst nicht geklärt, doch weisen zentrale Ergebnisse aus den vorliegenden Mikroarray-Experimenten in Verbindung mit den von uns detektierten Seneszenz-Markern in MWCNT-behandelten Zellen darauf hin, dass die Auslösung zellulärer Seneszenz eine wichtige Rolle spielen könnte.

MWCNT-induzierte Mesotheliome in Ratten

Epigenetische Ereignisse sind vererbare Veränderungen der Genexpression, die nicht auf eine Änderung der primären DNA-Sequenz zurückzuführen sind. Fehler in der epigenetischen Regulation können dabei zu Krankheiten führen. So kann beispielsweise eine aberrante DNA-Methylierung von Genpromotorbereichen mit der Abschaltung von Genen im Rahmen von Tumorerkrankungen in Verbindung gebracht werden. Um die molekularen Grundlagen der MWCNT-induzierten Kanzerogenese besser zu verstehen, wurden zusätzlich die transkriptionellen und (epi-)genetischen Muster pathologisch gut charakterisierter, in der Ratte durch MWCNT- und Asbest-Behandlung induzierter Mesotheliome charakterisiert und mit den Mustern von normalem Peritonealgewebe von Kontrollratten verglichen. Abgesehen von den unterschiedlichen Tumorursachen fanden sich in den Ratten verschiedene Tumorarten, wie Plattenepithel-, sarkomatoide, epitheloide und biphasische Tumoren. Erste bioinformatische Analysen der genomweiten Transkriptomdaten zeigten, dass sich die durch verschiedene MWCNTs und Amosit verursachten Tumoren in der Anzahl der signifikant verschieden regulierten Gene nicht wesentlich unterschieden. Nichtsdestotrotz fanden sich bei den MWCNT- und Amosit-induzierten Tumoren sowohl gemeinsame als auch spezifische Biomarker.

Zur näheren Charakterisierung der Tumoren wurden Bisulfit-basierte Sequenzierungstests konzipiert, die die Analyse von DNA-Sequenzveränderungen (dbSNPs, somatische Mutationen) sowie eine Charakterisierung des DNA-Methylierungsstatus (CpG- und Nicht-CpG-Methylierung) mit monomolekularer



Auflösung in den Promotorbereichen ausgewählter Gene ermöglichen sollten. In den Tumoren fanden sich dabei verschiedenste Kombinationen an genetischen und epigenetischen Veränderungen, sogar teilweise im selben Gen.

So wurde beispielsweise ein Tumorsuppressorgen, »*H-Ras-like suppressor*« (*Hrasls*), näher untersucht, das sowohl in der Mikroarray- als auch in der qRT-PCR-Analyse bei 37 Einzel-tumoren signifikant herunterreguliert war. Die Hemmung der Expression trat dabei sowohl bei MWCNT- als auch bei Asbest-induzierten Tumoren auf und fand sich zudem in verschiedenen Tumorarten. Es erfolgte so die Sequenzierung eines 431-Basenpaar-Fragments, das 28 CpGs entlang des Promotor- und des 5'-untranslatierten Bereichs von *Hrasls* umfasste. In bestimmten Tumoren konnten so Nicht-CpG-Methylierungen, Sequenzveränderungen und eine erhöhte Anzahl von methylierten CpGs nachgewiesen werden. Nicht-CpG-Methylierung war in MWCNT-induzierten Tumoren häufiger zu beobachten als in Tumoren Asbest-behandelter Tiere. Mehrere dieser (epi-)genetischen Veränderungen können dabei die Bindung von Transkriptionsfaktoren verändern und somit Einfluss auf die Promotorfunktion und Aktivität des betroffenen Gens nehmen. Noch bedeutender war der Befund, dass in einem MWCNT-induzierten Plattenepitheltumor in 5 von 8 Klonen

eine Insertion bzw. eine Transition in der cis-Anordnung des *Hrasls*-Promotors innerhalb der Bindungsstellen der Tumorsuppressoren *p53* und *Mzf1* auftrat. Bislang konnten diese beiden Sequenzveränderungen in den anderen untersuchten Tumortypen (d. h. epitheloid, sarkomatoid oder biphasisch) sowie in Kontrollgewebe nicht detektiert werden und wurden auch anderweitig noch nicht als spezifische Sequenzveränderungen beschrieben.

Fazit

Die Ergebnisse zeigen, dass MWCNTs maligne Mesotheliome hervorrufen können – verursacht durch zelluläre Seneszenz. Die molekularen Mechanismen der Mesotheliom-Entstehung zu verstehen ist notwendig, um das Risiko bewerten zu können, das von MWCNTs ausgeht.



KONTAKT

Dr. Stella Marie Reamon-Büttner
Telefon +49 511 5350-527
stella.reamon-buettner@item.fraunhofer.de

Ausstattungs-Highlights

- Rasterelektronenmikroskop mit energiedispersivem Röntgenanalyse-System
- Transmissionselektronenmikroskop mit energiedispersivem Röntgenanalyse-System
- Hochauflösendes Dunkelfeldmikroskop mit Hyperspektralmikroskopie
- Durchlicht-Diskussionsmikroskop für 21 Beobachter mit Digitalkamera und Projektionseinrichtung
- Slide-Scanner mit Bildanalyse-Software
- Zetasizer® zur Messung von Partikeln im Submikrometerbereich mittels dynamischer Lichtstreuung
- Elektronenspinresonanz-Spektrometer
- Messsystem: isoliert-perfundierte Lunge der Ratte

PROJEKTE

Aufklärung gesundheitsschädlicher Effekte von Ceroxid-Nanopartikeln

Ceroxid (CeO_2)-Nanopartikel werden u. a. Dieselkraftstoff zugesetzt, um Verbrennungsprozesse zu optimieren. Dadurch können sie in die Umwelt und über die Atemwege in den Organismus gelangen. Es gibt Hinweise auf ein toxisches Potenzial dieser Partikel. Die Datenlage ist jedoch noch unzureichend. Daher fördert das BMBF das Projekt »Inhalt90«, einen 90-Tage-Inhalationstest in der Ratte, der zur Aufklärung gesundheitsschädlicher Effekte von CeO_2 beitragen soll. Während der Exposition und in der Nachbeobachtung werden histopathologische und Retentionsanalysen sowie Lungenspülungen durchgeführt. Die CeO_2 -Verteilung in der Lunge wird durch Ionenstrahlmikroskopie und konfokale Mikrospektroskopie verfolgt. Ein weiteres wichtiges Ziel der Studie ist die Bestimmung früher Indikatoren für gentoxische und kanzerogene Effekte. Dafür

werden umfangreiche Genexpressionsanalysen in Typ-II-Lungenepithelzellen durchgeführt und Markergene identifiziert, die mit Endpunkten wie Gentoxizität oder Entzündung in Verbindung stehen und deren Expression maßgeblich durch die Partikelexposition beeinflusst sein kann. Die Expositionsbedingungen sind analog zu einer parallelen BASF-Kanzerogenitätsstudie gewählt, um die gewonnenen Ergebnisse mit Daten zur Langzeitexposition verknüpfen und eine mögliche Prädiktivität bewerten zu können. Die Übertragbarkeit der in vivo identifizierten Markergene auf ein In-vitro-Testsystem soll durch die luftgetragene Exposition einer Lungenzelllinie in einem am Fraunhofer ITEM entwickelten Air-Liquid-Interface-System überprüft werden.



KONTAKT

Daniela Schwotzer

Telefon +49 511 5350-409

daniela.schwotzer@item.fraunhofer.de

Gesundheitlich unbedenkliche, nanostrukturierte Flammenschutzmittel für Kunststoffe

Die europäische Industrie benötigt dringend neue Lösungen, um halogenhaltige Flammenschutzmittel (FM) mit gesundheits- und umweltschädlichem Potenzial durch ungefährlichere, aber trotzdem effektive Materialien zu ersetzen. FM werden in der Produktion von Bauteilen aus thermo- und duroplastischen Materialien verwendet, z. B. für elektrische oder elektronische Geräte, Niederspannungskabel und Haushaltsgeräte, die potenziell brandgefährdet sind. Das im 7. EU-Forschungsrahmenprogramm für vier Jahre geförderte, multidisziplinäre Projekt PHOENIX (<http://www.phoenix-eu-project.eu>) stellt sich unter Beteiligung von 17 Organisationen aus 8 Ländern dieser Herausforderung. Es werden dabei drei Hauptansätze verfolgt: 1. Entwicklung innovativer, nichthalogener, nanostrukturi-

rierter Flammenschutzmaterialien auf Basis von Graphenen, modifizierten Ligninen, Nanohydroxiden und verkapselten Phosphaten, 2. Entwicklung von daran angepassten innovativen, funktionalen, kosteneffektiven und umweltfreundlicheren Kunststoffverarbeitungsverfahren (Compoundierung, Extrusion, Spritzguss) und 3. Simulation und Modellierung von Kunststoffverarbeitungsprozessen für die optimale Herstellung von Nanokompositen. Das Fraunhofer ITEM nutzt für das Projekt verschiedene lungenrelevante In-vitro-Zellmodelle, um das (gen-)toxische und entzündliche Potenzial neu entwickelter FM vergleichend zu ermitteln, eine Gefährdungsbeurteilung vorzunehmen und Neuentwicklungen mit großem Gefährdungspotenzial zeitnah auszusortieren.



KONTAKT

Dr. Christina Ziemann

Telefon +49 511 5350-203

christina.ziemann@item.fraunhofer.de

Haarkosmetik auf dem Prüfstand: Das Haarglätten mit kosmetischen Produkten wird im Labor originalgetreu nachgestellt, um dann die entstehenden Aerosole in vitro untersuchen zu können.



Machbarkeitsstudie zur In-vitro-Untersuchung von arbeitsplatzrelevanten Aerosolen aus Haarpflegemitteln

Bei der Hitzeanwendung von Haarkosmetik-Produkten, z. B. beim Glätten produktbehandelter Haare, können inhalierbare Aerosole entstehen. Die toxikologische Bewertung dieser Aerosole gestaltet sich schwierig, da die exakte Zusammensetzung der aus einer Mischung generierten Aerosol-Tröpfchen häufig nicht bekannt ist. In Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer SCAI und den Arbeitsgruppen »Analytische Chemie«, »In-vitro- und mechanistische Toxikologie« und »Chemikalienbewertung« am Fraunhofer ITEM wurde im Rahmen eines Industrieprojekts ein Untersuchungskonzept realisiert, in dem Haarpflegemittel unter produktrelevanten Bedingungen angewendet werden. Die dabei entstehenden Aerosole werden anschließend in vitro untersucht. Dafür werden Air-Liquid-Interface-Kulturen aus der

menschlichen Lunge in einem optimierten System (P.R.I.T.®-ExpoCube®) gegenüber dem Aerosol exponiert. Messungen an den exponierten Zellkulturen zur akut toxischen bzw. reizenden Wirkung lassen die Detektion möglicher biologischer Effekte zu. Mittels parallel durchgeführter Messungen unter realen Anwendungsbedingungen am Arbeitsplatz, der anwendungsrelevanten Testung des Produkts in der In-vitro-Prüfung sowie dem Einsatz geeigneter Positiv- und Negativ-Testsubstanzen wurde ein Konzept realisiert, das neben der qualitativen Detektion biologischer Effekte auch eine quantitative Einordnung der biologischen Veränderungen im Hinblick auf die toxikologische Bewertung ermöglichen soll.



KONTAKT

Dr. Detlef Ritter
Telefon +49 511 5350-274
detlef.ritter@item.fraunhofer.de

In-vitro-Modelle zur Vorhersage der arzneimittelinduzierten idiosynkratischen Hepatotoxizität

Die häufigste arzneimittelinduzierte Organtoxizität, die zur Marktrücknahme von Arzneimitteln führt, ist die Lebertoxizität (drug-induced liver injury, DILI). Trotz des großen Forschungsaufwands auf diesem Gebiet konnten die Mechanismen der Leberschädigung für viele Arzneimittel nicht vollständig geklärt werden. Zudem können einige Arzneimittel eine sehr seltene, aber besonders schwere Form der Leberschädigung auslösen – die sogenannte idiosynkratische DILI (iDILI). Diese Form zeigt keine klare Dosisabhängigkeit und tritt nur bei wenigen Individuen auf. Daher kann die iDILI bisher nicht auf der Basis von Tierversuchen vorhergesagt werden, sodass das iDILI-Potenzial von Arzneimittelkandidaten häufig erst in den klinischen

Phasen (I-III) der Arzneimittelentwicklung oder sogar erst nach der Vermarktung des Produkts entdeckt wird. Am Fraunhofer ITEM wird an der Entwicklung von Zellkulturmodellen gearbeitet, mit deren Hilfe neue Arzneimittel bereits in einer frühen Phase der Entwicklung bezüglich ihres hepatotoxischen Potenzials untersucht werden können. Durch die Kokultur von Hepatozyten mit Zellen des Immunsystems oder durch die Zugabe von entzündungsfördernden Zytokinen kann die Sensitivität der Modelle erhöht werden, sodass iDILI-Substanzen erkannt werden können. Genexpressionsanalysen sollen dazu beitragen, die molekularen Mechanismen der iDILI zu verstehen und geeignete Biomarker zu identifizieren.



KONTAKT

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

GESCHÄFTSFELD HERSTELLUNG VON BIOPHARMAKA FÜR DIE KLINISCHE FORSCHUNG

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

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

Schwerpunkte im Jahr 2015

Der Einsatz von Biomolekülen, wie z. B. von Antikörpern, spielt zunehmend eine Rolle bei der Therapie von Krankheiten. Dabei stellt die Entwicklung produktspezifischer Herstellungsverfahren für speziell konzipierte Proteine wie bispezifische, Antikörperbasierte Moleküle die Verfahrenstechnologen vor besondere Herausforderungen. Ein Projekt zu diesem Thema stellen wir Ihnen im Folgenden vor.

Einzelkettige bispezifische Antikörper – neue Wirkstoffe für die Immuntherapie von Tumoren

Die natürliche Immunabwehr gerät in der Tumorthherapie bei der Pharma- und Biotech-Industrie zunehmend als universelles therapeutisches Werkzeug in den Fokus. Die Herausforderung dabei ist es, bereits vorhandene immunaktive Zellen mit ihrem gesamten zytotoxischen Repertoire gezielt und hochspezifisch für die Therapie verschiedener Tumore einzusetzen.



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

GESCHÄFTSFELDSPRECHER

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

Dr. Kathrin Bohle
Telefon +49 531 6181-6346
kathrin.bohle@item.fraunhofer.de

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

Der Bereich »Pharmazeutische Biotechnologie« des Fraunhofer ITEM fokussiert sich dabei gemeinsam mit einem Kooperationspartner (eine Ausgründung einer deutschen Universität) darauf, das antineoplastische Potenzial von T-Zellen so gezielt einzusetzen, dass deren zytotoxische Werkzeuge auf das Abtöten von Tumorzellen gerichtet werden. Um sicherzustellen, dass dies möglichst gezielt geschieht, müssen T-Zellen zuallererst in die räumliche Nähe von Tumorzelloberflächen gelangen. Anschließend muss über molekulare Brücken eine Kopplung zwischen Tumor- und T-Zelle stattfinden. Sobald dies geschehen ist, wird die T-Zelle aktiviert und setzt ihr Zell-zerstörendes

Potenzial frei, vermutlich durch Ausschüttung von Granzym in die Tumorzelle, woraufhin diese lysiert und deren Bestandteile von anderen Immunzellen phagozytiert werden – soweit die Theorie.

In der Praxis allerdings bedeutet dies, dass die Tumorerkennung durch die T-Zelle hochspezifisch geschehen muss, denn jede unspezifische Bindung bzw. unspezifische Aktivierung von T-Zellen setzt ebenfalls einen Zytokinsturm der T-Zelle frei, der dann schwerwiegende systemische Nebenwirkung zur Folge haben könnte.



Prozesschromatographieanlage
zur Aufreinigung von bispezifischen Antikörperfragmenten.

Maßgeschneidertes Herstellungsverfahren

Für die therapeutische Umsetzung heißt dies, dass die bispezifischen Brückenmoleküle sehr spezifisch sein müssen – sowohl für den Tumor als auch für die T-Zelle – und gleichzeitig keine Bindung zu Nichttumorerflächenmarkern haben dürfen. Die Entwicklung eines biotechnologischen Produktionsprozesses und die GMP-gerechte Pilotherstellung von kleinen, bispezifischen Proteinmolekülen mit genau diesem Wirkmechanismus war die Fragestellung, mit der sich der Auftraggeber 2013 an die »Pharmazeutische Biotechnologie« wandte. Es galt, das komplette biotechnologische Verfahren, angefangen beim Expressionssystem bis hin zum Herstellungsverfahren für bifunktionelle immunmodulatorische Proteine, zu entwickeln.

Neben der eigentlichen Entwicklung des Expressionssystems (Zelllinie) und des Herstellungsverfahrens nebst zugehöriger Analytik gehörte es zu der Aufgabe, in enger Zusammenarbeit mit dem Auftraggeber das Verfahren und die Analytik zu validieren, um anschließend die therapeutischen Proteine in GMP-Qualität zuerst als pharmazeutische Wirkkomponente bzw. Wirkstoff und anschließend als steriles Prüfpräparat herzustellen, das nach der Herstellung als parenteral zu verabreichendes Prüfpräparat freigegeben und nach Genehmigung der entsprechenden Studien durch die Behörde in einer klinischen Prüfung der Phase I eingesetzt werden soll.

Proteinaufreinigung

Die Antikörperfragmente ließen sich mit der am Fraunhofer ITEM etablierten CHO-Proteinexpressionstechnologie in ausreichend hohen Konzentrationen exprimieren und befanden sich danach quantitativ im Kulturüberstand. Eine auf die neue Substanz zugeschnittene Aufreinigungssequenz musste erst

Fraunhofer ITEM erhält Herstellungserlaubnis zur Sterilabfüllung von Prüfartzeimitteln in kleinen Chargen

Seit Frühjahr 2015 hat der Bereich »Pharmazeutische Biotechnologie« eine erweiterte Herstellungserlaubnis für die sterile und maschinelle Abfüllung kleinvolumiger Flüssigartzneiformen in Vials und Ampullen – in Chargengrößen von einigen 100 bis wenigen 1000 Stück. Damit schließt das Fraunhofer ITEM am Standort Braunschweig eine Lücke, die in den letzten Jahren zunehmend offener wurde: Für Biopharmawirkstoffkandidaten, die für öffentliche Institute oder Start-up-Unternehmen entwickelt

etabliert werden, da sich die üblicherweise für komplette Antikörper verwendeten Plattformtechnologien auf diese Molekülklasse nicht übertragen ließen.

Wirkstoffherstellung mit modularer Plattform

Die beiden am weitesten fortgeschrittenen Projekte des Auftraggebers mit bispezifischen Antikörpern sind für onkologische Indikationen vorgesehen, u. a. für die Behandlung von Leukämie und bestimmten soliden Tumoren. Ziel ist es dabei, neben individuellen Wirkstoffherstellungsprozessen auch modulare Plattformtechnologien zu entwickeln, mit deren Hilfe Kunden des Fraunhofer ITEM weitere Antikörper-basierte Ansätze zur Immuntherapie von Tumoren angehen können.



