



Fraunhofer

IME

FRAUNHOFER-INSTITUT FÜR MOLEKULARBIOLOGIE UND ANGEWANDTE OEKOLOGIE



**JAHRESBERICHT
ANNUAL REPORT
2011/2012**

FRAUNHOFER IME

**JAHRESBERICHT
ANNUAL REPORT
2011/2012**

WILLKOMMEN

WELCOME

Das Jahr 2011 stand für das Fraunhofer IME im Zeichen weiterer Expansionen. Der Betriebshaushalt stieg um 7,7 %. Bei einem Rho-Gesamt von 78 % und einem Rho-Wirtschaft von 24,2 % konnte der Gesamthaushalt um 18,2 % gesteigert und erneut ein stark positiver Abschluss erlangt werden.

Mit Hilfe der LOEWE-Förderung des Landes Hessen wurde die Fraunhofer-Projektgruppe für Translationale Medizin und Pharmakologie (TMP) in Frankfurt bewilligt. Sie bündelt die Forschung verschiedener, an der Goethe-Universität bereits etablierter Arbeitsgruppen mit dem Ziel, prädiktive pharmakologische Modelle zu entwickeln (S. 92).

Am IME in Aachen konnte die durch die Fraunhofer-Zukunftstiftung geförderte Projektgruppe Biological Operating Systems (B-OS) unter Leitung von Dr. S. Breun und Dr. J. Baumann ihre Arbeit aufnehmen (S. 104). Sie wird die mannigfaltigen Wechselwirkungen, die zwischen viralen Pathogenen und ihren Wirtsorganismen bestehen, untersuchen und Therapien gegen virale Erkrankungen entwickeln. Zudem schauen wir auf den erfolgreichen Abschluss des vom IME koordinierten EU-Projekts Pharma-Planta zurück (S. 80). Auf Grund eines ERC Advanced Grants, den Prof. Dr. R. Fischer und Prof. Dr. J. Ma (St. Georges Hospital Medical School, London) von der EU erhalten haben, können nun klinische Studien der Phase IIa durchgeführt werden. Für die Entwicklung einer Produktionsplattform für pflanzenbasierte Arzneimittel wurden die drei IME-Mitarbeiter Prof. Dr. S. Schillberg, Dr. T. Rademacher sowie Dr. J. Drossard mit dem Fraunhofer-Preis „Technik für den Menschen“ ausgezeichnet (S. 106). Die IME-Arbeitsgruppe von Prof. Dr. D. Prüfer an der WWU Münster konnte weitere Fortschritte im Bereich der pflanzenbasierten Polymere erzielen. Die Arbeiten von Prof. Prüfer zum Thema Latex wurden von der britischen Society of Chemical Engineers mit der Hanson Medaille ausgezeichnet. Die mittlerweile mehr als 20 Mitarbeiter zählende Projektgruppe Bio-Ressourcen in Gießen konnte den zur Bearbeitung der Projekte dringend benötigten neuen Labortrakt beziehen. Das Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology (CMB) in Delaware hat 2011 seine Arbeiten erfolgreich fortgeführt und zwei Impfstoffkandidaten in die klinische Prüfung der Phase II gebracht. Außerdem wurde die Grundfinanzierung des CMB

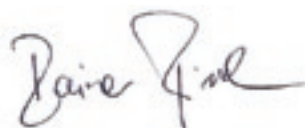
für die nächsten sechs Jahre gesichert (S. 100).

Das CSB (Center for Systems Biotechnology) in Chile konnte Anfang 2011 mit unseren chilenischen Projektpartnern die Arbeit aufnehmen und bereits 46 Mitarbeiter einstellen. Die dort und im Rahmen einer Spiegelgruppe auch teilweise in Deutschland verfolgten Projekte konzentrieren sich auf Forschungsvorhaben in den Gebieten Aquakultur, erneuerbare Bioressourcen, intelligente Polymere und Biocomputing (S. 96).

Während in den vergangenen Jahren im Bereich Angewandte Oekologie vor allem die Aufträge aus der Industrie stark zugenommen hatten, war 2011 das Jahr mit dem bisher größten Volumen an Projekten für die öffentliche Hand. So stand das Jahr vor allem im Zeichen der Richtlinienentwicklung und der Erarbeitung und Etablierung neuer Methoden. Neben der ökotoxikologischen Testung von Nanopartikeln und der Metabolismusforschung in Fischen betraf dies vor allem die Implementierung von lösungsmittelfreien Dosiermethoden für Durchflussstudien mit hoch lipophilen Substanzen, Beiträge zur Modifikation der Bioakkumulationsrichtlinie OECD TG 305 (S. 76) sowie die Richtlinienentwicklung für den Abbau von Tierarzneimitteln in Gülle (S. 58). So konnten wir unser Portfolio für Industriestudien deutlich vergrößern. Daneben arbeiten wir fortlaufend an der Entwicklung von Ersatzmethoden für Wirbeltierversuche. Der Ausbau der Versuchsanlagen für Metabolismusstudien an Nutztieren schreitet voran. Bei den Industrieaufträgen wurde der größte Umsatz mit der umweltchemischen und ökotoxikologischen Prüfung von Tierarzneimitteln erzielt.

Wir danken allen Geschäftspartnern für die vertrauensvolle Zusammenarbeit sowie unseren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern für ihren unermüdlischen und motivierten Einsatz und freuen uns mit ihnen auf die vor uns liegenden Aufgaben.

Aachen und Schmallenberg, März 2012



Prof. Dr. Rainer Fischer



Dr. Christoph Schäfers



The Fraunhofer IME enjoyed another year of expansion in 2011, with a 7.7% increase in the operating budget and an 18.2% increase in the general budget based on a total Rho of 78% and on a Rho from industrial projects of 24.2%.

The financial outlook for the institute is once again strongly positive.

A new Fraunhofer project group for Translational Medicine and Pharmacology (TMP) was established in Frankfurt with financial support from the LOEWE initiative provided by the state of Hesse. This brings together various research initiatives from working groups already established at Goethe University aiming to develop predictive pharmacological models (p. 92).

Another new Fraunhofer project group for Biological Operating System (B-OS) was established at the IME in Aachen and is led by Dr. S. Breun and Dr. J. Baumann as part of a project funded by the Fraunhofer Future Foundation (p. 104). This group will investigate the multiple interactions that exist between viral pathogens and their hosts, resulting in the development of advanced therapies against viral diseases. The IME in Aachen celebrated the successful completion of the EU project Pharma-Planta, which involved Europe's first phase I clinical trial of a plant-derived antibody (p. 80). Prof. Dr. R. Fischer and Prof. J. Ma (St. George's Hospital Medical School, London) will now work towards phase IIa clinical trials in the context of an ERC Advanced Grant. Keeping with the theme of plant-based medicines, three IME employees (Prof. Dr. S. Schillberg, Dr. T. Rademacher and Dr. J. Drossard) were awarded the Fraunhofer prize "Technik für den Menschen" for their activities (p. 106).

The IME research group led by Prof. Dr. D. Prüfer at the University of Münster made further progress in the field of plant-based polymers and received the Hanson Medal from the British Society of Chemical Engineers to recognize their work on latex.

The new Bioresources project group in Gießen already has more than 20 personnel and is expanding rapidly to fulfill current and future projects.

The Fraunhofer CMB also enjoyed a successful year, transferring two vaccine candidates into phase II clinical trials.

In addition, basic funding for the CMB was extended for another six years (p. 100).

The Fraunhofer Center for Systems Biotechnology (CSB) in Chile commenced work along with its Chilean partners, and hired 46 employees. The research is carried out in Chile and in part by a mirror group in Germany, focusing on aquaculture, renewable bioresources, intelligent polymers and biocomputing (p. 96).

The Applied Ecology Division has attracted many industrial projects in recent years, but 2011 brought so far the largest volume of projects from public authorities. The research focused mainly on the development of guidelines as well as the elaboration and implementation of novel methods. We also extended our work on the ecotoxicological testing of nanoparticles and research into fish metabolism by focusing on the implementation of solvent-free dosing methods for flow-through studies with highly lipophilic substances, modification of the bioaccumulation guideline OECD TG 305 (p. 76), and the development of a guideline for the degradation of veterinary pharmaceuticals in liquid manure (p. 58). We were thus able to extend our portfolio for industrial clients considerably. We have also continued to develop methods to replace studies with vertebrates, and the expansion of the test facilities for metabolism studies with productive livestock is in progress. The greatest portion of our industrial projects involved the chemical environmental and ecotoxicological tests of veterinary medicinal products.

We would like to thank our business partners for their loyalty and cooperation throughout 2011 as well as our highly motivated and dedicated personnel for their tireless work. We look forward to the challenges of the forthcoming year.