KONTAKT

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

wurden, war der letzte Schritt häufig unverhältnismäßig schwierig, wenn nicht gar unmöglich, nämlich einen passenden Sterilabfüller zu finden, der den neuen Wirkstoff dann in Kleinstchargen als Prüfpräparat oder für Stabilitätsprüfungen weiterverarbeitet. Diesen Service kann das Fraunhofer ITEM nun selbst leisten und deckt damit – einmalig in der öffentlich geförderten Forschungslandschaft Deutschlands – die gesamte Prozesskette bis hin zum für die klinische Prüfung freigegebenen Prüfmuster (IMP) ab. Neu und gemeinsam konzipiert wurden Abfüllkonzept und Maschine mit zwei starken Partnern: mit der Robert Bosch GmbH, Geschäftsbereich Packaging Technology aus Deutschland und Nuova Ompi aus Piombino Dese, Italien.



In der Abfüllanlage können kleinvolumige Flüssigarzneiformen in Vials und Ampullen in kleinen Chargengrößen steril und maschinell abgefüllt werden. (Bild mit freundlicher Genehmigung der Robert Bosch GmbH.)

Ausstattungs-Highlights

- 2000 m² Laborfläche zur Entwicklung biopharmazeutischer Prozesse
- 600 m² Reinräume (Klasse A, B, C und D) zur GMP-Produktion
- Herstellungserlaubnis seit 1997

USP:

- Edelstahl: 50 l STR (Batch, Fed-Batch und Perfusion) und 400 l STR (Batch und Fed-Batch)
- Single-use: 20 l WAVE-Bioreaktor

DSP:

- Chromatographiesysteme (GE Healthcare) bis 180 l/h
- Präparative HPLC bis 150 ml/min
- Crossflow-Filtrationsanlage (Sartorius) bis 6 m²

Abfüllanlage ARF 1010 (Bosch):

- Halbautomatische Abfüllmaschine für Ampullen (1-30 ml) und Vials (2-50 ml)
- Schutzbegasung mit Stickstoff
- Chargengröße bis ca. 3500 Stück

PROJEKTE

Alternative Methode der Zelllinienentwicklung

Die herkömmliche Vorgehensweise bei der Zelllinienentwicklung besteht aus dem Einbringen einer Genkassette in eine Produktionszelllinie, welche das GOI (gene of interest) exprimieren soll. Das Einbringen der DNA in die Zelle geschieht hierbei transient. Das bedeutet, dass die DNA mithilfe verschiedener Methoden in die Zelle eingebracht wird, aber nur sehr selten und zufällig bzw. ungerichtet in das Genom der Zelle aufgenommen wird. Gerade das verlässliche und gezielte Integrieren der DNA in das Zellgenom ist jedoch notwendig, um eine gute und stabile Expression des GOIs zu erhalten. Eine alternative Methode der Zelllinienentwicklung, die bislang noch nicht weit verbreitet ist, ist das Einbringen der DNA durch virale Partikel. Diese integrieren ihr Virusgenom mit einer weitaus höheren Wahrscheinlichkeit in das Zellgenom, wodurch wesentlich mehr potenzielle, für die Pro-

duktion eines APIs geeignete Zellen generiert werden können. Die Verwendung von Lentiviren, die vom HI-Virus abstammen, hat den Vorteil, dass die Zellen mit der Virus-DNA infiziert werden, egal in welchem Zellzyklus-Stadium sie sich befinden. Die Integration des Virusgenoms und damit auch des GOIs geschieht hauptsächlich in aktive Regionen des Zellgenoms. Neben Lentiviren können auch Gammaretroviren verwendet werden, wobei diese nur sich teilende Zellen infizieren können. Die Transduktionseffizienz ist hierdurch zwar etwas schlechter, aber da diese Virus-Art eine Integration in Regionen von Transkriptionsstartstellen bevorzugt, kann mitunter eine stärkere Expression erreicht werden.



KONTAKT

Simon Schröder
Telefon +49 531 6181-6339
simon.schroeder@item.fraunhofer.de

Translationsforschung nimmt Fahrt auf

Neue Wirkstoffkandidaten entwickeln und nach erfolgreicher präklinischer Testung der klinischen Prüfung unterziehen, kennzeichnen die Translationsforschung. In der Theorie ist dieser spezielle Wissenschaftszweig längst ein etablierter Begriff. Aber wie sieht es in der Praxis aus? Gerade akademische Institutionen müssen zahlreiche Herausforderungen angehen, um auf dem Weg von der Idee zum Medikament erfolgreich zu sein. Finanzielle Hürden, bedingt durch die Fördersituation und zunehmende regulatorische Anforderungen, kommen zur eigentlichen Kernaufgabe hinzu. Diese besteht darin, Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit des neuen Wirkstoffkandidaten zu erheben sowie zu gewährleisten, dass dieser in der erforderlichen Qualität hergestellt wird. Speziell dieser Herausforderung stellen sich die Wissenschaftler der Pharmazeutischen Biotechnologie am

Fraunhofer ITEM und leisten somit in puncto Qualität einen wichtigen Beitrag für die Translationsforschung. Dies spiegelt sich in aktuell laufenden Projekten wider, in denen Herstellungsverfahren entwickelt und biopharmazeutische Wirkstoffkandidaten unter Einhaltung der GMP-Richtlinien hergestellt werden, damit sie für die Anwendung am Menschen verwendet werden können. Zurzeit gehen viele Anfragen aus dem akademischen Umfeld ein, was zum einen zeigt, dass die Translationsforschung in Deutschland an Fahrt aufnimmt und zum anderen, dass das Fraunhofer ITEM mit seinem Leistungsangebot diese Forschung optimal unterstützen kann.



KONTAKT

Dr. Kathrin Bohle
Telefon +49 531 6181-6346
kathrin.bohle@item.fraunhofer.de

Bislang noch ein außergewöhnlicher Weg: die Nutzung von Pilzen zur Produktion rekombinanter Proteine.



Proteinexpression in Pilzen: eine außergewöhnliche Alternative zu herkömmlichen Expressionssystemen

Protein-basierte biopharmazeutische Therapeutika werden in ihren Eigenschaften zunehmend diverser. Um dieser Diversität gerecht zu werden, bedarf es flexibler Expressionssysteme, die sich ähnlich einem Baukasten hinsichtlich ihrer Eigenschaften zusammensetzen lassen, um maßgeschneiderte Lösungen für die spezifische Proteinexpression zu ermöglichen. Die Idee, an der die Forscher der Pharmazeutischen Biotechnologie gemeinsam mit Prof. Fleißner vom Institut für Genetik der TU Braunschweig arbeiten, besteht in der Entwicklung eines pilzlichen Expressionssystems, das dieses Potenzial bietet. Der rote Brotschimmel *Neurospora crassa* wird seit Jahrzehnten als eukaryotischer Modellorganismus in der Forschung eingesetzt und kann binnen Wochen reproduzierbar in einen Produktionsorganismus für das gewünschte Protein umgewandelt werden. In den letzten

drei Jahren wurden Stämme generiert, welche Antikörperfragmente produzieren. Nachdem in Laborreaktoren (siehe Abb.) in regulierten Bioprozessen die Produktion etabliert wurde, erfolgte eine Überführung in den Pilotmaßstab und das Produkt wurde erfolgreich isoliert. Es zeigte sich, dass *N. crassa* für den Einsatz in Bioreaktoren geeignet ist und verschiedene Verfahrensweisen ähnlich der Fermentation von Bakterien möglich sind. Mit diesem Produktionssystem können bereits jetzt Produktmengen im mg/l-Bereich produziert werden. Durch die weitere Kombination aus gen- und prozesstechnischen Optimierungen kann zukünftig ein Expressionssystem zur Verfügung gestellt werden, das auch wirtschaftlich eine Alternative zu etablierten Systemen darstellt.



KONTAKT

David Havlik
Telefon +49 531 6181-6314
david.havlik@item.fraunhofer.de

Prozessentwicklung in Kooperation: rekombinante Herstellung von Tierimpfstoffen

Die rekombinante Herstellung tiermedizinischer Arzneimittel – mit wachsenden Anforderungen an Sicherheit, Wirksamkeit und Kosteneffizienz – gewinnt zunehmend an Bedeutung. Um einen ertragreichen Fermentationsprozess in *E. coli* zur Herstellung von Tierimpfstoffen aus rekombinanten Antigenen für die Firma IDT Biologika zu entwickeln, haben IDT Biologika und das Fraunhofer ITEM ihr Know-how gebündelt. Aufgrund ihrer Erfahrung aus ähnlichen Projekten konnten die ITEM-Wissenschaftler binnen kurzer Zeit das bisher bei IDT Biologika verwendete, sehr komplexe Nährmedium durch ein genau definiertes, herstellerunabhängiges Kulturmedium ersetzen. Das Medium ist nicht nur einfach herzustellen und unter regu-

latorischen Gesichtspunkten attraktiv, es erlaubt zudem sehr hohe Biomasseerträge mit dem bei IDT Biologika eingesetzten Produktionsstamm und hohe Erträge an rekombinantem Antigen. Nachdem die ersten Ergebnisse so vielversprechend waren, entwickelten und testeten die Fraunhofer-Wissenschaftler einen einfachen, robusten und gut reproduzierbaren Fermentationsprozess im Labormaßstab. Wie am Fraunhofer ITEM wurden bei IDT Biologika ebenso hohe Erträge an Biomasse und Antigen erzielt. Nach diesem Erfolg wird im nächsten Schritt der Prozess in den Industriemaßstab überführt.



KONTAKT

Dr. Claudius Seitz
Telefon +49 531 6181-6347
claudius.seitz@item.fraunhofer.de

GESCHÄFTSFELD FRÜHE KLINISCHE PRÜFUNG

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

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

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

Schwerpunkte im Jahr 2015

Mit Eröffnung des Zentrums für frühe klinische Forschung, des CRC Hannover, im September 2014 startete die Attract-Forscherguppe »Klinische und translationale Fibroseforschung« unter der Leitung von Prof. Dr. Antje Prasse. Das »Attract«-Programm der Fraunhofer-Gesellschaft bietet hervorragenden externen Wissenschaftlern die Möglichkeit, ihre Ideen innerhalb eines optimal ausgestatteten Fraunhofer-Instituts marktnah in Richtung Anwendung voranzutreiben. Die Arbeiten der Attract-Gruppe im Jahr 2015 stellen wir im Folgenden vor.

Erfolgreicher Start der klinischen und translationalen Fibroseforschung

In den ersten Monaten ihres Bestehens hat die Attract-Gruppe am Fraunhofer ITEM vor allem zellbiologische Modelle zur Lungenfibrose und das humanisierte Tiermodell etabliert und die dafür notwendigen Kooperationen am Standort Hannover aufgebaut.



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

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

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

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

GESCHÄFTSFELDSPRECHER

Dr. med. Dipl.-Kfm. Philipp Badorrek
Telefon +49 511 5350-8103
philipp.badorrek@item.fraunhofer.de

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

Gewinn durch Vernetzung

Ein klarer Standortvorteil ergibt sich durch das ausgedehnte Lungentransplantationsprogramm an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH). Durch die Vernetzung von Fraunhofer ITEM und MHH im Rahmen des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL) am Standort Hannover (BREATH) verfügt die Attract-Gruppe über einen deutschlandweit einzigartigen Zugang sowohl zu frisch aus Lungentransplantaten gewonnenem Lungengewebe als auch zu den asservierten Gewebematerialien der BREATH-Biobank. Hierzu erfolgt eine genaue Dokumentation und Charakterisierung

der zugrundeliegenden Erkrankung der transplantierten Patienten.

Die aus Frischgewebe gewonnenen primären Zelllinien können in Forschungsprojekten für In-vitro-Assays eingesetzt werden, beispielsweise zur Testung der Wirkungsweise von Medikamenten. Parallel zu der Etablierung des Forschungslabors wurde auch das klinische Zentrum für Lungenfibrose an der MHH durch Prof. Prasse aufgebaut, das im Jahr 2015 bereits mehr als 400 Patienten mit verschiedenen Formen der Lungenfibrose betreute. Für das Probenmaterial, das im Rahmen der Routinediagnostik bei diesen Patienten anfällt, wurde eine weitere

Biobank durch die Attract-Gruppe etabliert. Diese wird ebenfalls zur Gewinnung primärer Zelllinien und für künftige Projekte zur Biomarkerforschung eingesetzt. Durch die im CRC Hannover und in der Abteilung »Klinische Atemwegsforschung« bestehende Datenbank von gesunden Probanden hat die Attract-Gruppe zudem Zugang zu Probenmaterial von gesunden Kontrollpersonen. Im Rahmen eines EU-Projekts zur idiopathischen Lungenfibrose erfolgten 2015 bereits zahlreiche Bronchoskopien am Fraunhofer ITEM an über 60-jährigen gesunden Probanden zur Gewinnung geeigneter Kontrollmaterialien.

Internationale Kooperation

Konkret wurde auf Basis der vorhandenen Bio- und Datenbanken in einem Kooperationsprojekt mit der Yale University das Transkriptom (RNA-Expression) von BAL-Zellen bei 212 Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose in drei unabhängigen Kohorten analysiert und eine Gen-Signatur entwickelt, die das Überleben der Patienten prognostiziert. Diese Arbeiten wurden federführend von Prof. Prasse in einem hochrangigen medizinischen Journal zur Publikation eingereicht und sind auf internationalen Kongressen auf großes Interesse gestoßen. Unter anderem aufgrund dieser Arbeiten verlieh die European Respiratory Society im September 2015 Prof. Prasse den »IPF Research Award«, einen Forschungspreis zur idiopathischen Lungenfibrose.

Öffentliche Projektförderung auf dem Weg

Auf Basis der etablierten Bio- und Datenbanken zur Lungenfibrose beantragte Prof. Prasse im Jahr 2015 erfolgreich zwei wissenschaftliche Projekte beim BMBF und der DFG. Ab Januar 2016 wird ein Projekt zur personalisierten Medizin zur Lungenfibrose im Bereich DPLD (Diffuse parenchymale Lungenerkrankungen) am Deutschen Zentrum für Lungenforschung durch das BMBF gefördert. Zudem gelang die erfolgreiche Vorbegutachtung zu einem Teilprojektantrag im Rahmen einer klinischen Forschergruppe (KFO) bei der DFG, in dem molekularbiologische

Pollenflug beeinflusst Neurodermitis

Was seit nunmehr 100 Jahren unter Wissenschaftlern diskutiert wurde, ist jetzt wissenschaftlich bewiesen: Der Gräserpollenflug hat einen Einfluss auf Neurodermitis – Betroffene zeigen ein deutlich verschlechtertes Krankheitsbild. Zu diesem Ergebnis kam ein Team aus Wissenschaftlern des Fraunhofer ITEM und der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der Medizinischen Hochschule Hannover. Sie hatten freiwillige Probanden mit Neurodermitis in den Fraunhofer-Pollenprovokationsraum, auf die sogenannte »Wiese im Labor«, gesetzt und beobachtet, dass die Probanden mit deutlich sichtbaren Schüben der Neurodermitis reagierten. Die Studienergebnisse wurden im »Journal of Allergy and Clinical Immunology«, dem weltweit führenden Fachjournal für Allergieforschung, publiziert (JACI 136 (2015): 96-103).

Untersuchungen mit PET/CT-Bildgebung korreliert werden. Hier sollen in Kooperation mit der Klinik für Nuklearmedizin der MHH neue Radiotracer zur Aktivitätsbestimmung der Lungenfibrose entwickelt werden.

Industrieprojekte gestartet

Die Attract-Gruppe hat darüber hinaus 2015 bereits erfolgreich Industrieprojekte akquiriert. So wurde ein Rahmenvertrag mit der Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG abgeschlossen, der diverse histochemische Testungen von Lungenexplantaten der Biobank vorsieht. Zudem befindet sich ein weiteres Projekt mit der Firma Boehringer Ingelheim in der Planungsendphase, in dem mittels Laser-Capture-Mikroskopie Strukturen aus den in der Biobank archivierten Gewebsblöcken gewonnen werden sollen. Dieses gezielt gewonnene Zellmaterial wird dann mittels RNA-Sequenzierung analysiert und mit den klinischen Parametern in Korrelation gestellt. In einem weiteren Projekt mit der Firma Daiichi



Für klinische Studien zu allergischen Erkrankungen haben die Fraunhofer-Wissenschaftler die Wiese ins Labor geholt. In dem sogenannten Pollenraum herrscht ganzjährig »Heuschnupfenzeit« und die Gräserpollen fliegen unter kontrollierten Bedingungen – beste Voraussetzungen für wissenschaftliche Studien.

Sankyo soll die Wirkungsweise eines neuen Medikaments an primären Zelllinien getestet und ein Mikroarray-basiertes Read-out-Verfahren für eine klinische Studie der Phase II entwickelt werden. Zudem gelang es der Attract-Gruppe, eine klinische Phase-I-Studie der Firma Roche zur Testung einer neuen Substanz bei der idiopathischen Lungenfibrose zu akquirieren.

Zusammenfassend blickt die Attract-Gruppe auf ein sehr erfolgreich verlaufenes erstes Jahr zurück und wird hoffentlich mit zahlreichen neuen Projekten weiter wachsen.



KONTAKT

Prof. Dr. med. Antje Prasse
Leiterin der Fraunhofer-Attract-Gruppe
»Klinische und translationale Fibrose-
forschung«
OÄ an der MHH, Leiterin DPLD-Zentrum
Telefon +49 511 5350-8151
antje.prasse@item.fraunhofer.de

Ausstattungs-Highlights

- Provokationsräume (Allergene, Ozon)
- Phase-I-Einheit mit 30 Intensivbetten
- GMP-Labor
- Bildgebende Verfahren (MRT, CT)
- Studienzentren-Netzwerk für inhalative Allergenprovokation
- Bronchoskopie mit segmentaler Applikation
- Belastungsuntersuchungen (Spiroergometrie)
- Analyse von Biomarkern und Biobank
- Patienten-/Probanden-Datenbank

PROJEKTE

Die Allergie in Kultur – In-vitro-Allergiemodell zur Medikamentenprüfung

Allergische Reaktionen betroffener Patienten zeigen in der Klinik eine breite Ausprägung. Die damit verbundenen zellulären Reaktionen zeigen Veränderungen des Immunsystems in Richtung einer modifizierten T-Helferzellantwort. Am Fraunhofer ITEM wurde ein In-vitro-Allergiemodell entwickelt, das die immunologische Antwort von Allergikern in der Zellkultur beschreibt. Hierfür werden dendritische Zellen nach Exposition mit den patientenspezifischen Allergenen mit Lymphozyten des gleichen Patienten kokultiviert. Die direkte Wirkung neuer Therapeutika kann anhand von Biomarkern der Zellen beschrieben werden. Voraussetzung für die Nutzung des Modells ist die gute klinische Charakterisierung der allergischen Blutspender und die Stimulation der Zellen mit den individuell

zutreffenden Allergenen. In einem Kooperationsprojekt wurde das Modell zur Prüfung immunderegulierender Substanzen im Vergleich mit Stoffen getestet, deren suppressierende Wirkung bekannt ist. Die Fragestellung hinsichtlich der Wirkung konnte mittels Proliferationsmessungen, durchflusszytometrischer Messung von Zelloberflächenmarkern und Zytokinsekretion der Zellen in den Kulturüberstand gezeigt werden. Durch die Nutzung von Zellmaterialien gut charakterisierter allergischer Spender und spezifischer Allergenstimulation sind in dem Modell die notwendigen Voraussetzungen für die erfolgreiche Untersuchung neuer Therapiestrategien und entsprechend genutzter Substanzen gegeben.