Aachen and Schmallenberg, March 2012

Prof. Dr. Rainer Fischer

Dr. Christoph Schäfers

INHALT

▪ Vorwort	2	▪ PFC-Transfer in Pflanzen – Beitrag zum EU-Projekt PERFOOD	66
DAS INSTITUT IM PROFIL		▪ Angereicherte Versuchsdiäten für Fischmetabolismusstudien	68
▪ Geschäftsfelder	6	▪ Priorisierung von Biozid-Wirkstoffen für ein Umweltmonitoring	70
▪ Organisation	16	▪ Transformation und Lösungsverhalten – Testsystem und Speziationsanalyse	72
▪ Kuratorium	18	▪ Wirkung von Nanosilber auf frühe Lebensstadien von Fischen	74
FORSCHUNGS- UND DIENSTLEISTUNGSANGEBOT	20	▪ Biomagnifikationsstudien nach OECD-Richtlinie 305	76
DAS INSTITUT IN ZAHLEN	34	▪ Aquatische Makrophytentests unter der neuen Pflanzenschutzmittelregulation	78
FORSCHUNGSARBEITEN UND ANWENDUNGEN 2011	36		
Molekularbiologie		SONDERBEITRÄGE	
▪ Prädiktive Marker für Entzündungsverläufe	38	▪ Erfolgreicher Abschluss des Pharma-Planta-Projekts in einer klinischen Studie der Phase 1	80
▪ Artificielle Forisome: Eine neue Generation kontraktiver Biomaterialien	40	▪ Das Malariaprojekt der Fraunhofer-Zukunftsstiftung ...	86
▪ Testsystem zum Vergleich von Expressionskonstrukten in Tabak	42	▪ Die Fraunhofer-Projektgruppe Translationale Medizin & Pharmakologie (TMP)	92
▪ Pflanzliche Produktion humaner Antikörper in 200-L-Einwegbioreaktoren	44	▪ FCR – Center for Systems Biotechnology: Geschäftsfelder	96
▪ Ausbau einer Kernkompetenz: Antikörperproduktion in Pflanzen	46		
▪ Filtrationsoptimierung von Pflanzenextrakten bei der Biopharmakaherstellung	48	NAMEN, DATEN, EREIGNISSE	
▪ Transmissionsblockierende Vakzine gegen Malaria	50	▪ Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology CMB ..	100
▪ Antiinfektiva aus dem Asiatischen Marienkäfer	52	▪ Gründung der Projektgruppe Biological Operating Systems	104
▪ Erschließung des biotechnologischen Potentials von Insektensymbionten	54	▪ Auszeichnung für IME-Wissenschaftler	106
▪ Syngas – Ein Plattform-Fermentations-Substrat	56	▪ 1. Workshop Modernes Food Chain Management	108
		▪ Fortbildungsveranstaltungen für Behörden und Wirtschaft	108
Angewandte Oekologie		NETZWERKE UND KOOPERATIONEN IN WISSENSCHAFT UND INDUSTRIE	110
▪ Bestimmung der mikrobiellen Aktivität in Gülle – Entwicklung einer Testmethode	58	VERÖFFENTLICHUNGEN UND PRÄSENTATIONEN	128
▪ Extraktionsverfahren zur Erfassung des bioverfügbaren Anteils von Mineralöl	60	Impressum	148
▪ Homogenität von Probenahmeflächen	62		
▪ Die Gewinnung von Higher tier-Daten aus Lysimeterstudien mit <i>inversePELMO</i>	64		

CONTENTS

▪ Preface	3
-----------------	---

FRAUNHOFER IME PROFILE

▪ Business areas	7
▪ Organization	16
▪ Advisory Board	19

RESEARCH, DEVELOPMENT AND SERVICES 21

INSTITUTE DATA, 2011 35

RESEARCH ACTIVITIES AND APPLICATIONS 2011 36

Molecular Biology

▪ Predictive markers for chronic inflammation	39
▪ Artificial forisomes: a new generation of contractile biomaterials	41
▪ A screening assay for the analysis of gene expression in tobacco	43
▪ Plant-based production of human antibodies in 200-L single-use bioreactors	45
▪ Extending a core competence: antibody production in plants	47
▪ Optimizing plant extract filtration in biopharmaceutical production processes	49
▪ Malaria transmission-blocking vaccines	51
▪ Antiinfective agents from the Asian lady beetle	53
▪ Exploring the biotechnological potential of insect symbionts	55
▪ Syngas – a platform fermentation substrate	57

Applied Ecology

▪ Determination of microbial activity in liquid manure – a novel approach	59
▪ Suitability of extraction methods to assess the bioavailability of mineral oil	61
▪ Homogeneity of sampling areas	63
▪ Extraction of higher-tier data from lysimeter studies using <i>inversePELMO</i>	65

▪ PFC transfer into plants – contribution to EU-PERFOOD	67
▪ Preparation of fortified experimental diets for fish metabolism studies	69
▪ Prioritisation of biocidal substances for an environmental monitoring	71
▪ Transformation / dissolution testing – test system and speciation analysis	73
▪ Fish early life stage toxicity of nanosilver	75
▪ Biomagnification studies according to OECD Test Guideline 305	77
▪ Aquatic macrophyte tests under the new plant protection regulations	79

FEATURE ARTICLES

▪ The Pharma-Planta project concludes successfully with a phase-I clinical trial	81
▪ The Fraunhofer Future Foundation Malaria Project	87
▪ The Fraunhofer Translational Medicine and Pharmacology Group (TMP)	93
▪ FCR Center for Systems Biotechnology: Business areas	97