KONTAKT

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

Untersuchungen zur Bedeutung von Biomarkern in der Ausatemluft

Die Ausatemluft enthält flüchtige Kohlenwasserstoffverbindungen (VOCs, volatile organic compounds), deren Zusammensetzung für das nichtinvasive Monitoring von Atemwegserkrankungen, z. B. im Rahmen klinischer Studien, von Bedeutung sein kann. Im Jahr 2015 wurden in Zusammenarbeit der Abteilungen »Klinische Atemwegsforschung« und »Bio- und Umweltanalytik« drei Studien zur Frage der klinischen Wertigkeit von VOCs in der Ausatemluft abgeschlossen. In einer der bislang größten Untersuchungen zu VOCs in der Ausatemluft bei chronisch obstruktiver Bronchitis (COPD) wurden insgesamt 190 Gesunde und Patienten, jeweils Raucher und Nichtraucher, aus Hannover und Marburg untersucht und mehrere VOCs gefunden, die krankheitsspezifisch verändert waren. In einer zweiten Untersuchung wurde in Kooperation mit der Medizini-

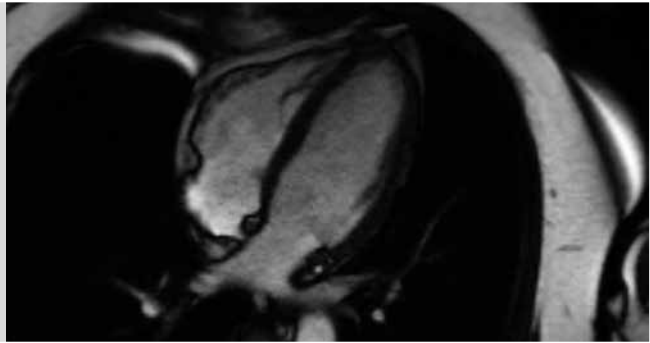
schen Hochschule Hannover (MHH) der Zusammenhang zwischen Atemwegsentzündung und VOCs in der Ausatemluft nach Exposition von 20 freiwilligen gesunden Probanden gegenüber Ozon und ultrafeinen Partikeln untersucht. Die aufwendigen Expositionen wurden im September 2015 abgeschlossen, die Datenauswertung läuft zurzeit noch. In einer dritten Untersuchung, ebenfalls in Kooperation mit der MHH, wurde mit jeweils zwei Messungen bei 54 gesunden Probanden der Einfluss von erhöhter körperlicher Aktivität auf die Zusammensetzung von VOCs in der Ausatemluft untersucht. Auch in dieser Studie wurde die Probensammlung, die insgesamt 14 Monate gedauert hat, abgeschlossen und die Daten werden zurzeit ausgewertet.



KONTAKT

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

*MRT-Aufnahme des Herzens.
(Bild mit freundlicher Genehmigung von Priv.-Doz. Dr. Jens Vogel-Claussen, MHH.)*



Darstellung von Herz und Lunge mittels MRT in einer COPD-Studie

Im CRC Hannover können durch die gute Zusammenarbeit mit der Abteilung Radiologie der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) Studien durchgeführt werden, bei denen die Bildgebung mit Magnetresonanztomographie (MRT) im Mittelpunkt des Interesses steht. Eine solche Studie ist die sogenannte CLAIM-Studie, bei der untersucht wird, welche Wirkung eine bronchialerweiternde Therapie auf die Herzfunktion von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) hat. Es ist bekannt, dass Patienten mit COPD oft zusätzlich an Herzerkrankungen leiden. Dabei ist ausschlaggebend, dass es durch die Verengung der Bronchien zu einer Überblähung der Lunge und zu einem erhöhten Druck im Brustkorb kommt. Dies führt dazu, dass das Blut nicht gut zum Herzen zurückströmen kann und die Herzfunktion beeinträchtigt wird. In der CLAIM-Studie wird untersucht, ob

sich diese Ereigniskette durch eine Behandlung mit bronchialerweiternden Medikamenten unterbrechen bzw. verbessern lässt. Dazu werden 62 Patienten mit COPD mit einer Kombination aus zwei bronchialerweiternden Medikamenten bzw. mit Placebo behandelt und mittels MRT untersucht. Um die Funktion von Herz und Lunge umfassend zu betrachten, werden klinisch etablierte und innovative Untersuchungsmethoden, wie z. B. Gas-gestützte MRT (siehe Abb.), verwendet und mit bekannten Methoden wie der Echokardiographie, die ebenfalls in enger Zusammenarbeit mit der MHH durchgeführt wird, verglichen. Diese Studie wird die Wirkung der bronchialerweiternden Medikamente über eine Verbesserung der Lungenfunktion hinaus zeigen.



KONTAKT

Dr. Heike Biller
Telefon +49 511 5350-8123
heike.biller@item.fraunhofer.de

Vorhersagbarkeit der klinischen Symptomatik im Hausstaub-Provokationsraum

Fraunhofer-Forscher haben kürzlich ein sicheres Provokationsverfahren in der Fraunhofer Allergen Challenge Chamber zur Herstellung beliebiger Allergenpartikel (z. B. Hausstaub) entwickelt, um Symptome bei Patienten mit allergischer Rhinitis zu induzieren. Die Symptome waren für jeden Patienten mit Hausstaub-Allergie reproduzierbar, zeigten jedoch zwischen Patienten eine große Variabilität.

Um mögliche Marker für die Vorhersage der individuellen Antwort im Provokationsraum zu entwickeln, wurden in dem Forschungsvorhaben 24 Hausstaub-Allergiker mit folgenden Testverfahren allergologisch charakterisiert: spezifisches Immunglobulin E (Der p1 und Der p2), Hautpricktest, konventionelle

diagnostische nasale Provokation und Intrakutantest auf Hausstaub. Als resultierende Variable wurde der nasale Symptom-Score (TNSS), definiert als die Summe der Einzelsymptome Obstruktion, Nasenfluss, Juckreiz und Niesen, nach einer 3-stündigen Allergenprovokation mit Hausstaub in dem Provokationsraum gemessen. Alle Testverfahren korrelierten nicht signifikant mit dem TNSS. Die beste Vorhersage gelang durch ein Klassifikationsmodell, in welches die Blutbestimmung auf spezifisches IgE (Der p2) sowie die Reaktion im Hautpricktest einfließen. Diese Parameter könnten somit für eine Auswahl geeigneter Studienteilnehmer für zukünftige Studien mit Hausstaubmilben-Allergen im Provokationsraum herangezogen werden.



KONTAKT

Katrin Lüer
Telefon +49 511 5350-8122
katrin.lueer@item.fraunhofer.de

GESCHÄFTSFELD UMWELT-, ARBEITS- UND VERBRAUCHERSCHUTZ

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

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

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

Schwerpunkte im Jahr 2015

Inwiefern das Einatmen von verschiedenen Substanzen die Gesundheit der Menschen als Verbraucher oder am Arbeitsplatz und in der Umwelt belastet, wird unter anderem in diesem Geschäftsfeld untersucht. Ein Projekt zu dieser Thematik soll hier vorgestellt werden, nämlich die Untersuchung der Luftqualität in Flugzeugen während des Flugbetriebs.

Untersuchung der Luftqualität an Bord von Flugzeugen

Die Luftqualität an Bord von Flugzeugen ist seit über 60 Jahren ein Diskussionsthema, wenn es um die Gesundheit und die Sicherheit der Passagiere und der Besatzung geht. Die Europäische Agentur für Flugsicherheit EASA hat das Fraunhofer ITEM und die Medizinische Hochschule Hannover (MHH) mit einer Studie beauftragt, um die Kabinen- und Cockpitluft flugbegleitend zu messen und zu analysieren. Das Projekt wird personell und logistisch durch die Lufthansa Technik AG und die



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

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

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

GESCHÄFTSFELDSPRECHER

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

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

Condor Flugdienst GmbH unterstützt. Die Anzahl der am Projekt beteiligten Fluggesellschaften soll nach Vorstellung der EASA noch kurzfristig erhöht werden.

Luftqualität in der Diskussion

Bei der Diskussion um die Luftqualität in Flugkabinen oder Cockpits (Cabin or Cockpit Air Quality = CAQ) muss zwischen kurzfristigen Verschmutzungen (durch Störungen) und der normalen Zusammensetzung der Kabinenluft unter Betriebsbedingungen unterschieden werden. Eine bedeutende Störung ist zum Beispiel der Eintrag von Schmierölen durch

das mit den Triebwerken verbundene Zapfluftsystem. Wie Schmieröle enthalten aber auch Hydrauliköle vielfach Stoffe wie Organophosphate, Phenyl-Naphthylamine und Triäthyl-Phosphat (TEP), die in Zusammenhang mit gesundheitlichen Beschwerden gebracht werden. Diese Beschwerden werden häufig wenig differenziert unter dem Terminus »aerotoxisches Syndrom« zusammengefasst. Die Störungen, sogenannte Fume-Events, müssen nicht zwangsläufig triebwerkstechnischen Ursprungs sein, denn die Kabinenluft kann auch durch besondere Ereignisse wie Reinigungsprozeduren, Außenlufteintrag, Passagiere usw. nachteilig beeinflusst werden.



Umfassende Analyse von chemischen Verbindungen, Partikeln und Aerosolen

Die Ursache der Störung, also ob der Öldampfeintrag aus einem defekten Triebwerk oder aufgrund anderer, weniger bedeutender Ereignisse erfolgt ist, kann nicht anhand des Geruchs unterschieden werden. Deshalb wird zu Vergleichszwecken neben dieser breiten Palette von Fume-Events auch die »unauffällige Luft« während des Flugbetriebs in Cockpit und Kabine untersucht. Für eine bessere Differenzierung der Luftbelastung werden die einzelnen Flugphasen (Start, Reiseflug und Landung) messtechnisch getrennt erfasst. Für das Auftreten von außergewöhnlichen Fume-Events im Reiseflug ist zudem ein gesondertes Probennahmeverfahren für flüchtige organische Substanzen (VOC = Volatile Organic Compounds) vorgesehen. Das Auftreten von triebwerkbedingten Störungen wird jedoch als äußerst seltenes und nicht vorhersehbares Ereignis eingestuft. Deshalb liegt die Erfassung einer derartigen Störung auch nicht im Fokus dieser Studie.

Im Rahmen der seit Juli 2015 laufenden Messkampagne werden derzeit für die Messungen in Cockpit und Kabine Messinstrumente eingesetzt, die VOC, Aldehyde, organische Phosphorverbindungen sowie zusätzlich Partikel und Aerosole im Cockpit detektieren können. Erste flugbegleitende Tests sowie eine umfangreiche Literaturrecherche zu dieser Problematik haben im Vorfeld der 20-monatigen Studie stattgefunden. Das

Alternatives Testsystem für Sprays mit oberflächenaktiven Substanzen

Zur Imprägnierung gegen Nässe und zur Wiederherstellung wasserabweisender Effekte kommen oft Sprays zum Einsatz, die oberflächenaktive Substanzen enthalten. Neue oberflächenaktive Wirkstoffe in Imprägniersprays für Endverbraucher werden nach OECD-Richtlinie 403 im Tierversuch auf akute Inhalationstoxizität geprüft. Wissenschaftler vom Fraunhofer ITEM haben untersucht, ob die isoliert perforierte Rattenlunge (IPRL) als alternatives Testsystem genutzt werden könnte. Dafür wurden IPRLn gegenüber einer aerosolisierten Formulierung eines »flüssigen Fleckenschutzmittels« exponiert, das bei Verbrauchern zu Atemwegsbeschwerden geführt hat. Die klinischen Symptome reichten dabei von schwerem Husten, Atemnot und Kurzatmigkeit bis hin zu

vom Fraunhofer ITEM und der MHH geplante Messprogramm hatte sich als analytisch umfassend genug erwiesen und startete im Juli 2015.

Umfangreichere Studie in Planung

Im Rahmen eines aktuell erweiterten Programms sind nun bis 70 flugbegleitende Messungen innerhalb von sechs bis acht Monaten der aktiven Messkampagne vorgesehen. Im Jahr 2015 wurde etwa die Hälfte dieser Messungen erfolgreich abgeschlossen. Zukünftig ist es geplant, auch Flugzeuge ohne Zapflußsystem in die Untersuchungen einzubeziehen. Die

Geöffneter Messkoffer mit Pumpen und Zuleitungen in Seitenansicht, wie er in einer Boeing 767 (Condor) installiert ist (links). In einem Airbus 321 (Condor) installierter Messkoffer bestückt mit diversen Probenahmesystemen (Mitte). Im Cockpit eines Airbus 321 (Condor) installierter baugleicher Messkoffer mit zusätzlichem Partikeldetektor (rechts).

Lungenentzündung und -ödem. Diese Beobachtungen standen im Einklang mit den Ergebnissen, die bei der IPRL-Exposition gegenüber gealterten Aerosolen aus dem versprühten Produkt gewonnen wurden. Online-Messungen von Lungenparametern wie Atemzugvolumen, Compliance, Atemwiderstand, Lungengewicht und Partialdruckwerten belegten schwere Lungenschäden schon bei sehr niedrigen Wirkstoffdosen. Das IPRL-Modell ist somit geeignet, um Formulierungen auf akute »physikalische« Inhalationstoxizität zu testen und kann somit dazu beitragen, Tierversuche einzusparen.



KONTAKT

Dorothee Walter
Telefon +49 511 5350-409
dorothee.walter@item.fraunhofer.de

Ergebnisse werden dann im Zusammenhang mit vorangegangenen Untersuchungen in Flugzeugen und anderen häufig durchgeführten Luftmessungen (z. B. Arbeitsplatz, Innenraum, Außenluft) bewertet. Die so gewonnenen Erkenntnisse dieser Studie sollen der Vorbereitung einer umfangreicheren Studie zur Kabinenluftqualität in Flugzeugen dienen, welche dann mehr auf technische Störungen im Luftzufuhrsystem zielt.



KONTAKT

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

Ausstattungs-Highlights

- State-of-the-Art-Analytik: LC-NMR, LC-MS, ICP-MS (Non-Target-, Rückstands- und Spurenanalytik, Bioverfügbarkeit)
- Aerosolmesstechnik, Verfahren zur Aerosolerzeugung (Zerstäubungstechnik, Trockendispergierung)
- Rasterelektronenmikroskop mit energiedispersivem Röntgenanalyse-System zur Elementaranalyse
- Expositionsermittlung von Sprayprodukten
- Batterie-Teststand zur Störfallsimulation und Quantifizierung der Energiefreisetzung und der Gas- und Partikelemissionen
- Modellräume zur Expositionscharakterisierung

PROJEKTE



Integrierte Teststrategien für luftgetragene Kosmetikinhaltsstoffe

Bei der Anwendung von Kosmetikprodukten verbleiben diese entweder auf dem Körper, sogenannte »Leave-on-Produkte«, oder werden nach dem Gebrauch wieder abgewaschen, sogenannte »Rinse-off-Produkte«. In beiden Fällen kommt es zu einer direkten Exposition des menschlichen Organismus. Die Sicherheit der Produkte bei bestimmungsgemäßer Verwendung wird in der Regel geprüft. Dennoch kann es unter extremen Bedingungen oder bei sehr speziellen Anwendungen (z. B. heißes Duschen, Haartrocknen bei hohen Temperaturen) zu chemischen Veränderungen kommen, durch die insbesondere beim Einatmen während der Anwendung der Produkte Gesundheitsrisiken entstehen können. Wissenschaftler am Fraunhofer ITEM unterstützen Hersteller und gewerbliche Anwender bei der Entwicklung spezieller Konzepte für die Sicherheitsbewertung

solcher Produkte. Hierzu gehören eine umfangreiche Charakterisierung der inhalativen Exposition einschließlich Analyse der Tröpfchengröße und Berücksichtigung gealterter Aerosole aus Sprayprodukten sowie die Identifizierung und Analyse von Nebenprodukten. Um mit validen In-vitro-Testmethoden möglicherweise toxische Stoffe oder Stoffgemische zu prüfen, können mithilfe der P.R.I.T.[®]-Air/Liquid-Expositionstechnologie die relevanten Testatmosphären an zell- und gewebebasierten Modellen untersucht werden. Außerdem kommen In-silico-Methoden wie Read-Across zum Einsatz. Unter Berücksichtigung aller verfügbaren Daten erstellen die Fraunhofer-Wissenschaftler schließlich eine maßgeschneiderte Risikobewertung für spezielle Fragestellungen.



KONTAKT

Dr. Annette Bitsch
Telefon +49 511 5350-302
annette.bitsch@item.fraunhofer.de

Nanopartikelhaltige Sonnenschutzsprays: Charakterisierung der Exposition

Die Risikobewertung von Substanzen im Nano-Größenbereich spielt bei der Sicherheitsbewertung von Chemikalien und Produkten zurzeit eine wichtige Rolle. Nanomaterialien wie Titandioxid und Zinkoxid werden als UV-Filter in Sonnenschutzmitteln eingesetzt. Bei Sprayprodukten ist aus toxikologischer Sicht dabei die Menge des lungengängigen Aerosols von besonderer Bedeutung. Ferner ist die Anzahl der Nanopartikel, die bei der Anwendung des Sprays freigesetzt werden, von Interesse. Konventionelle Methoden zur Bestimmung der potenziellen Aerosolexposition sind hier nur eingeschränkt verwendbar. Daher haben ITEM-Wissenschaftler ein Verfahren entwickelt, mit dem die Aerosolfreisetzung bzw. direkt die Freisetzung von Titandioxid oder Zinkoxid in den für die Bewertung der inhalativen Exposition relevanten Größenbereichen bestimmt

werden kann. Das Verfahren basiert auf der Massenbilanzanalyse der erzeugten, nicht flüchtigen Aerosole oder Nanomaterialien im alveolen- und thoraxgängigen Größenbereich unter realen Anwendungsbedingungen des Sprays. Darüber hinaus können mit diesem Verfahren die Sonnenschutzmittel hinsichtlich der Anzahl der im Nanobereich ($< 0,1 \mu\text{m}$) erzeugten Partikel charakterisiert werden. Diese Entwicklung liefert die Grundlage für Expositionsrechnungen mit etablierten Expositionsmodellen und unterstützt somit die Sicherheitsbewertung von Sonnenschutzprodukten. Ebenso ist dieses Verfahren zur Expositionscharakterisierung beliebiger aerosolisierter Produkte und Anwendungen mit Nanomaterialien verwendbar.



KONTAKT

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

Bei der Anwendung von kosmetischen Sprays können inhalierbare Aerosole entstehen. Fraunhofer-Wissenschaftler unterstützen Hersteller und gewerbliche Anwender bei der Entwicklung spezieller Konzepte für die Sicherheitsbewertung von Sprays und anderen kosmetischen Produkten.

Isozyanate am Arbeitsplatz

Isozyanate sind chemische Verbindungen, die NCO-Gruppen enthalten, welche Atemwegsreizungen und -sensibilisierungen hervorrufen können. Diphenylmethan-diisocyanat (MDI) in monomerer oder polymerer Form ist ein Grundstoff, der in großem Umfang bei der Herstellung von Weich- und Hartschäumen, Oberflächenbeschichtungen etc. verwendet wird. Diese Produkte werden durch stöchiometrische Umsetzung mit Polyolen in Form einer Polyadditionsreaktion der NCO-Gruppen der Isozyanate mit den OH-Gruppen der Polyole hergestellt. Verbreitet erfolgt dies unter anderem über Sprühtechniken, zum Beispiel zur Isolierung von Wänden, zur wetterfesten Beschichtung von Dächern und zum Schutz mechanisch belasteter Oberflächen. In anwendungsspezifischen, gut kontrollierten Prozessen werden hierbei die Isozyanate und Polyole in einem Misch- und Sprühkopf unter hohem Druck zusammen-

geführt, vermischt und anschließend auf die zu behandelnde Oberfläche gesprüht. Sicherheit am Arbeitsplatz und Schutz der Umwelt erfordern eine Minimierung der Freisetzung nicht gebundenen MDIs in der Abdrift des Sprühnebels. Zur Charakterisierung der Aerosolbildung wurden zwei einschlägige Sprühprozesse im Anwendungszentrum eines führenden Herstellers von Polyurethanprodukten untersucht. Mit einem am Fraunhofer ITEM entwickelten, universell einsetzbaren Verfahren wurde der Massenanteil an einatembarem und lungengängigem Aerosol an der ausgebrachten Produktmenge gemessen und der darin enthaltene Anteil an freiem MDI bestimmt.



KONTAKT

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

Referenzaerosolgenerator für ultrafeine Partikel

Die Anzahlkonzentration der suspendierten ultrafeinen Aerosolpartikel in der Außenluft, am Arbeitsplatz oder in Abgasen ist eine aus toxikologischer und regulatorischer Sicht zunehmend wichtige Messgröße. Zur Messung von Anzahlkonzentration und -größenverteilung gibt es eine Vielzahl kontinuierlicher Verfahren: u. a. Kondensationskernzähler, optische Partikelspektrometer, elektrische Mobilitätsspektrometer. Diese müssen gegebenenfalls in Kombination mit komplexen Vorrichtungen zur Konditionierung der Probeluft, wie z. B. Konzentrationsverdünnungssystemen, betrieben werden. Wie bei jedem anderen komplexen Messsystem ist eine periodische Überprüfung auf korrekte Funktion oder eine Kalibrierung erforderlich. Am Fraunhofer ITEM wurde dafür in den zurückliegenden Jahren ein einfaches Verfahren entwickelt, mit dem

reproduzierbar ultrafeine Prüfaerosole mit vorhersagbaren Eigenschaften, insbesondere der Anzahlkonzentration, erzeugt werden können. Physikalische Grundlage des Verfahrens bildet die Koagulation eines kondensierten, übersättigten Dampfes einer ungiftigen, schwerflüchtigen, organischen Substanz. Dieser aerosolphysikalische Prozess erlaubt die Rückführung der sich einstellenden Aerosolparameter auf einfache Messgrößen wie etwa die Temperatur im Verdampfer und den Aerosolvolumenstrom durch das Gerät sowie die Zeitdauer des Koagulationsprozesses. Im Institut gefertigte Geräte werden derzeit in einem französischen Referenzlabor und bei einem Hersteller von Aerosolmessgeräten getestet.



KONTAKT

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

GESCHÄFTSFELD

REGISTRIERUNG UND RISIKOBEWERTUNG

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

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

Schwerpunkte im Jahr 2015

Integrierte Teststrategien – deren Anwendung und Weiterentwicklung – waren auch im Jahr 2015 ein Schwerpunkt des Geschäftsfelds »Registrierung und Risikobewertung«. Ein Themenfeld sind Fortbildungen und Workshops zur Unterstützung von Unternehmen bei den Themen Teststrategie, Risikobewertung und Zulassung im Kontext mit der tierversuchsfreien Bewertung von Stoffen unter REACH. Über Beispiele dafür berichten wir im Folgenden.

Tierversuchsfreie Bewertung unter REACH

Die Anwendung von alternativen Methoden in der Risikobewertung wird in verschiedenen regulatorischen Kontexten des Europäischen Chemikalienrechts gefordert, wie z. B. in Anhang XI der REACH-Verordnung. Die Berücksichtigung von In-silico-Methoden, wie Read-Across und quantitativen Struktur-Wirkungsbeziehungen (QSAR), zielt darauf ab, bestehendes Wissen optimal zu nutzen und Tierversuche weitestgehend zu vermeiden. Das Fraunhofer ITEM führt im Auftrag des Umweltbundesamts (UBA) drei internationale Fachworkshops zum Thema QSAR und Read-Across durch. Ziel der vom UBA geförderten Projekte ist es, die Anwendung dieser In-silico-Methoden zu



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

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

GESCHÄFTSFELDSPRECHER

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

Dr. Annette Bitsch
Telefon +49 511 5350-302
annette.bitsch@item.fraunhofer.de

fördern und die zulassungskonforme Dokumentation zu verbessern. Das Fraunhofer ITEM organisiert in Zusammenarbeit mit der EurA Consult AG die Workshops und begleitet den Prozess, stellt Informationsmaterial bereit, dokumentiert die Diskussionsergebnisse und erstellt einen pragmatischen Leitfaden.

Quantitative Struktur-Wirkungsbeziehungen nutzen

Das UBA-Forschungsvorhaben mit dem Titel »Unterstützung der Nutzung von computergestützten Berechnungen wie QSAR-Methoden zur Vermeidung von Tierversuchen unter REACH« hat zum Ziel, kleine und mittlere Unternehmen bei der Nutzung von QSAR-Methoden für die Registrierung von Stoffen zu unterstützen. QSAR-Modelle beschreiben einen

Zusammenhang zwischen chemischen Strukturen und der biologischen Wirkung in einer Datenmenge von Chemikalien und können zur Vorhersage der Wirkung von noch nicht getesteten oder neuen Substanzen genutzt werden.

Ein erster Fachworkshop mit Experten aus der Wissenschaft, Anwendern und Behörden fand im Juni 2015 im UBA Dessau statt und wurde basierend auf den Ergebnissen eines Fragebogens ausgerichtet. Der Workshop zielte darauf ab, die Erfahrungen, Wünsche und Probleme der Workshop-Teilnehmer im Zusammenhang mit der Anwendung von QSAR-Modellen unter REACH zu untersuchen. Der Fokus lag dabei auf QSAR-Modellen zur Vorhersage der (Öko-)Toxizität von Chemikalien unter REACH. Es zeigte sich, dass die fehlende Anwendung

der QSAR-Modelle nicht an einem Mangel an verfügbaren Modellen liegt, sondern an der mangelnden Akzeptanz. Während des Workshops wurden folgende Punkte identifiziert, die zu einer breiteren Akzeptanz von QSAR-Methoden beitragen könnten:

- Es sollten Guidance-Dokumente erstellt werden, die Beispiele enthalten, anhand derer sich die zulassungskonforme Dokumentation ableiten lässt, unter anderem wie mit Unsicherheiten umgegangen werden sollte.
- Auswertung bestehender Datenbanken, um eine breitere Basis an qualitativ hochwertigen Daten für die Modelle zu erhalten, sodass die regulatorische Akzeptanz gefördert wird.

- QSAR sollte nicht isoliert von anderen In-silico-Methoden betrachtet werden.
- Eine bessere, qualifizierte Ausbildung sowohl für die Nutzer von QSAR-Methoden als auch für die relevanten Vertreter der Regierungsbehörden soll angestrebt werden.

Auf dem beschriebenen Workshop baut ein zweiter Workshop auf. Die Zielgruppen des sich voraussichtlich im Juni 2016 anschließenden Workshops sind diesmal vorwiegend Vertreter aus kleinen und mittleren Unternehmen, die an der Umsetzung von REACH beteiligt sind. Inhaltlich informiert der Workshop über die Anwendbarkeit von QSAR und bietet die Möglichkeit, spezifische Bedürfnisse von kleineren Unternehmen mit den Aufsichtsbehörden und Beratern für die letzte Registrierungsphase im Mai 2018 zu diskutieren.

Initiative gestartet

Das Fraunhofer ITEM hat eine bereichsübergreifende Initiative gegründet, um die exzellente Labor-basierte und klinische Forschung mit der Expertise in der Regulation von Chemikalien zu kombinieren. Mit dieser effektiven Kombination ist das Institut einzigartig positioniert, um seine Partner auch in regulatorischen Aspekten der pharmazeutischen Entwicklung zu unterstützen. Unsere Wissenschaftler erforschen, entwickeln und validieren neue Ansätze, um innovative Arzneimittel herzustellen, zu charakterisieren und zu prüfen, sorgen für die regulatorische Akzeptanz dieser Ansätze und implementieren sie zusammen mit unseren Partnern in der Produktentwicklung.



KONTAKT

Dr. Henning Weigt
Telefon +49 511 5350-329
henning.weigt@item.fraunhofer.de

Weiterentwicklung und Nutzung von Read-Across

Ein weiteres UBA-Forschungsvorhaben beabsichtigt, die Verwendung von Read-Across bei verschiedenen Akteuren unter REACH zu fördern. Bei einem Read-Across-Ansatz wird die Toxizität der nicht getesteten Substanz (Zielsubstanz) von relevanten Daten »ähnlicher« Substanzen (Quellsubstanzen) extrapoliert. Es können 1:1-Vorhersagen (Analog-Ansatz) oder N:1-Vorhersagen (Kategorien-Ansatz) getroffen werden. Die Hypothese der Ähnlichkeit umfasst meist eine Analyse der chemischen und der biologischen Ähnlichkeit der Quell- und Zielstoffe. Die statistische Auswertung der eingereichten REACH-Dossiers zeigt, dass Read-Across zurzeit die am häufigsten verwendete In-silico-Methode zur Vermeidung von Tierversuchen ist.

Auf Basis der Ergebnisse einer Literaturrecherche und einer Umfrage zu Erfahrungen von Vertretern aus Wissenschaft und Industrie mit Read-Across wird am Fraunhofer ITEM ein Fachworkshop mit Fokus auf ökotoxikologische Endpunkte organisiert. Neben der Diskussion von neuen Entwicklungen und methodischen Ansätzen sollen insbesondere Möglichkeiten der Standardisierung des Read-Across-Verfahrens und der



Bestehendes Wissen für die Bewertung von Substanzen optimal nutzen: In-silico-Methoden wie Read-Across und quantitative Struktur-Wirkungsbeziehungen spielen dabei eine wichtige Rolle.

Toxikologische Bewertungen im 21. Jahrhundert

Das Fraunhofer ITEM beteiligt sich an dem Projekt EU-ToxRisk, in dem 39 Partner kooperieren. Es geht um die Integration neuer Konzepte in die Sicherheitsbewertung von Chemikalien. Zu diesen neuen Konzepten zählen human-relevante, tierversuchsfreie In-vitro-Methoden und computergestützte In-silico-Technologien. Diese sollen zu einer Mechanismus-basierten toxikologischen Bewertung beitragen, z. B. durch die Verwendung sogenannter »Adverse Outcome Pathways«. Der Schwerpunkt von EU-ToxRisk liegt auf systemischer Toxizität nach wiederholter Exposition, wobei im Speziellen Leber-, Nieren-, Lungen- und Neurotoxizität untersucht werden. Ferner soll das mechanistische Verständnis der Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität vertieft werden. Dafür werden vier verschiedene Arten von Fallstudien entwickelt, angefangen mit datenreichen Read-Across-Gruppen, an deren Auswahl

das Fraunhofer ITEM beteiligt ist und dafür In-vivo-Daten aus den Fraunhofer-Datenbanken RepDose (Toxizität nach wiederholter Exposition) und FeDTeX (Reproduktionstoxizität) analysiert. Ferner wird das Institut einen Beitrag zu physiologisch basierten toxikokinetischen Modellen leisten, z. B. durch den Aufbau einer entsprechenden Datenbank und In-vitro-Messungen. Die Fraunhofer-Experten werden außerdem Daten aus humanen vitalen Leber- und Lungenschnitten (PCLS) erheben. Letztere sollen als Brücke zwischen In-vitro-Systemen und In-vivo-Studien fungieren. Letztendlich werden die Fraunhofer-Toxikologen die Integration »neuer« Daten, z. B. geeigneter Testbatterien, in einen pragmatischen, den gesetzlichen Richtlinien entsprechenden Risikobewertungsrahmen begleiten.



KONTAKT

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

harmonisierten Dokumentation in Zulassungsdokumenten adressiert werden. Der Workshop bietet eine Plattform für den Erfahrungsaustausch zwischen den Stakeholdern aus Behörden, Wissenschaft und Industrie und beabsichtigt die Erstellung eines »Best Practice Guidance«-Dokuments für ökotoxikologische Endpunkte.



KONTAKT

Dr. Martin May
Telefon +49 511 5350-360
martin.may@item.fraunhofer.de



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

Ausstattungs-Highlights

Datenbanken

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

Modelle

- Modellierungssoftware zur Abschätzung der Exposition von Mensch und Umwelt

Dokumentation

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

PROJEKTE

REACH – Gefahrstoffe bei der Bundeswehr

Im Zuge der Umsetzung von REACH identifizieren die Behörden kontinuierlich potenziell besorgniserregende Stoffe, deren Verwendung ein unannehmbares Risiko für die menschliche Gesundheit bzw. die Umwelt bilden könnten. Damit einhergehend wächst die Zahl der zulassungspflichtigen Stoffe kontinuierlich. Mit dem Ziel, kritische Stoffe zum Schutz von Arbeitern, Verbrauchern und Umwelt durch weniger schädliche Chemikalien zu ersetzen, dürfen diese nach einem von der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) festgesetzten Datum nicht mehr vermarktet werden. Falls eine Substitution mit technisch gleichwertigen Stoffen für spezifische Anwendungen nicht gelingt, kann der Hersteller in einem aufwendigen, zumeist mehrjährigen Zulassungsverfahren nachweisen, wie der jeweilige Stoff für die spezielle Verwendung sicher eingesetzt werden kann. Der Ausgang des Verfahrens ist offen, die Entscheidung obliegt der EU, basierend auf einer Bewertung der

ECHA und der Länderbehörden. Für nicht ersetzbare Stoffe, deren weitere Verwendung im Interesse der Landesverteidigung dringend erforderlich ist, können Zulassungsanträge bei den zuständigen EU-Mitgliedsstaaten gestellt werden, die das Verfahren in eigenem Ermessen gestalten können. Zulieferer der Bundeswehr können Anträge beim Bundesamt für Ausrüstung, Informationstechnik und Nutzung der Bundeswehr stellen, die dort in der eigens gegründeten Arbeitsgruppe IPT-REACH bearbeitet und für die Entscheidung durch das Bundesministerium der Verteidigung finalisiert werden. Das Fraunhofer ITEM übernimmt in dieser Gruppe seit 2014 die stoff- und verwendungsspezifische Sicherheitsbewertung in Anlehnung an REACH-Vorgaben.



KONTAKT

Dr. Gustav Könnecker
Telefon +49 511 5350-328
gustav.koennecker@item.fraunhofer.de

Biozide: Listung gemäß Artikel 95 BPR – wichtige Frist im Jahr 2015

Die Biozidproduktverordnung BPR (528/2012) trat am 1. September 2013 in Kraft und hat damit die Biozidprodukttrichtlinie BPD (98/8/EC) von 1998 abgelöst. 2015 gab es eine wichtige einzuhaltende Frist: Seit dem 1. September 2015 können in der EU nur noch Biozidprodukte auf den Markt gebracht werden, wenn der Hersteller des Biozidprodukts bzw. des relevanten Wirkstoffs im jeweiligen Produkttyp in der Liste der zugelassenen Hersteller geführt wird. Dies bedeutet, dass Hersteller eines Wirkstoffs oder eines Produkts entweder ein eigenes Dossier eingereicht haben müssen oder aber eine Zugangsberechtigung zu einem schon eingereichten Dossier vom Datenbesitzer erhalten haben. Ziel der Liste gemäß Artikel 95 der Biozidproduktverordnung ist es zu gewährleisten, dass

Kosten für die Erhebung von Daten und die Unterstützung von Wirkstoffen im Prozess fair geteilt werden. Die Liste gemäß Artikel 95 wird von der ECHA kontinuierlich ergänzt.

Das Fraunhofer ITEM unterstützt seine Kunden zum einen bei der Erstellung eigener Dossiers zur Einreichung gemäß Artikel 95 bei der ECHA und zum anderen bei Verhandlungen mit dem Dateninhaber um eine Zugangsberechtigung. Darüber hinaus berät das Fraunhofer ITEM seine Kunden auch in Grenzfällen, wie z.B. bei der Listung von In-situ-Substanzen und der Listung eines Herstellers innerhalb der Vertriebskette.



KONTAKT

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

Bewertung von Stoffen aus elektronischen Abfällen

Seit einigen Jahren rückt die Gefährdung durch unsachgemäße Entsorgung von Elektronikschrott zunehmend in den Fokus. Über darin enthaltene potenzielle Schadstoffe werden Informationen zu langfristigen Auswirkungen sowie eine Managementstrategie benötigt. Durch Transporte wird die exponentiell anwachsende Abfallmenge an elektrischen und elektronischen Geräten zu einem weltweiten Umweltproblem. Nach Verabschiedung der Richtlinie 2011/65/EU (RoHS 2), welche die Europäische Kommission dazu verpflichtet, die Bewertung künftiger Substanzen anhand einer wissenschaftlich basierten Methodik durchzuführen, hat das österreichische Umweltbundesamt im Januar 2014 den endgültigen Leitfaden zu dieser Methodik veröffentlicht. Im Auftrag eines Industriekunden hat das Fraunhofer ITEM gemeinsam mit dem Fraunhofer IPA nach

den Vorgaben dieses Leitfadens einen Bericht über ein Flamm-
schutzmittel erstellt sowie Datenlücken und Unsicherheiten
bewertet. In dieser Bewertung wurden die umwelt- und ge-
sundheitsgefährdenden Eigenschaften zusammengetragen
und auf der Grundlage allgemein anerkannter Annahmen und
Modelle, wie sie zur Bewertung anderer Stoffe unter RoHS
verwendet werden, eine Expositionsabschätzung in Bezug auf
die Verwertung der Abfälle erarbeitet. Die Methodik beinhaltet
ferner die Betrachtung von Alternativstoffen sowie eine sozio-
ökonomische Analyse. Insgesamt führte die Bewertung auf der
Grundlage der verfügbaren Daten zu der Schlussfolgerung,
dass eine Begrenzung gemäß RoHS 2 nicht erforderlich ist.



KONTAKT

Dr. Stefan Hahn

Telefon +49 511 5350-326

stefan.hahn@item.fraunhofer.de

Risiko von krebserzeugenden Stoffen beurteilen

Nach der Novelle der Gefahrstoffverordnung 2005 entwickelte der Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) ein Konzept, um Expositionen gegenüber krebserzeugenden Stoffen zu beurteilen. Es wurden stoffübergreifende Risikogrenzen festgelegt – ein Akzeptanzrisiko, unterhalb dessen ein geringes, akzeptables Risiko besteht und oberhalb dessen ein mittleres Risiko unter Einhaltung der im Maßnahmenkatalog spezifizierten Maßnahmen toleriert wird. Dies liegt übergangsweise bei 4:10 000, spätestens ab 2018 bei 4:100 000. Das Toleranzrisiko wurde bei 4:1000 festgelegt. Oberhalb dieses Wertes besteht ein hohes Risiko, das als nicht tolerabel bewertet wird. Die Risiken beziehen sich auf eine Arbeitslebenszeit von 40 Jahren bei einer kontinuierlichen arbeitstäglichen Exposition. Durch die Ableitung von Expositions-Risiko-Beziehungen (ERB) können

stoffspezifische Konzentrationswerte für das Akzeptanz- und Toleranzrisiko ermittelt werden. Diese ERB werden schließlich vom Bundesministerium für Arbeit und Soziales in der Bekanntmachung zu Gefahrstoffen 910 veröffentlicht. Bis Mai 2015 waren solche Werte für 17 Stoffe verfügbar. Für weitere Stoffe werden die Entwürfe zurzeit im AGS diskutiert. Wissenschaftler am Fraunhofer ITEM untersuchten bisher die umfangreichen toxikologischen Daten zu zwei Stoffen und erstellten Berichte zur Ableitung der ERB für diese Stoffe. Diese Berichte werden auf einer Sitzung des Unterausschusses III des AGS vorgestellt und diskutiert. Sie bilden im Anschluss die Grundlage für eine ERB-Begründung.



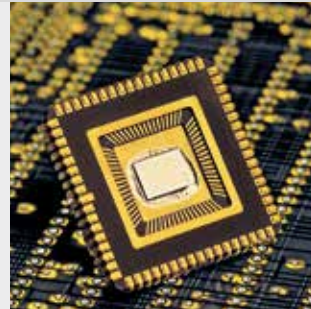
KONTAKT

Dr. Oliver Licht

Telefon +49 511 5350-334

oliver.licht@item.fraunhofer.de

DIE FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT



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

Die Fraunhofer-Gesellschaft betreibt in Deutschland derzeit 67 Institute und Forschungseinrichtungen. 24 000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, überwiegend mit natur- oder ingenieurwissenschaftlicher Ausbildung, erarbeiten das jährliche Forschungsvolumen von mehr als 2,1 Milliarden Euro. Davon fallen über 1,8 Milliarden Euro auf den Leistungsbereich Vertragsforschung. Mehr als 70 Prozent dieses Leistungsbereichs erwirtschaftet die Fraunhofer-Gesellschaft mit Aufträgen aus der Industrie und mit öffentlich finanzierten Forschungsprojekten. Knapp 30 Prozent werden von Bund und Ländern als Grundfinanzierung beigesteuert, damit die Institute Problemlösungen entwickeln können, die erst in fünf oder zehn Jahren für Wirtschaft und Gesellschaft aktuell werden.

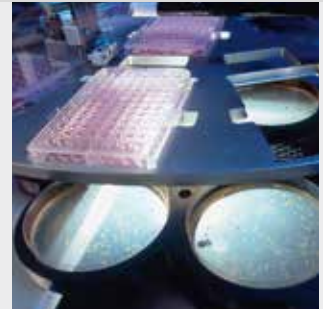
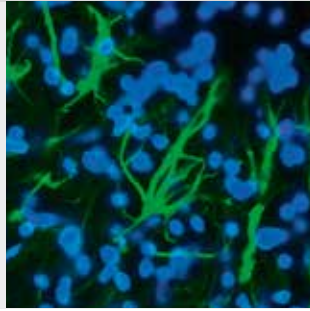
Internationale Kooperationen mit exzellenten Forschungspartnern und innovativen Unternehmen weltweit sorgen für einen direkten Zugang zu den wichtigsten gegenwärtigen und zukünftigen Wissenschafts- und Wirtschaftsräumen.

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

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

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

FRAUNHOFER-VERBUND LIFE SCIENCES



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

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

Die Forschung im Fraunhofer-Verbund Life Sciences ist durch ihre Anwendungsnähe gekennzeichnet. Das Ziel ist die Entwicklung innovativer und bedarfsorientierter Lösungen. Translation – die Überführung von Forschungsergebnissen in die Anwendung – ist ein gelebter Begriff – durch die Nähe zu Universitäten und anderen Forschungseinrichtungen auf der einen Seite sowie Unternehmen, Kliniken und Anwendern auf der

anderen Seite. Zudem forschen die Fraunhofer-Institute auch an den Grundlagen, um so die Basis für zukünftige Anwendungen in der Industrie zu schaffen. Die internationale Ausrichtung des Verbunds trägt der Globalisierung dieses Wissenschafts- und Wirtschaftsbereichs Rechnung.

Die Geschäftsfelder des Verbunds umfassen die medizinische Translationsforschung und Biomedizintechnik, regenerative Medizin, gesunde Lebensmittel, Biotechnologie für die industrielle Nutzung sowie die Forschung für Sicherheit bei Prozessen, Chemikalien und Pflanzenschutzmitteln. Es werden Wege aufgezeigt, Gesundheit und Umwelt in einer industrialisierten Welt zu erhalten und Möglichkeiten entwickelt, Krankheiten im Rahmen einer stärker personalisierten Medizin zu diagnostizieren und zu therapieren sowie die Umwelt zu sanieren.

KONTAKT

Fraunhofer-Verbund Life Sciences
Prof. Dr. Rainer Fischer
(Vorsitzender)

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

www.lifesciences.fraunhofer.de

NAMEN, DATEN, EREIGNISSE

Publikationen

- Alberter, B.; Klein, C. A.; Polzer, B.
Single-cell analysis of CTCs with diagnostic precision: opportunities and challenges for personalized medicine.
In: Expert Review of Molecular Diagnostics (2015) [Online-Veröffentlichung vor Druck].
doi: 10.1586/14737159.2016.1121099
- Alberter, B.; Polzer, B.
Personalisierte Tumorthherapie – Isolierung und Charakterisierung zirkulierender Tumorzellen.
In: GiT Labor-Fachzeitschrift (2015), 5 S.
- Badorrek, P.; Hohlfeld, J. M.; Joshi, N.; Joshi, A.; Raut, A.
Efficacy and safety of a novel nasal steroid, S0597, in patients with seasonal allergic rhinitis.
In: Annals of Allergy, Asthma, and Immunology 115 (2015), Nr. 4, S. 325-329 e1.
doi: 10.1016/j.anai.2015.07.016
- Bernstein, D. M.; Rogers, R. A.; Sepulveda, R.; Kunzendorf, P.; Bellmann, B.; Ernst, H.; Creutzenberg, O.; Phillips, J. I.
Evaluation of the fate and pathological response in the lung and pleura of brake dust alone and in combination with added chrysotile compared to crocidolite asbestos following short-term inhalation exposure.
In: Toxicology and Applied Pharmacology 283 (2015), Nr. 1, S. 20-34.
doi: 10.1016/j.taap.2014.12.012
- Bitsch, A.; Batke, M.; Gundert-Remy, U.; Gütlein, M.; Kramer, S.; Partosch, F.; Seeland, M.
Development of chemical categories by optimized clustering strategies.
In: The Toxicologist 54 (2015), Nr. 1, S. 480, Abstract PS 2236.
- Bundschuh, M.; Hahn, T.; Ehrlich, B.; Holtge, S.; Kreuzig, R.; Schulz, R.
Acute toxicity and environmental risks of five veterinary pharmaceuticals for aquatic macroinvertebrates.
In: Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology (2015) [Online-Veröffentlichung vor Druck].
doi: 10.1007/s00128-015-1656-8
- Creutzenberg, O.; Hansen, T.; Schuchardt, S.; Tillmann, T.
Method for identification of low soluble, biopersistent dusts (GBS) at workplaces.
In: Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 388 (2015), Suppl. 1, S69-S70, Abstract 276.
doi: 10.1007/s00210-015-1087-4
- Creutzenberg, O.; Kock, H.; Schaudien, D.
Translocation and biokinetic behavior of nanoscaled europium oxide particles within 5 days following an acute inhalation in rats.
In: Journal of Applied Toxicology (2015) [Online-Veröffentlichung vor Druck].
doi: 10.1002/jat.3259
- Creutzenberg, O. H.; Reamon-Buettner, S.; Tillmann, T.; Hansen, T.; Garcia, M. J.; Monfort, E.; Bonvicini, G.; Escrig, A.; Ziemann, C.
The silicoat project: in vitro and in vivo toxicity screening of quartz varieties from ceramics industry and approaches for an effective quartz surface coating.
In: The Toxicologist 54 (2015), Nr. 1, S. 295, Abstract PS 1379.
- Curths, C.; Dahlmann, F.; Wichmann, J.; Becker, T.; Knauf, Y.; Kaup, F.-J.; Braun, A.; Knauf, S.
House dust mite-induced features of asthma in marmoset monkeys.
In: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 191 (2015), Abstract A4228.
- Czyz, Z. T.; Kirsch, S.; Polzer, B.
Principles of whole-genome amplification.
In: Methods in Molecular Biology 1347 (2015), S. 1-14.
doi: 10.1007/978-1-4939-2990-0_1
- Czyz, Z. T.; Klein, C. A.
Deterministic whole-genome amplification of single cells.
In: Methods in Molecular Biology 1347 (2015), S. 69-86.
doi: 10.1007/978-1-4939-2990-0_5
- Czyz, Z. T.; Stoecklein, N. H.; Polzer, B.
Laser microdissection of FFPE tissue areas and subsequent whole genome amplification by *Amplif*.
In: Methods in Molecular Biology 1347 (2015), S. 141-162.
doi: 10.1007/978-1-4939-2990-0_11
- Danov, O.; Escher, S.; Schröder, K.; Vorgrimmler, D.; Bersch, C.; Braubach, P.; Jonigk, D.; Pfennig, O.; Warnecke, G.; Braun, A.; Sewald, K.
Species comparison of rat and human precision-cut lung slices as an alternative in risk assessment based on read-across approach.
In: Toxicology Letters 238 (2015), Nr. 2, S332.
doi: 10.1016/j.toxlet.2015.08.947

- Danov, O.; Schroeder, K.; Braubach, P.; Jonigk, D.; Warnecke, G.; Braun, A.; Escher, S.; Sewald, K.
Risk assessment of inhalable read-across chemicals with different mode of action showed great differences in cytotoxicity in rat and human precision-cut lung slices.
In: The Toxicologist 54 (2015), Nr. 1, S. 400-401, Abstract PS 1868.
- Deckmann, K.; Krasteva-Christ, G.; Rafiq, A.; Herden, C.; Wichmann, J.; Knauf, S.; Nassenstein, C.; Greveling, C. G.; Dorrestein, A.; Chubakov, V.; Gudermann, T.; Bschleipfer, T.; Kummer, W.
Cholinergic urethral brush cells are widespread throughout placental mammals.
In: International Immunopharmacology 29 (2015), Nr. 1, S. 51-6.
doi: 10.1016/j.intimp.2015.05.038
- Dunkhorst, W.; Lipowicz, P.; Koch, W.
Characterization of highly concentrated organic aerosols by optical extinction in the mid infrared regime: Application to e-cigarettes.
In: Journal of Aerosol Science (2015), 10 S. [Online-Veröffentlichung vor Druck].
doi: 10.1016/j.jaerosci.2015.12.004
- Escher, S.
TTC concept: Non-oral routes and influence of local effects.
In: Toxicology Letters 238 (2015), Nr. 2, S7, Abstract CEC3-6.
doi: 10.1016/j.toxlet.2015.08.041
- Escher, S.; Batke, M.; Arning, J.; Brandt, M.; Kupper, J.; Eifert, H.; Wibbertmann, A.
Support for the use of computer-based predictions like quantitative structure-activity relationships (QSAR methods) to avoid animal testing under REACH.
In: Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 388 (2015), Suppl. 1, S90, Abstract 363.
doi: 10.1007/s00210-015-1087-4
- Escher, S.; Hengstler, J.
Chapter 3.4.3 Development of biomarker based on a read-across use case on valproic acid analogues.
In: SEURAT-1 Annual Report. Mechanism-based methods for improved toxicity testing. Band 5. Frankreich – Imprimerie Mouzet: 2015, S. 79-80.
ISBN: 978-2-9539634-4-1
- Escher, S.; Hoffmann-Dörr, S.; Pastor, M.; Partosch, F.; Schröder, K.; Mangelsdorf, I.
Update of time extrapolation factors for risk assessment: The benefit of combined databases and probabilistic analyses.
In: Toxicology Letters 238 (2015), Nr. 2, S100, Abstract P03-042.
doi: 10.1016/j.toxlet.2015.08.332
- Granitzny, A.; Hansen, T.; Knebel, J. W.; Dasenbrock, C.; Steinberg, P.
Development of a co-culture model for the prediction of idiosyncratic drug-induced liver injury.
In: Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 388 (2015), Suppl. 1, S65, Abstract 257.
doi: 10.1007/s00210-015-1087-4
- Gruber-Dujardin, E.; Curths, C.; Bleyer, M.; Taubert, S.; Bauer, N.; Moritz, A.; Dahlmann, F.; Braun, A.; Knauf, S.; Kaup, F.
Eosinophils of the marmoset monkey (*callithrix jacchus*).
In: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 191 (2015), Abstract A4230.
- Guerard, M.; Baum, M.; Bitsch, A.; Eisenbrand, G.; Elhajoui, A.; Epe, B.; Habermeyer, M.; Kaina, B.; Martus, H. J.; Pfuhrer, S.; Schmitz, C.; Sutter, A.; Thomas, A. D.; Ziemann, C.; Froetschl, R.
Assessment of mechanisms driving non-linear dose-response relationships in genotoxicity testing.
In: Mutation Research/Reviews in Mutation Research 763 (2015), S. 181-201.
doi: 10.1016/j.mrrev.2014.11.001
- Gundert-Remy, U.; Batke, M.; Bitsch, A.; Gütlein, M.; Kramer, S.; Partosch, F.; Seeland, M.
Optimization of curation of the dataset with data on repeated-dose toxicity.
In: Toxicology Letters 238 (2015), Nr. 2, S166.
doi: 10.1016/j.toxlet.2015.08.566
- Hahn, A.; Fischer, M.; Walter, D.; Dasenbrock, C.; Koch, W.; Begemann, K.; Greiner, M.
Serious magic-nano-like lung oedemas caused by a liquid stain protection product: Using two new tests as a combined screening tool for aerosol products.
In: Clinical Toxicology (Philadelphia, PA) 53 (2015), Nr. 4, S. 318, Abstract 181.
- Haider, G.; Lee, J. H.; Wiegand, S.; Spies, E.; Hoymann, H. G.; Kummer, W.; Braun, A.; Nassenstein, C.
TRPA1 agonists modulate the trachealis muscle tone via two independent mechanisms.
In: Pneumologie 69 (2015), Nr. 07, Abstract A31.
doi: 10.1055/s-0035-1556623
- Haider, G.; Lee, J. H.; Wiegand, S.; Spies, E.; Hoymann, H. G.; Kummer, W.; Braun, A.; Nassenstein, C.
TRPA1 agonists: novel bronchodilators?
In: Autonomic Neuroscience 192 (2015), S. 49-50.
- Haidl, P.; Pohlmann, G.; Cloes, R.-M.
Power requirement of pressurized metered-dose and dry powder inhalers (pMDIs and DPIs).
In: Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery 28 (2015), Nr. 3, S. A-22, Abstract P-238.
- Hansen, T.; König, P.; Creutzenberg, O. H.; Weinhold, K.; Schlick, S.; Tillmann, T.; Pohlmann, G.; Kolling, A.; Ziemann, C.; Kopf, J.; Stroebele, M.; Bockhorn, H.; Danov, O.; Sewald, K.; Müller, B.; Fehrenbach, H.
Inhalation toxicity of carbon black depends on surface coating with polycyclic aromatic hydrocarbons.
In: The Toxicologist 54 (2015), Nr. 1, S. 265, Abstract PS 1242.
- Hohlfeld, J.; Calverley, P.; Könen-Bergmann, M.; Metzdorf, N.; Bell, S.
Tiotropium respimat: comparison of bronchodilator efficacy of 5 and 2.5 µg doses.
In: Pneumologie 69 (2015), Nr. S 01, S13, Abstract P127.
doi: 10.1055/s-0035-1544635
- Hohlfeld, J.; Furtwängler, A.; Könen-Bergmann, M.; Wallenstein, G.; Walter, B.; Bateman, E. D.
Evaluating cardiac safety of tiotropium in patients with COPD: Combined analysis of Holter-ECG data from four trials.
In: Pneumologie 69 (2015), Nr. S 01, S13, Abstract P126.
doi: 10.1055/s-0035-1544634
- Hohlfeld, J. M.; Furtwängler, A.; Könen-Bergmann, M.; Wallenstein, G.; Walter, B.; Bateman, E. D.
Cardiac safety of tiotropium in patients with COPD: a combined analysis of Holter-ECG data from four randomised clinical trials.
In: International Journal of Clinical Practice 69 (2015), Nr. 1, S. 72-80.
doi: 10.1111/ijcp.12596
- Holst, K.; Guseva, D.; Schindler, S.; Sixt, M.; Braun, A.; Chopra, H.; Pabst, O.; Ponimaskin, E.
The serotonin receptor 5-HT_{2R} regulates the morphology and migratory properties of dendritic cells.
In: Journal of Cell Science 128 (2015), Nr. 15, S. 2866-80.
doi: 10.1242/jcs.167999
- Holz, O.; Biller, H.; Mueller, M.; Kane, K.; Rosano, M.; Hanrahan, J.; Hava, D. L.; Hohlfeld, J. M.
Efficacy and safety of inhaled calcium lactate PUR118 in the ozone challenge model – a clinical trial.
In: BMC Pharmacol Toxicol 16:21 (2015), 10 S.
doi: 10.1186/s40360-015-0021-1
- Holz, O.; Roepcke, S.; Watz, H.; Tegtbu, U.; Lahu, G.; Hohlfeld, J. M.
Constant-load exercise decreases the serum concentration of myeloperoxidase in healthy smokers and smokers with COPD.
In: International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 10 (2015), S. 1393-402.
doi: 10.2147/COPD.S83269
- Holz, O.; Tan, L.; Schaumann, F.; Müller, M.; Scholl, D.; Hidi, R.; McLeod, A.; Krug, N.; Hohlfeld, J. M.
Inter- and intrasubject variability of the inflammatory response to segmental endotoxin challenge in healthy volunteers.
In: Pulmonary Pharmacology and Therapeutics 35 (2015), S. 50-9.
doi: 10.1016/j.pupt.2015.10.011
- Homburg, U.; Renz, H.; Timmer, W.; Hohlfeld, J. M.; Seitz, F.; Luer, K.; Mayer, A.; Wacker, A.; Schmidt, O.; Kuhlmann, J.; Turowska, A.; Roller, J.; Kutz, K.; Schluter, G.; Krug, N.; Garn, H.
Safety and tolerability of a novel inhaled GATA3 mRNA targeting DNzyme in patients with TH2-driven asthma.
In: Journal of Allergy and Clinical Immunology 136 (2015), Nr. 3, S. 797-800.
doi: 10.1016/j.jaci.2015.02.018
- Hoymann, H. G.; Schaudien, D.; Hansen, T.; Müller, M.; Braun, A.
Comparison of fibrotic and emphysematous alterations in the lungs of bleomycin-treated rats and hamsters.
In: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 191 (2015), Abstract A3454.
- Jiménez Delgado, S. M.; Schindler, S.; Sewald, K.; Braun, A.
Peripheral sensory nerves stimulation lead to bronchoconstriction-augment in passive sensitized human precision-cut lung slices and is histamine 1 receptor-dependent.
In: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 191 (2015), Abstract A4107.
- Juling, S.; Lichtenstein, D.; Selve, S.; Oberemm, A.; Creutzenberg, O.; Braeuning, A.; Lam, G. S.
Comparison of two different application routes of nanosilver in rats – evidence for nanoparticles after silver ion treatment.
In: Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 388 (2015), Suppl. 1, S69, Abstract 273.
doi: 10.1007/s00210-015-1087-4

- Keenan, C. M.; Baker, J.; Bradley, A.; Goodman, D. G.; Harada, T.; Herbert, R.; Kaufmann, W.; Kellner, R.; Mahler, B.; Meseck, E.; Nolte, T.; Rittinghausen, S.; Vahle, J.; Yoshizawa, K.
International harmonization of nomenclature and diagnostic criteria (INHAND): progress to date and future plans.
In: *Journal of Toxicologic Pathology* 28 (2015), Nr. 1, S. 51-3.
doi: 10.1293/tox.2014-0049
- Keenan, C. M.; Baker, J.; Bradley, A.; Goodman, D. G.; Harada, T.; Herbert, R.; Kaufmann, W.; Kellner, R.; Mahler, B.; Meseck, E.; Nolte, T.; Rittinghausen, S.; Vahle, J.; Yoshizawa, K.
International harmonization of nomenclature and diagnostic criteria (INHAND): progress to date and future plans.
In: *Toxicologic Pathology* 43 (2015), Nr. 5, S. 730-2.
doi: 10.1177/0192623314560031
- Kirkland, D.; Brock, T.; Haddouk, H.; Hargeaves, V.; Lloyd, M.; Mc Garry, S.; Proudlock, R.; Sarlang, S.; Sewald, K.; Sire, G.; Sokolowski, A.; Ziemann, C.
New investigations into the genotoxicity of cobalt compounds and their impact on overall assessment of genotoxic risk.
In: *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 73 (2015), Nr. 1, S. 311-338.
doi: 10.1016/j.yrtph.2015.07.016
- Knippenberg, S.; Ueberberg, B.; Maus, R.; Bohling, J.; Ding, N.; Tarres, M. T.; Hoymann, H. G.; Jonigk, D.; Izykowski, N.; Paton, J. C.; Ogunniyi, A. D.; Lindig, S.; Bauer, M.; Welte, T.; Seeger, W.; Guenther, A.; Sisson, T. H.; Gaudie, J.; Kolb, M. R. J.; Maus, U. A.
Streptococcus pneumoniae triggers progression of pulmonary fibrosis through pneumolysin.
In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 191 (2015), Abstract A3920.
- Knippenberg, S.; Ueberberg, B.; Maus, R.; Bohling, J.; Ding, N.; Tort Tarres, M.; Hoymann, H. G.; Jonigk, D.; Izykowski, N.; Paton, J. C.; Ogunniyi, A. D.; Lindig, S.; Bauer, M.; Welte, T.; Seeger, W.; Guenther, A.; Sisson, T. H.; Gaudie, J.; Kolb, M.; Maus, U. A.
Streptococcus pneumoniae triggers progression of pulmonary fibrosis through pneumolysin.
In: *Thorax* 70 (2015), Nr. 7, S. 636-46.
doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206420
- Koch, W.; Kock, H.; Civic, T.
Beryllium concentration at European workplaces: comparison of 'total' and inhalable particulate measurements.
In: *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* 28 (2015), Nr. 3, S. A-28, Abstract P-153.
doi: 10.1089/jamp.2015.ab01.abstracts
- Kock, H.; Civic, T.; Koch, W.
Beryllium concentrations at European workplaces: comparison of 'total' and inhalable particulate measurements.
In: *Annals of Occupational Hygiene* 59 (2015), Nr. 6, S. 788-96.
doi: 10.1093/annhyg/mev009
- Konzok, S.; Schindler, S.; Jonigk, D.; Braubach, P.; Braun, A.; Sewald, K.
Development of a human organotypic tumor invasion model of cancer cell line MDA-MB-231 in precision-cut lung slices (PCLS).
In: *Pneumologie* 69 (2015), Nr. 07, Abstract A73.
doi: 10.1055/s-0035-1556665
- Kroese, E. D.; Bosgra, S.; Buist, H. E.; Lewin, G.; van der Linden, S. C.; Man, H. Y.; Piersma, A. H.; Rorije, E.; Schulpen, S. H.; Schwarz, M.; Uibel, F.; Vugt-Lussenburg, B. M.; Wolterbeek, A. P.; van der Burg, B.
Evaluation of an alternative in-vitro test battery for detecting reproductive toxicants in a grouping context.
In: *Reproductive Toxicology* 55 (2015), S. 11-19.
doi: 10.1016/j.reprotox.2014.10.003
- Krug, N.; Hohlfeld, J. M.; Kirsten, A. M.; Kornmann, O.; Beeh, K. M.; Kappeler, D.; Korn, S.; Ignatenko, S.; Timmer, W.; Rogon, C.; Zeitvogel, J.; Zhang, N.; Bille, J.; Homburg, U.; Turowska, A.; Bachert, C.; Werfel, T.; Buhl, R.; Renz, J.; Garn, H.; Renz, H.
Allergen-induced asthmatic responses modified by a GATA3-specific DNase.
In: *New England Journal of Medicine* 372 (2015), Nr. 21, S. 1987-1995.
doi: 10.1056/NEJMoa1411776
- Lanfermann, H.; Schindler, C.; Jordan, J.; Krug, N.; Raab, P.
Pharmacological MRI (phMRI) of the human central nervous system.
In: *Clinical Neuroimaging* 25 (2015), Suppl. 2, S. 259-66.
doi: 10.1007/s00062-015-0457-0
- Lewin, G.; Escher, S. E.; van der Burg, B.; Simetska, N.; Mangelsdorf, I.
Structural features of endocrine active chemicals – a comparison of in-vivo and in-vitro data.
In: *Reproductive Toxicology* 55 (2015), S. 81-94.
doi: 10.1016/j.reprotox.2014.10.009
- Liu, W.; Xie, Y.; Ma, J.; Luo, X.; Nie, P.; Zuo, Z.; Lahrmann, U.; Zhao, Q.; Zheng, Y.; Zhao, Y.; Xue, Y.; Ren, J.
IBS: an illustrator for the presentation and visualization of biological sequences.
In: *Bioinformatics* 31 (2015), Nr. 20, S. 3359-3361.
doi: 10.1093/bioinformatics/btv362
- May, M.; Schindler, C.; Jordan, J.; Park-Simon, T.; Hillemanns, P.
Erste Erfahrungen mit der interdisziplinären Durchführung einer gynäko-onkologischen frühen klinischen Prüfung im neuen Clinical Research Center Hannover.
In: *Senologie – Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie* 12 (2015), Nr. 02, Abstract A97.
doi: 10.1055/s-0035-1550538
- May, M.; Schwarz, K.; Koch, W.; Bitsch, A.
Evaluation of the toxicity and data gaps of e-cigarette aerosol.
In: *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 388 (2015), Suppl. 1, S72, Abstract 285.
doi: 10.1007/s00210-015-1087-4
- McInnes, E. F.; Ernst, H.; Germann, P. G.
Spontaneous non-neoplastic lesions in control Syrian hamsters in three 24-month long-term carcinogenicity studies.
In: *Toxicologic Pathology* 43 (2015), Nr. 2, S. 272-81.
doi: 10.1177/0192623314532569
- Mueller, M.; Ziemann, C.; Tillmann, T.; Lewin, G.; Dasenbrock, C.
Influence of ELF-MF on the juvenile immune system of CD-1 mice.
In: *The Toxicologist* 54 (2015), Nr. 1, S. 245, Abstract PS 1151.
- Neuhaus, V.; Danov, O.; Witte, J.; Romberg, S.; Escher, S.; Braun, A.; Sewald, K.
Precision-cut lung slices as an alternative model for repeated-dose inhalation toxicity.
In: *The Toxicologist* 54 (2015), Nr. 1, S. 338-339, Abstract PS 1575.
- Oberholte, H.; Konzok, S.; Ritter, D.; Knebel, J.; Braubach, P.; Jonigk, D.; Braun, A.; Sewald, K.
Cigarette smoke condensate and cigarette smoke induce cytotoxicity and inflammation in human and rodent precision-cut lung slices of different species.
In: *Pneumologie* 69 (2015), Nr. 07, Abstract A17.
doi: 10.1055/s-0035-1556609
- Oberholte, H.; Konzok, S.; Ritter, D.; Knebel, J.; Braubach, P.; Jonigk, D.; Fieguth, H. G.; Braun, A.; Sewald, K.
Cigarette smoke and cigarette smoke condensate exposure induces cytotoxicity and inflammation in precision-cut lung slices.
In: *Toxicology Letters* 238 (2015), Nr. 2, S329-S330.
doi: 10.1016/j.toxlet.2015.08.940
- Pedersen, F.; Holz, O.; Lauer, G.; Quintini, G.; Kiwull-Schone, H.; Kirsten, A. M.; Magnussen, H.; Rabe, K. F.; Goldmann, T.; Watz, H.
Multi-analyte profiling of inflammatory mediators in COPD sputum – the effects of processing.
In: *Cytokine* 71 (2015), Nr. 2, S. 401-4.
doi: 10.1016/j.cyto.2014.10.008
- Pedersen, F.; Marwitz, S.; Holz, O.; Kirsten, A.; Bahmer, T.; Waschki, B.; Magnussen, H.; Rabe, K. F.; Goldmann, T.; Uddin, M.; Watz, H.
Neutrophil extracellular trap formation and extracellular DNA in sputum of stable COPD patients.
In: *Respiratory Medicine* 109 (2015), Nr. 10, S. 1360-2.
doi: 10.1016/j.rmed.2015.08.008
- Pohler, P.; Muller, M.; Winkler, C.; Schaudien, D.; Sewald, K.; Muller, T. H.; Seltam, A.
Pathogen reduction by ultraviolet C light effectively inactivates human white blood cells in platelet products.
In: *Transfusion* 55 (2015), Nr. 2, S. 337-47.
doi: 10.1111/trf.12836
- Pohlmann, G.; Hohlfeld, J.; Pankalla, J.
Assessing the breathing capability of patients through inhalers.
In: *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* 28 (2015), Nr. 3, S. A-16, Abstract P-144.
doi: 10.1089/jamp.2015.ab01.abstracts
- Reamon-Buettner, S. M.; Hiemisch, A.; Lewin, G.; Dasenbrock, C.; Halter, R.
Single-promoter analysis of CpG and non-CpG methylation patterns in spleen of mice exposed to extremely low frequency magnetic field (ELF-MF).
In: *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 388 (2015), Suppl. 1, S56, Abstract 223.
doi: 10.1007/s00210-015-1087-4
- Renne, J.; Hinrichs, J.; Schonfeld, C.; Gutberlet, M.; Winkler, C.; Faulenbach, C.; Jakob, P.; Schaumann, F.; Krug, N.; Wacker, F.; Hohlfeld, J. M.; Vogel-Claussen, J.
Noninvasive quantification of airway inflammation following segmental allergen challenge with functional MR imaging: a proof-of-concept study.
In: *Radiology* 274 (2015), Nr. 1, S. 267-75.
doi: 10.1148/radiol.14132607

Requardt, H.; Hansen, T.; Eisenbarth, E.; Hampel, S.; Dasenbrock, C.
In-vitro toxicity testing of two multi-walled carbon nanotubes determined for the purpose of targeted drug delivery.
In: Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 388 (2015), Suppl. 1, S71, Abstract 282.
doi: 10.1007/s00210-015-1087-4

Ritter, D.; Knebel, J.
Acute toxicity testing of inhalable/gaseous compounds by cell-based methods in vitro – application to volatile organic compounds.
In: Toxicology Letters 238 (2015), Nr. 2, S178.
doi: 10.1016/j.toxlet.2015.08.517

Ritter, D.; Krakor, E.; Knebel, J.
Acute inhalation toxicity of volatile organic compounds – application of an improved cell-based in-vitro procedure.
In: The Toxicologist 54 (2015), Nr. 1, S. 50, Abstract PS 238.

Rossig, C.; Angrisani, N.; Helmecke, P.; Besdo, S.; Seitz, J. M.; Welke, B.; Fedchenko, N.; Kock, H.; Reifenrath, J.
In vivo evaluation of a magnesium-based degradable intramedullary nailing system in a sheep model.
In: Acta Biomater 25 (2015), S. 369-83.
doi: 10.1016/j.actbio.2015.07.025

Schmeink, S.; Bitsch, A.; Genth, H.
Refinement and enhancement of a database for dermal absorption data.
In: Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 388 (2015), Suppl. 1, S90, Abstract 361.
doi: 10.1007/s00210-015-1087-4

Schuermann, G.; Ebert, R. U.; Tluczkiewicz, I.; Escher, S. E.; Kuhne, R.
Inhalation threshold of toxicological concern (TTC) – Structural alerts discriminate high from low repeated-dose inhalation toxicity.
In: Environment International 88 (2015), S. 123-132.
doi: 10.1016/j.envint.2015.12.005

Schwarz, K.; Biller, H.; Windt, H.; Koch, W.; Hohlfeld, J. M.
Characterization of exhaled particles from the human lungs in airway obstruction.
In: Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery 28 (2015), Nr. 1, S. 52-8.
doi: 10.1089/jamp.2013.1104

Schwarz, K.; Holthenrich, D.; Bissantz, K.; Ehni, M.; Bitsch, A.
Foam spray application of biocides: Investigation into aerosol inhalation exposure.
In: Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft 75 (2015), Nr. 5, S. 183-189.

Schwarz, K.; Lueer, K.; Biller, H.; Windt, H.; Badorrek, P.; Hafner, D.; Koch, A.; Krug, N.; Koch, W.; Hohlfeld, J.
A novel universal allergen challenge technique for efficacy testing of immunotherapy.
In: Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery 28 (2015), Nr. 3, S. A-18, Abstract P-185.

Schwotzer, D.; Hansen, T.; Niehof, M.; Creutzenberg, O.
An overview of the Inhale-90 project – a 90-day inhalation toxicity study with CeO₂ nanoparticles.
In: Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 388 (2015), Suppl. 1, S71, Abstract 283.
doi: 10.1007/s00210-015-1087-4

Sero, V.; De Luca, F.; Doffini, A.; Galardi, F.; Pestrin, M.; Czyz, Z. T.; Buson, G.; Bregola, G.; Bolognesi, C.; Fontana, F.; Medoro, G.; Polzer, B.; Di Leo, A.; Klein, C. A.; Manaresi, N.
Longitudinal genetic characterization of circulating tumor cells in metastatic breast cancer patients.
In: Cancer Research 75 (2015), Nr. 15, Supplement, Abstract 371.
doi: 10.1158/1538-7445.am2015-371

Sewald, K.
Translational models for acute respiratory injury and inflammation using precision-cut lung slices.
In: Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 388 (2015), Suppl. 1, S84-S85, Abstract 340.
doi: 10.1007/s00210-015-1087-4

Sewald, K.; Mueller, M.; Buschmann, J.; Hansen, T.; Lewin, G.
Development of hematological and immunological characteristics in neonatal rats.
In: Reproductive Toxicology 56 (2015), S. 109-17.
doi: 10.1016/j.reprotox.2015.05.019

Shaw, D. E.; Sousa, A. R.; Fowler, S. J.; Fleming, L. J.; Roberts, G.; Corfield, J.; Pandis, I.; Bansal, A. T.; Bel, E. H.; Auffray, C.; Compton, C. H.; Bisgaard, H.; Bucchioni, E.; Caruso, M.; Chanez, P.; Dahlen, B.; Dahlen, S. E.; Dyson, K.; Frey, U.; Geiser, T.; Gerhardtsson de Verdier, M.; Gibeon, D.; Guo, Y. K.; Hashimoto, S.; Hedlin, G.; Jeyasingham, E.; Hekking, P. P.; Higenbottam, T.; Horvath, I.; Knox, A. J.; Krug, N.; Erpenbeck, V. J.; Larsson, L. X.; Lazarinis, N.; Matthews, J. G.; Middelvel, R.; Montuschi, P.; Musial, J.; Myles, D.; Pahus, L.; Sandstrom, T.; Seibold, W.; Singer, F.; Strandberg, K.; Vestbo, J.; Vissing, N.; von Garnier, C.; Adcock, I. M.; Wagers, S.; Rowe, A.; Howarth, P.; Wagener, A. H.; Djukanovic, R.; Sterk, P. J.; Chung, K. F.; U-BIOPRED Study Group
Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort.
In: European Respiratory Journal 46 (2015), Nr. 5, S. 1308-21.
doi: 10.1183/13993003.00779-2015

Solecki, R.; Rauch, M.; Gall, A.; Buschmann, J.; Clark, R.; Fuchs, A.; Kan, H.; Heinrich, V.; Kellner, R.; Knudsen, T. B.; Li, W.; Makris, S. L.; Ooshima, Y.; Paumgarten, F.; Piersma, A. H.; Schonfelder, G.; Oelgeschlaeger, M.; Schaefer, C.; Shiota, K.; Ulbrich, B.; Ding, X.; Chahoud, I.
Continuing harmonization of terminology and innovations for methodologies in developmental toxicology: Report of the 8th Berlin Workshop on Developmental Toxicity, 14-16 May 2014.
In: Reproductive Toxicology 57 (2015), S. 140-6.
doi: 10.1016/j.reprotox.2015.06.046

Steger-Hartmann, T.; Pognan, F.; Sanz, F.; Briggs, K.; Escher, S.; Kleinoeder, T.; Schwab, C.; Wichard, J.; Yang, C.
Comparative data-mining across multiple toxicity databases harmonized by eTOX ontology to test hypotheses.
In: The Toxicologist 54 (2015), Nr. 1, S. 478, Abstract PS 2226.

Stöber, R.; Steger-Hartmann, T.; Myatt, G. J.; Richarz, A.; Hengstler, J.; Escher, S.
The use of AOPs in risk assessment: development of biomarker based on a read-across use case on VPA analogues in the Detective project.
In: Toxicology Letters 238 (2015), Nr. 2, S56-S57.
doi: 10.1016/j.toxlet.2015.08.206

Sullivan, K.; Cochrane, S.; Enoch, S. J.; Ezendam, J.; Patlewicz, G.; Roggen, E. L.; Sewald, K.
Constructing an adverse outcome pathway for sensitization of the respiratory tract: network thinking meets regulatory utility.
In: The Toxicologist 54 (2015), Nr. 1, S. 142, Abstract PS 666.

Toncheva, A. A.; Potaczek, D. P.; Schedel, M.; Gersting, S. W.; Michel, S.; Kraljic, N.; Gaertner, V. D.; Klingbeil, J. M.; Illig, T.; Franke, A.; Winkler, C.; Hohlfeld, J. M.; Vogelberg, C.; von Berg, A.; Bufer, A.; Heinzmann, A.; Laub, O.; Rietschel, E.; Simma, B.; Genuneit, J.; Muntau, A. C.; Kabesch, M.
Childhood asthma is associated with mutations and gene expression differences of ORMDL genes that can interact.
In: Allergy 70 (2015), Nr. 10, S. 1288-99.
doi: 10.1111/all.12652

Tsai, P. P.; Schlichtig, A.; Ziegler, E.; Ernst, H.; Haberstroh, J.; Stelzer, H. D.; Hackbarth, H.
Effects of different blood collection methods on indicators of welfare in mice.
In: Laboratory Animals (NY) 44 (2015), Nr. 8, S. 301-10.
doi: 10.1038/labani.738

van der Burg, B.; Pieterse, B.; Buist, H.; Lewin, G.; van der Linden, S. C.; Man, H.; Rorije, E.; Piersma, A. H.; Mangelsdorf, I.; Wolterbeek, A. P.; Kroese, E. D.; van Vugt-Lussenburg, B.
A high throughput screening system for predicting chemically-induced reproductive organ deformities.
In: Reproductive Toxicology 55 (2015), S. 95-103.
doi: 10.1016/j.reprotox.2014.11.011

van der Burg, B.; Wedebye, E. B.; Dietrich, D. R.; Jaworska, J.; Mangelsdorf, I.; Paune, E.; Schwarz, M.; Piersma, A. H.; Kroese, E. D.
The ChemScreen project to design a pragmatic alternative approach to predict reproductive toxicity of chemicals.
In: Reproductive Toxicology 55 (2015), S. 114-23.
doi: 10.1016/j.reprotox.2015.01.008

Walter, D.; Fischer, M.; Pohlmann, G.; Kemkowski, J.; Muynck, C. D.; Dasenbrock, C.
Establishment of a saline lavage model in the isolated perfused rat lung.
In: The Toxicologist 54 (2015), Nr. 1, S. 397, Abstract PS 1851.

Walter, D.; Fischer, M.; Steinberg, P.; Dasenbrock, C.
A saline lavage model in the isolated perfused rat lung.
In: Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 388 (2015), Suppl. 1, S85, Abstract 342.
doi: 10.1007/s00210-015-1087-4

Waschki, B.; Kirsten, A. M.; Holz, O.; Mueller, K. C.; Schaper, M.; Sack, A. L.; Meyer, T.; Rabe, K. F.; Magnussen, H.; Watz, H.
Disease progression and changes in physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
In: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 192 (2015), Nr. 3, S. 295-306.
doi: 10.1164/rccm.201501-0081OC

Werfel, T.; Heratizadeh, A.; Niebuhr, M.; Kapp, A.; Roesner, L. M.; Karch, A.; Erpenbeck, V. J.; Losche, C.; Jung, T.; Krug, N.; Badorrek, P.; Hohlfeld, J. M.
Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber.
In: Journal of Allergy and Clinical Immunology 136 (2015), Nr. 1, S. 96-103.
doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.015

Wibbertmann, A.
Mini-Sterilisator als Alternative.
In: Medizin & Technik (2015), Nr. 03, S. 42-43.

Wink, S.; van de Water, B.; Reif, R.; Hammad, S.; Stöber, R.; Widera, A.; Hengstler, J. G.; Limonciel, A.; Jennings, P.; Escher, S.; Keun, H.; Kleinjans, J.; Kopp-Schneider, A.; Peterson, H.; Ringwald, A.; Rogiers, V.; Sachinidis, A.; Sickmann, A.; Vinken, M.; Spitkovsky, D.; Hescheler, J.
Chapter 4.4: Detection of endpoints and biomarkers for repeated-dose toxicity using in-vitro systems.
In: SEURAT-1 Annual Report. Mechanism-based methods for improved toxicity testing. Band 5. Frankreich – Imprimerie Mouzet (2015), S. 136-165.
ISBN: 978-2-9539634-4-1

Ziemann, C.; Rahmer, H.; Escrig Vidal, A.; Bonvicini, G.; Ibáñez García, M. J.; Monfort Gimeno, E.; Creutzenberg, O.
The SILICOAT project: approaches for an effective quartz surface coating in the traditional ceramics industry to increase workers' safety – toxicological investigations.
In: Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 388 (2015), Suppl. 1, S66, Abstract 263.
doi: 10.1007/s00210-015-1087-4

Promotionen

Hackbarth, Anja

Biologische Wirkungen synthetisch hergestellter Multiwall-Carbon-Nanotubes am Tiermodell und in der Zellkultur.
Tierärztliche Hochschule Hannover, 2015

Janßen, Ole

Niedrig dosierte inhalative Endotoxin-Provokation bei gesunden Probanden als Modell in der klinischen Atemwegsforschung.
Medizinische Hochschule Hannover, 2015

Masterarbeiten

Schröder, Simon

Generierung einer Produktionsplattform zur Herstellung von APIs.
Technische Universität Braunschweig, 2015

Bachelorarbeiten

Kale, Mehmet

Wachstumslimitierende Faktoren für *E. coli* in Schüttelkultur.
Technische Universität Braunschweig, 2015

Knickmeier, Saskia

In-vitro-Untersuchungen zur Wirkung von nanostrukturiertem Carbon Black an Lungenepithelzellen.
Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg, 2015

Geladene Vorträge

Dr. Luma Baydoun

Neue Biopharmazeutika: von der Idee zum Prüfartzneimittel. Etablierung einer aseptischen Abfüllung für Kleinstchargen am ITEM.
Symposium der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Fachgruppe Arzneimittelkontrolle/Pharmazeutische Analytik, Fachgruppentagung 2015
»Maßgeschneiderte Proteine als Arzneimittel«
Braunschweig
11. März 2015

Dr. Annette Bitsch

Biozide.
FARBEUNDLACK-Seminar
Kassel
25. Februar 2015

Understanding biocides and the latest regulation: Pre-congress Tutorial.
European Coatings Congress
Nürnberg
19. April 2015

E-Zigarette: ein Verdampfer mit Fluch und Segen?
Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Würzburg, Lehrstuhl für Toxikologie
Würzburg
14. Juli 2015

Regulation von Bioziden.
DGPT-Kurs Regulatorische Toxikologie, Niedersächsisches Landesgesundheitsamt (NLGA)
Hannover
31. August - 4. September 2015

How to perform toxicological risk assessment.
Mapping-Workshop zu »Fume and Smell Events« (FuSE), Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt (DLR)
Köln
5.-6. November 2015

Prof. Dr. Armin Braun

A toxicological view on therapeutic antibodies.
81. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie, Symposium »Advances in Antibody Therapy«
Kiel
10.-12. März 2015

Integrierte Teststrategien – von der Zelle zum Primaten.
56. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., Symposium »Raus aus der ‚Mausefalle‘ – präklinische pneumologische Forschung der nächsten Generation«
Berlin
18.-21. März 2015

Evaluation of biological mechanisms in lung toxicity using precision-cut lung slice technology.
IVTIP-Frühjahrstagung 2015 – »AOPs in Developmental and Lung Toxicity – an in-vitro route to mechanistic understanding and AOP-based testing«
Kopenhagen (Dänemark)
28.-29. Mai 2015

Modellierung von Asthma im Mausmodell und mögliche Alternativen.
111. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
München
2.-5. September 2015

Dendritic cell-nerve interaction in allergic airway inflammation.
XXIV World Allergy Congress (WAC 2015)
Seoul (Südkorea)
14.-17. Oktober 2015

Precision-cut lung slices for inhalation toxicology.
IVTS 2015
Birmingham (Großbritannien)
10.-11. November 2015

Biologische Effekte von Medizinprodukten auf Gewebe mit In-vitro- und Ex-vivo-Methoden/In-vivo-Tiermodelle.
Anwenderforum »Funktionale Implantate und Implantatoberflächen«
Bremen
2.-3. Dezember 2015

Dr. Jochen Buschmann

From experiments to labeling – the European reproductive toxicology perspective.
RIFM Expert Panel Meeting
Cannes (Frankreich)
15.-16. September 2015

Dr. Otto Creutzenberg

Inhalation toxicology.

1st Joint Symposium on Nanotechnology

Nanomaterials and Nanoparticles: Application, Research and Regulation – Risk Assessment and Risk Communication
Berlin

6. März 2015

Inhalation toxicity testing of nanopowders.

Workshop »Nanosafety and Nanotoxicology« (NanoSaTox)

Hannover

27. Oktober 2015

Dr. Ilona Fleischhauer

Introduction to the principles of GLP.

»Laboratory Animal Course on Primates«, Deutsches Primatenzentrum
Göttingen

25. November 2015

Introduction to GLP and GMP.

Fortbildungsseminar der »Hannover Biomedical Research School« (HBRS)
Hannover

9. Dezember 2015

Principles of quality management – which manifestations exist?

TRAIN Akademie

Hannover

10. Dezember 2015

Anke Friede

Qualitätssicherung in der klinischen Prüfung: Audits.

Fortbildungskurs »Qualifikation zum Prüfarzt/Prüfärztin bzw. Assistenz in klinischen Studien (GCP-Grundkurs)«, Medizinische Hochschule Hannover
Hannover

26. Juni und 11. Dezember 2015

Dr. Stefan Hahn

Environmental Risk Assessment of veterinary hygiene products (PT3).

4. Internationale Fresenius-Konferenz »Environmental Risk Assessment of Biocides«
Köln

21.-22. Oktober 2015

Overview of use of OECD 308 and 309 in different regulations.

Wissenschaftlicher Workshop »Identifying limitations of the OECD water-sediment test (OECD 308) and developing suitable alternatives to assess persistence«, ECETOC/CEFIC LRI

Dübendorf (Schweiz)

6. Oktober 2015

Prof. Dr. Dr. Uwe Heinrich

Staubbedingte Erkrankungen – Prävention durch wirkungsmechanistische Erkenntnisse.

55. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V.

München

18.-20. März 2015

Prof. Dr. Jens Hohlfeld

Allergische Rhinitis – Wirksamkeitsprüfung neuer Medikamente im

Allergenprovokationsraum.

Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

Hannover

14. Januar 2015

Klinische Studien mit luftgetragenen Stoffen.

Kurs »Einführung in die Toxikologie für Chemiker«, Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh)

Hannover

17. Juni 2015

Environmental challenge chamber – efficacy testing and more.

Symposium on Adjuvants in Allergy, Bencard/Allergy Therapeutics
Amsterdam (Niederlande)

2.-4. Juli 2015

Dr. Stefan Kirsch

Combined high-resolution single-cell genome and transcriptome analysis for clinical samples.

7th Annual Next Generation Sequencing Congress & 3rd Annual Single Cell

Analysis Congress & Genome Editing Congress 2015

London (Großbritannien)

12.-13. November 2015

High-resolution analyses of genome and transcriptome of single disseminated tumor cells.

5th Munich Biomarker Conference 2015

München

1.-2. Dezember 2015

Prof. Dr. Christoph Klein

Molecular characterization of single disseminated and circulating tumor cells.

18th International AEK Cancer Congress 2015

Heidelberg

18.-20. März 2015

The dynamics of early systemic cancer: Consequences for the development of adjuvant cancer therapies.

11th International Symposium in Translational Oncology

Barcelona (Spanien)

7.-8. Mai 2015

Early dissemination and metastasis in breast cancer.

6th International Conference on Tumor Microenvironment and Angiogenesis
Monte Verità (Schweiz)

17.-20. Mai 2015

Genetic alterations driving metastatic colony formation are acquired outside the primary tumor in patients with melanoma.

Second Annual DEPAArray User Meeting

Bologna (Italien)

10.-11. November 2015

The dynamics of early cancer progression: consequences for the prevention of metastasis.

7. AuF-Symposium

Dresden

19.-21. November 2015

Prof. Dr. Wolfgang Koch

Light scattering technology and application in ambient air quality monitoring.

Gruppenseminar, China National Environmental Monitoring Center

Peking (China)

5. Februar 2015

Anwendungsbezogene Charakterisierung ultrafeiner Partikel.

TSI-Seminar »Nanoparticle Sizing«, Universität Paderborn

Paderborn

29. September 2015

Dr. Gustav Könnecker

Erfahrungen aus 10 Jahren REACH – Handlungsempfehlungen für kleine und mittlere Unternehmen.

REACH-Erfahrungsaustausch, Verband der Chemischen Industrie e.V.,

Landesverband Nord

Laatzen

16. September 2015

Stoffregistrierung – Von der Datenlückenanalyse bis zur erfolgreichen REACH-Registrierung.

REACH – eine Herausforderung für die Wehrtechnik. Seminar WW 1.06,

Carl-Cranz-Gesellschaft e.V., Gesellschaft für technisch-wissenschaftliche

Weiterbildung, Fraunhofer-Institut für Chemische Technologie ICT

Pfintztal bei Karlsruhe

29.-30. September 2015

Prof. Dr. Norbert Krug

Allergen-induced asthma responses modified by a GATA-3-specific DNase.

10. Deutscher Allergiekongress »Gemeinsam gegen Allergien – für mehr Toleranz«
Köln

1.-3. Oktober 2015

Exacerbations of obstructive lung disease.

Internationaler Kongress 2015 der »European Respiratory Society« (ERS); Postgraduiertenkurs: PG2 Asthma and COPD. Updates in assessment and treatment.

Amsterdam (Niederlande)

26. September 2015

Dr. Oliver Licht

TRGS 910 – Risikobezogenes Maßnahmenkonzept für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen und praktische Beispiele für Exposition-Risiko-Beziehungen.

Symposium »Umgang mit Chemikalien«, Bildungszentrum der Bundeswehr
Mannheim

3.-5. November 2015

Toxikologische Datenanforderungen unter REACH.

REACH – eine Herausforderung für die Wehrtechnik. Seminar WW 1.06,

Carl-Cranz-Gesellschaft e.V., Gesellschaft für technisch-wissenschaftliche

Weiterbildung, Fraunhofer-Institut für Chemische Technologie ICT

Pfintztal bei Karlsruhe

29.-30. September 2015

Stoffbewertung und Risikoabschätzung.

DGPT-Kurs Regulatorische Toxikologie, Niedersächsisches Landesgesundheitsamt (NLGA)

Hannover

31. August - 4. September 2015

Dr. Ute Pägelow

Introduction to GLP and GMP.
Fortbildungsseminar für die »Hannover Biomedical Research School« (HBRS)
Hannover
9. Dezember 2015

Dr. Neophytos Papamichael

Introduction to GLP and GMP.
Fortbildungsseminar für die »Hannover Biomedical Research School« (HBRS)
Hannover
9. Dezember 2015

Dr. Bernhard Polzer

Molecular analysis of single circulating tumor cells: opportunities and challenges for personalized medicine.
FP7 EUROCAN Workshop
Oslo (Norwegen)
18. Mai 2015

Molecular profiling of single circulating tumor cells.
GTCbio Conference »Cancer Markers and Liquid Biopsy«
San Diego, Kalifornien (USA)
11. Juni 2015

Molecular profiling of single circulating tumor cells.
Workshop »Image-based, semi-conductive cell sorting: analysis of CTCs and heterogeneity«
Regensburg
6. Juli 2015

Clinical aspects of CTC single-cell analysis.
1. DCC-Net-Retreat
Düsseldorf
13. August 2015

Dr. Florian Schulz

Toxikologische Wirkmechanismen und Grenzwertableitungen von Metallen.
31. Münchner Gefahrstoff- und Sicherheits-Tage
München
25.-27. November 2015

Dr. Katherina Sewald

Neuro-immune mechanisms in viral lung infections.
LISA summer academy
Hannover
20. August 2015

Use of ex vivo organotypic lung tissue in translational research of respiratory injury and inflammation diseases.
EUSAAT 2015 – 16. Jahreskongress der Europäischen Gesellschaft für Alternativmethoden zu Tierversuchen
Linz (Österreich)
22. September 2015

Dr. Henning Weigt

Principles of quality management – risk management, audits, deviation and change management.
TRAIN Akademie
Hannover
10. Dezember 2015

Dr. Axel Wibbertmann

SteriHealth®: Senkung des Infektionspotenzials durch effiziente Vor-Ort-Sterilisation.
Fraunhofer-Symposium »Netzwert« 2015.
München
27. Januar 2015

Dr. Christina Ziemann

Gentoxikologische Testung und Bewertung von Nanomaterialien – eine Herausforderung.
Treffen der Fraunhofer-Allianz »Nanotechnologie« (FNT)
Aachen
24. November 2015

Mitarbeit in Gremien

Dr. Luma Baydoun

GMP-Gesprächskreis der Niedersächsischen Gewerbeaufsicht

Dr. Annette Bitsch

BfR-Kommission »Lebensmittelzusatzstoffe, Aromastoffe und Verarbeitungshilfsstoffe«

Arbeitskreis »Probabilistische Expositions- und Risikoabschätzung«

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

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

Dr. Katharina Blümlein

DFG-Arbeitsgruppe »Analysen in biologischem Material«

Prof. Dr. Armin Braun

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

Gutachter für internationale Stiftungen (u. a. Boehringer Ingelheim Stiftung)

Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Promotionskommission der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)

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

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

Dr. Jochen Buschmann

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

ECHA-Expertengruppe für Leitlinien zu Informationsanforderungen und Stoff-sicherheitsbeurteilung, Kapitel R.7a, Abschnitt R.7.6 »Reproduktionstoxizität«

Dr. Otto Creutzenberg

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

Prof. Dr. Clemens Dasenbrock

Wissenschaftlicher Beirat für elektromagnetische Felder der schwedischen Strahlenschutzbehörde (SSM)

Herausgebergremium der Zeitschrift »Experimental and Toxicologic Pathology«

Wissenschaftliche Expertengruppe (SEG) der Internationalen Kommission für den Schutz vor nichtionisierender Strahlung (ICNIRP)

Uta Dörfel

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

Dr. Heinrich Ernst

Herausgebergremium der Zeitschrift »Experimental and Toxicologic Pathology«

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

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

Gutachter für die internationale Zeitschrift »Toxicologic Pathology«

Dr. Sylvia Escher

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

Dr. Ilona Fleischhauer

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

Dr. Stefan Hahn

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

Prof. Dr. Dr. Uwe Heinrich

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

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

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

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

Wissenschaftlicher Beirat des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

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

Tierschutzkommission

Mitherausgeber des Handbuchs »Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen«

Prof. Dr. Jens Hohlfeld

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

Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

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

Wissenschaftliches Beratergremium der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA)

Dr. Olaf Holz

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

Taskforce »Exhaled biomarkers in lung disease« der europäischen Gesellschaft für Atemwegserkrankungen ERS

Dr. Heinz-Gerd Hoymann

Arbeitskreis deutscher Sicherheitspharmakologen

Michéla Kaisler

Arbeitsgruppe »Archivierung« der Deutschen Gesellschaft für Gute Forschungspraxis e. V. (DGGF)

Dr. Rupert Kellner

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

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

Prof. Dr. Christoph Klein

Gutachter für die Lichtenberg-Professuren der VolkswagenStiftung

Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Gutachter für zahlreiche internationale Fachzeitschriften im Fachgebiet Onkologie

Prof. Dr. Wolfgang Koch

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

Dr. Gustav Könnecker

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

Integriertes Projekt-Team REACH, Bundesamt für Ausrüstung, Informationstechnik und Nutzung der Bundeswehr

Prof. Dr. Norbert Krug

Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

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

Vorstandsmitglied im interdisziplinären Allergiezentrum der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)

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

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

Wissenschaftlicher Beirat des Kompetenznetzes »Asthma und COPD«

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

Dr. Oliver Licht

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

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

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

Beauftragter für Öffentlichkeitsarbeit der Deutschen Gesellschaft für Toxikologie

Dr. Norbert Lütke

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

Fraunhofer-Netzwerk Qualitätsmanagement

Dr. Bernhard Polzer

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

Priv.-Doz. Dr. Susanne Rittinghausen

Herausgebergremium der Zeitschrift »Experimental and Toxicologic Pathology«

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

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

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

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

Gutachterin für die internationale Fachzeitschrift »Toxicologic Pathology«

Dr. Anton Roß

Mitglied des Fachgruppen-Beirats der DECHEMA/GVC-Fachgruppe »Bioprozesstechnik«

Dirk Schaudien, Ph.D.

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

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

»Webinar«-Kommission der Internationalen Vereinigung der Gesellschaften für Toxikologische Pathologie (IFSTP)

Dr. Sven Schuchardt

GBM – Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie e. V.

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

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

Dr. Katherina Sewald

Gutachterin für die internationalen Zeitschriften »Toxicology Letters«, »Toxicology in vitro«, »Nanotoxicology« und »ATOX«

Gutachterin für die Vergabe internationaler Forschungsstipendien

Lenkungsausschuss des Workshops »Respiratory Toxicity«

Lenkungsausschuss des Workshops »Translational Aspects of in vitro and in vivo Models for Inflammatory Diseases«

Dr. Holger Ziehr

VDI-Gremium 6305: Technische Good-Manufacturing-Practice

GMP-Gesprächskreis der Niedersächsischen Gewerbeaufsicht

Zentrum für Pharmaverfahrenstechnik an der Technischen Universität Braunschweig

BioPharma-Translationsinstitut e. V.

Dr. Christina Ziemann

Arbeitskreis Gentoxizität im DIN-Normenausschuss Wasserwesen

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

Arbeitsgruppe »Carcinogenese« der Deutschen Gesellschaft für Toxikologie

Forschungsprojekte

National

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

Projekt: CarbonBlack

Prädiktion humantoxikologischer Wirkung synthetischer Carbon-Black-Nanopartikel

Projekt: InhalT90

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

Projekt: NanoCOLT

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

Projekt: CaNTser

Erforschung des toxischen Potenzials von Carbon-NanoTubes nach Langzeitinhalation

BMBF-Programm »Ersatz und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch«
ExlTox – Explain Inhalation Toxicity. Entwicklung einer integrierten Prüfstrategie zur Vorhersage der Toxizität nach wiederholter inhalativer Exposition: ein Machbarkeitsnachweis

Bundesamt für Strahlenschutz

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

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA)

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

Histopathologische Untersuchung von Proben aus einer Langzeitinhalationsstudie. Forschungsvorhaben F 2325

Methodik zur Identifizierung von granulären biobeständigen Stäuben an Arbeitsplätzen. Forschungsvorhaben F 2336

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

Vergleichende Recherche zu Messmethoden für die Quantifizierung der Schutzwirkung von persönlicher Schutzausrüstung gegen dermale Belastungen. Recherche 517753

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)

Wissenschaftliche Fortentwicklung des DevTox-Projekts und Übersetzung ins Chinesische

Bundesministerium für Wirtschaft und Energie

Zentrales Innovationsprogramm Mittelstand (ZIM), Teilprojekt »Lebensdauerprüfung aktiver Implantate« im Projekt »Flexible Individualized Active Medical Implants – 3D Printing of Silicone Rubber Connectors and Electrodes (FINAMI)«

Chemie Wirtschaftsförderungs-GmbH

Zusammenstellung von Informationen zur Verfeinerung des Emissionsszenarios Umwelt für Metallbearbeitungsflüssigkeiten (PT13) unter der EU-Biozidverordnung

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Experimentelle Exposition gegenüber Luftschadstoffen und sympathische Nervenaktivitäten beim Menschen

Surfactantdysfunktion, alveoläre Kollapsneigung und deren Rollen für die Entwicklung der Lungenfibrose in zwei Tiermodellen der Ratte

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

Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV)

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

Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)

Allergie und Asthma

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

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

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

Gesellschaft für Reaktor- und Anlagensicherheit

Untersuchungen zur lungengängigen Freisetzung aerosolgetragener Radioaktivität in Folge einer Sprengstoffeinwirkung bei der Beförderung von Kernbrennstoffen – Erfassung und Quantifizierung der freigesetzten lungengängigen Aerosole

Untersuchungen und Bewertung des Barriereversagens sowie der Freisetzung infolge einer Einwirkung mit projektilbildenden Ladungen – Bestimmung der Freisetzung lungengängiger Partikel

Umweltbundesamt

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

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

Toxikologische Basisdaten für die Ableitung von EU-LCI-Werten für 5 Stoffe aus Bauprodukten. FuE-Vorhaben 3715 61 288 0

Zeitextrapolation der Wirkung lokal reizender Stoffe nach inhalativer Aufnahme. FuE-Vorhaben 40191

Integrierte Bewertung von Quecksilber anhand der Erhebungen der Umweltprobenbank des Bundes (UPB). Projektnummer 32 842

Human-Biomonitoring von »neuen« Schadstoffen – »Stoffdossier für Lysmeral – Ableitung toxikologischer Beurteilungswerte für das Human-Biomonitoring«. Projektnummer 58 759

Human-Biomonitoring von »neuen« Schadstoffen – »Stoffdossier für 2,6-Di-tert-butyl-p-kresol – Ableitung toxikologischer Beurteilungswerte für das Human-Biomonitoring«. Projektnummer 59 000

International

CEFIC-LRI-Projekt: ECO18

Identifying limitations of the OECD water-sediment test (OECD 308) and developing suitable alternatives to assess persistence

CEFIC-LRI-Projekt: N5-FRAU

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

EASA-Projekt: (CAQ) Preliminary Cabin Air Quality Measurement Campaign

EFSA-Projekt: Testing a procedure for the identification of emerging chemical risks in the food chain

ESIG (European Solvents Industry Group)

Verifying the effectiveness of solvent risk management measures

EU-Programm FP7: Primomed

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

EU-Projekt: ACTICOSPACK

Development of antimicrobial packaging materials for cosmetic products

EU-Projekt: ARIMMORA

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

EU-Projekt: CELL-PID

Advanced cell-based therapies for the treatment of primary immunodeficiency

EU-Projekt: Detective (Forschungsinitiative SEURAT-1)

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

EU-Projekt: Innovative Medicines Initiative (IMI) – eTOX

Integrating bioinformatics and chemoinformatics approaches for the development of expert systems allowing the in silico prediction of toxicities

EU-Projekt: Innovative Medicines Initiative (IMI) – iABC

Inhaled antibiotics in bronchiectasis and cystic fibrosis
WP2B Pre-clinical Inhalation Toxicology and DMPK

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

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

WP3 Cross-sectional and longitudinal cohort

WP4 Bronchoscopy studies

WP5 Clinical models

WP6 Pre-clinical laboratory models

- EU-Projekt: PHOENIX**
Synergic combination of high-performance flame retardant nanolayered hybrid particles as real alternative to halogen-based flame retardant additives
- EU-Projekt: PLATOX**
In-vitro and in-vivo investigations to generate validated toxicity data of graphene nanoplatelets vs. a carbon black reference
- EU-Projekt: PneumoNP**
Nanotherapeutics to treat antibiotic-resistant Gram-negative respiratory infections
- EU-Projekt: SILICOAT**
Industrial implementation of processes to render RCS safer in manufacturing processes
- EU-Projekt: SILIFE**
Production of quartz powders with reduced crystalline silica toxicity

Kooperationen

National

- Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- BioMedVet Research GmbH, Walsrode
- Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
- Bundesamt für Strahlenschutz (BfS), Salzgitter
- Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), Berlin und Dortmund
- Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Berlin
- Charité, Berlin
- Charité Research Organisation, Berlin
- Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
- Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg (DKFZ)
- Deutsches Primatenzentrum GmbH, Göttingen
- Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)
- Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)
- Eberhard Karls Universität Tübingen
- ECT Oekotoxikologie GmbH, Flörsheim a. M.
- Europäische Agentur für Flugsicherheit (EASA), Köln
- FOBIG, Forschungs- u. Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH, Freiburg
- Forschungsgesellschaft für Arbeitsphysiologie und Arbeitsschutz e.V. (IFADO), Dortmund
- Forschungszentrum Borstel
- Fraunhofer ICT-IMM, Mainz
- Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB, Stuttgart und Würzburg
- Freie Universität Berlin
- Friedrich-Schiller-Universität Jena
- GEMoaB Monoclonals GmbH, Dresden
- GeneXplain GmbH, Wolfenbüttel
- Gesellschaft für Anlagen- und Reaktorsicherheit, Köln
- Hannover Clinical Trial Center (HCTC), Hannover
- Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Dresden
- Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig

- Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung GmbH – UFZ, Leipzig
- Helmholtz-Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt
- IDT Biologika GmbH, Dessau-Rosslau
- Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA), Sankt Augustin
- Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA), Bochum
- Justus-Liebig-Universität Gießen
- Karlsruher Institut für Technologie Campus Süd, Engler-Bunte-Institut, Karlsruhe
- Klinikum Augsburg
- Leibniz Institut DSMZ – Deutsche Sammlung für Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig
- Leibniz Institut für Analytische Wissenschaften (ISAS), Dortmund
- Leibniz Universität Hannover
- Ludwig-Maximilians-Universität München
- LungenClinic Grosshansdorf GmbH
- Medizinische Hochschule Hannover
- Molecular Networks GmbH, Erlangen
- Philipps-Universität Marburg
- PMS Professional Management Support, Hamburg
- QuoData, Gesellschaft für Qualitätsmanagement und Statistik mbH, Dresden
- Robert Bosch GmbH – Packaging Technology, Crailsheim
- Roche Diagnostics GmbH, Mannheim und Penzberg
- RWTH Aachen
- Sirion Biotech GmbH, Martinsried
- Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
- Technische Universität Braunschweig
- Technische Universität Clausthal
- Technische Universität Dresden
- Technische Universität München
- Translationsallianz in Niedersachsen TRAIN, Hannover
- TWINCORE, Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung, Hannover
- Umweltbundesamt, Berlin und Dessau
- Universität Leipzig
- Universität Regensburg
- Universität Ulm
- Universität zu Köln
- Universität zu Lübeck
- Universitätsklinik Carl Gustav Carus, Dresden
- Universitätsklinik Essen
- Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- Universitätsklinikum Heidelberg
- Universitätsmedizin Göttingen
- Universitätsmedizin Mainz

Vakzine Projekt Management GmbH, Hannover
 Vetter Pharma International GmbH, Ravensburg
 Zentrum für Allergie- und Umweltmedizin (ZAUM), München

International

Adenium Biotech, Kopenhagen (Dänemark)
 ARTTIC, Paris (Frankreich)
 AstraZeneca (Schweden)
 Babeş-Bolyai-Universität Cluj, Cluj-Napoca (Rumänien)
 Biomedical Primate Research Center, Rijswijk (Niederlande)
 BIOTOX S.R.L., Cluj (Rumänien)
 CeMM – Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, Wien (Österreich)
 Centro Ceramico – Bologna, Bologna (Italien)
 Cosmetics Europe, Brüssel (Belgien)
 École européenne de chimie, polymères et matériaux (ECPM), Straßburg (Frankreich)
 Eidgenössische Anstalt für Wasserversorgung, Abwasserreinigung und Gewässerschutz (EAWAG), Dübendorf (Schweiz)
 Erasmus Medical Centre, Rotterdam (Niederlande)
 Española de Nuevos Tratamientos S. A., Alicante (Spanien)
 Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA), Parma (Italien)
 Fraunhofer USA – Center for Molecular Biotechnology, Newark, Delaware (USA)
 Freie Universität Brüssel (VUB), Brüssel (Belgien)
 Fundación CIDETEC (CID), San Sebastián (Spanien)
 Gemeinsame Forschungsstelle, Referenzlabor der Europäischen Union für alternative Methoden zu Tierversuchen (EURL-ECVAM), Ispra (Italien)
 GEPACK – Empresa Transformadora de Plásticos, S. A., Aveiras de Cima (Portugal)
 GlaxoSmithKline Research and Development Ltd., Brentford (Großbritannien)
 HANSABIOMED Ltd., Tallinn (Estland)
 IARC der Weltgesundheitsorganisation, Lyon (Frankreich)
 IBMCC (Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer), Salamanca (Spanien)
 Imperial College of Science, Technology and Medicine, London (Großbritannien)
 INDUPLAST S.P.A., Bolgare (Italien)
 Ingeniatics, Sevilla (Spanien)
 Institute of Occupational Medicine (IOM), Edinburgh (Großbritannien)
 Instituto de Tecnología Cerámica, Castellón (Spanien)
 IT'IS Foundation for Research on Information Technologies in Society, Zürich (Schweiz)
 ITENE Instituto Tecnológico del Embalaje, Transporte y Logística, Paterna/Valencia (Spanien)
 Janssen Labs (a Johnson&Johnson company), La Jolla – San Diego (USA)
 Katholische Universität Löwen (UCL), Löwen (Belgien)
 Kazaner Föderale Universität, Kazan (Russland)
 King Mongkut's University of Technology Thonburi (KMUTT), Bangkok (Thailand)

Laboratorios Almirall S. A., Barcelona (Spanien)
 LAMEPLAST S.P.A., Novi di Modena (Italien)
 Lhasa Ltd., Leeds (Großbritannien)
 Life Sciences Queensland, Brisbane (Australien)
 Liverpool John Moores University, Liverpool (Großbritannien)
 McMaster University Medical Centre, Hamilton, Ontario (Kanada)
 Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck (Österreich)
 National Institute of Occupational Health, Oslo (Norwegen)
 NC State University, Raleigh, North Carolina (USA)
 Novartis (Schweiz)
 OECD QSAR Expert Group (Frankreich)
 PathoFinder, Maastricht (Niederlande)
 Procter and Gamble (Großbritannien)
 Quretec OÜ, Tartu (Estland)
 RIVM National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven (Niederlande)
 Rochem Group AG, Zug (Schweiz)
 SetLance, Siena (Italien)
 TNO Quality of Life, Zeist (Niederlande)
 UCB Pharma S. A., Brüssel (Belgien)
 Umaps Communication, Paris (Frankreich)
 Unilever (Großbritannien)
 Universidad Autónoma de Madrid, Madrid (Spanien)
 Universität Alberta, Alberta (Kanada)
 Universität Amsterdam, Amsterdam (Niederlande)
 Universität Aveiro, Aveiro (Portugal)
 Universität Basel, Basel (Schweiz)
 Universität Bern, Bern (Schweiz)
 Universität Groningen, Groningen (Niederlande)
 Universität Leiden, Leiden (Niederlande)
 Universität Maastricht, Maastricht (Niederlande)
 Universität Ostfinland, Kuopio (Finnland)
 Universität Pompeu Fabra, Barcelona (Spanien)
 Universität Southampton, Southampton (Großbritannien)
 Universität Utrecht, Utrecht (Niederlande)
 Universität Virginia, Charlottesville, Virginia (USA)
 University College Cork, Cork (Irland)
 US Environmental Protection Agency (EPA), Chapel Hill, North Carolina (USA)
 Weizmann Institute of Science, Rehovot (Israel)
 Weltgesundheitsorganisation (WHO), Genf (Schweiz)

Preise

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Fraunhofer ITEM wurden im Jahr 2015 bei den folgenden Gelegenheiten mit Preisen für ihre Arbeiten ausgezeichnet:

Prof. Dr. Antje Prasse

Preis: ERS Research Award on Idiopathic Pulmonary Fibrosis 2015
Auszeichnung für herausragende, umfangreiche Forschung auf dem Gebiet der idiopathischen Lungenfibrose.

Verliehen am 27. September 2015 auf der Jahrestagung 2015 der Europäischen Gesellschaft für Atemwegserkrankungen (ERS) in Amsterdam (Niederlande).

Sharon Melissa Jiménez Delgado

Preis: Posterpreis für Nachwuchswissenschaftler in der »Junior Member and Affiliates (JMA) Poster Session«
Auszeichnung für das Poster mit dem Titel »Passively sensitized human organotypic tissue as asthma model to study mast cell-nerve interaction«.
Verliehen im Juni 2015 auf der Jahrestagung der Europäischen Akademie für Allergie und Klinische Immunologie (EAACI) in Barcelona (Spanien).

Messen, Kongresse und Seminare

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

26.-27. Januar 2015

DZL-Jahrestreffen

Hamburg

5.-6. Februar 2015

14. Fraunhofer-Seminar »Models of Lung Disease«

Hannover

20.-24. Februar 2015

AAAAI 2014

Jahrestagung der Amerikanischen Akademie für Allergie, Asthma und Immunologie
Houston, Texas (USA)

4.-6. März 2015

28. Tagung der Gesellschaft für Umwelt-Mutationsforschung e.V. (GUM)

Düsseldorf

9.-11. März 2015

BIO-Europe Spring

Paris (Frankreich)

10.-12. März 2015

DGPT-Jahrestagung

81. Kongress der deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie
Kiel

11.-12. März 2015

Forum Life Science 2015

Garching

18.-21. März 2015

DGP-Kongress

56. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)
Berlin

22.-26. März 2015

SOT 2015

54. Jahrestagung der »Society of Toxicology«; mit Fraunhofer ITEM Ausstellerseminar zum Thema »Alternative methods in inhalation toxicology«
San Diego, Kalifornien (USA)

14.-16. April 2015

in-cosmetics 2015

Barcelona (Spanien)

19.-21. April 2015

European Coatings Congress

Nürnberg

25.-30. April 2015

IOHA 2015

10. internationaler wissenschaftlicher Kongress der internationalen Gesellschaft für Arbeitshygiene
London (Großbritannien)

3.-7. Mai 2015

SETAC Europe 2015

25. europäische Jahrestagung der Gesellschaft für Umwelttoxikologie und -chemie
Barcelona (Spanien)

15.-20. Mai 2015

ATS 2015

Internationale Tagung der »American Thoracic Society«
Denver, Colorado (USA)

28.-29. Mai 2015

IVTIP-Frühjahrestagung

Internationaler Kongress der »In Vitro Testing Industrial Platform« (IVTIP)
Kopenhagen (Dänemark)

30. Mai - 3. Juni 2015

20. ISAM-Kongress

Kongress der Internationalen Gesellschaft für Aerosole in der Medizin
München

6.-10. Juni 2015

EAACI 2015

Jahrestagung der Europäischen Akademie für Allergie und Klinische Immunologie
Barcelona (Spanien)

15.-18. Juni 2015

BIO International Convention 2015

Philadelphia, Pennsylvania (USA)

16.-19. Juni 2015

Cosmetics Europe Week 2015

Brüssel (Belgien)

29. Juni - 1. Juli 2015

42. Jahrestagung der »Japanese Society of Toxicology«

Kanazawa-City (Japan)

13.-16. September 2015

EUROTOX 2015

51. Jahrestagung der europäischen Gesellschaften für Toxikologie
Porto (Portugal)

20.-23. September 2015

EUSAT 2015

16. Jahreskongress der Europäischen Gesellschaft für Alternativmethoden zu Tierversuchen
Linz (Österreich)

26.-30. September 2015

ERS-Kongress 2015

25. internationaler Kongress der »European Respiratory Society«
Amsterdam (Niederlande)

6.-8. Oktober 2015

BIOTECHNICA 2015

Hannover

7.-9. Oktober 2015

AusBiotech 2015 – Australiens Life-Sciences-Konferenz

Melbourne (Australien)

21.-23. Oktober 2015

7. Kongress des »European Mast cell and Basophil Research Network« (EMBRN)

Marseille (Frankreich)

2.-4. November 2015

BIO-Europe 2015

München

17.-19. November 2015

PCT 2015

Internationale Partnering-Messe »Partnerships in Clinical Trials«
Hamburg

2.-3. Dezember 2015

Anwenderforum »Funktionale Implantate und Implantatoberflächen«

Bremen

4. Dezember 2015

Symposium der Forschungsinitiative SEURAT-1

Brüssel (Belgien)

IMPRESSUM

Koordination und redaktionelle Bearbeitung
Dr. Cathrin Nastevska

Übersetzung
Karin Schlemminger

Bildmaterial
Nico Herzog – S. 8 (links)
Dr. Norbert Lütke – S. 25
Rainer Meier/BFF, Nathalie Meier – S. 6, 7, 36, 39
MEV-Verlag – S. 59 (ganz links)
Ralf Mohr – Titelblatt, Portraitaufnahmen und S. 8 (rechts), 12, 19, 33, 43, 50, 55
Robert Bosch GmbH – S. 37
Felix Schmitt – S. 16, 17, 18
Priv.-Doz. Dr. Jens Vogel-Claussen – S. 45
Alle übrigen Bilder und Abbildungen: © Fraunhofer ITEM,
Fraunhofer-Gesellschaft.

Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck nur mit Genehmigung des Fraunhofer ITEM.
© Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM,
Hannover 2016



KONTAKT

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



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

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

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

Weitere Informationen: www.item.fraunhofer.de