NAMES, DATES, EVENTS

▪ Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology CMB	101
▪ The new Biological Operating Systems Project Group ..	105
▪ Award for IME-scientists	107
▪ First Workshop on Modern Food Chain Management ..	109
▪ Training courses for agencies and industry	109

NETWORKS AND COOPERATIONS IN SCIENCE AND INDUSTRY 110

PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS 128

Editorial notes	148
-----------------------	-----

DAS INSTITUT IM PROFIL

FRAUNHOFER IME PROFILE

AUFGABEN UND GESCHÄFTSFELDER

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

MOLEKULARBIOLOGIE

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

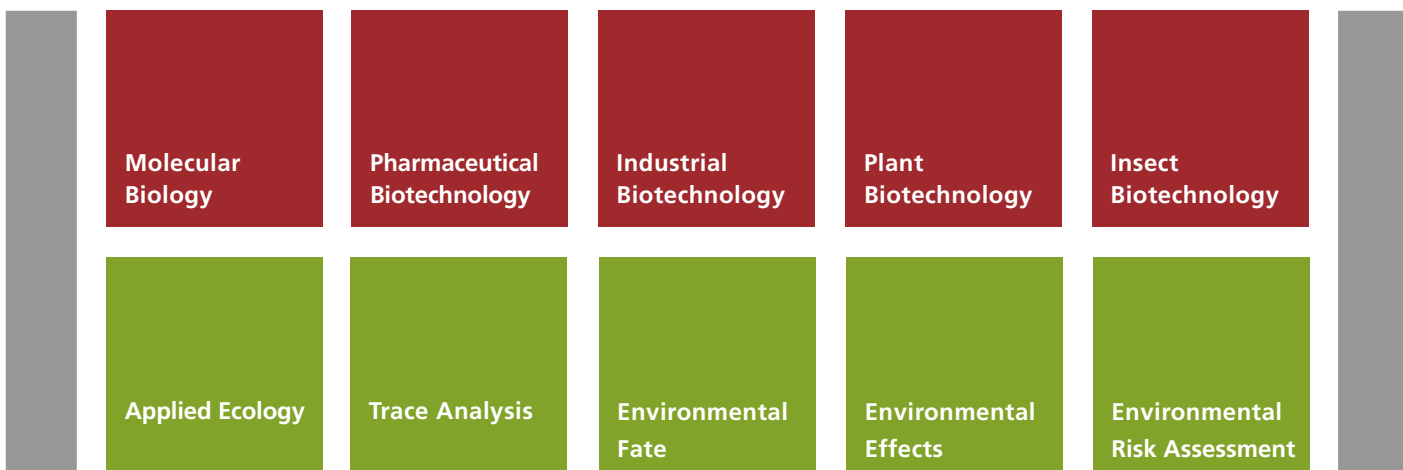
Funktionelle und Angewandte Genomik

Die heterologe Expression rekombinanter Proteine in mikrobiellen, tierischen und pflanzlichen Zellkulturen gehört zu den grundlegenden Techniken der „Molekularen Biotechnologie“. Entscheidend für die effiziente Durchführung ist die Bereitstellung neuer Methoden zur Transformation und Expression sowie leistungsfähiger Zellkulturen. In dem Geschäftsfeld wurde ein neuartiges Verfahren zur Auffindung verbesserter Kontrollelemente (Promotoren, Terminatoren) aus mikrobiellen, tierischen und pflanzlichen Organismen entwickelt, welches in kurzer Zeit die Bereitstellung konstitutiver und induzierbarer Promotoren ermöglicht. Neben der Bereitstellung neuer Zellkulturen und Produktionslinien beschäftigt sich das Geschäftsfeld des Weiteren mit der Entwicklung eines alternativen Systems zur stabilen Transformation einzelner Pflanzenzellen. Ein zusätzlicher Schwerpunkt dieses Geschäftsfeldes liegt in der Identifikation und Charakterisierung von Biomaterialien und Biopolymeren sowie neuer Substanzen und Targets für

die pharmazeutische Produktentwicklung und den modernen Pflanzenschutz. Hierzu werden mittels der Hochdurchsatzanalytik (2D-Analytik, Chiptechnologien und kombinatorische Bibliotheken) aus verschiedenen Organismen neue Zielsubstanzen identifiziert und in Zusammenarbeit mit den anderen Geschäftsfeldern auf potenzielle Wirksamkeiten sowie deren Applikation getestet. Jüngst konnte eine alternative Methode zur Erzeugung veränderter Pflanzen ohne Gentechnik etabliert werden (TILLING). Unter Verwendung dieser Methode konnten Amylose-freie Kartoffelpflanzen erzeugt werden.

Pharmazeutische Produktentwicklung

Seit der Erstbeschreibung der Antikörpertechnologie sind ca. 35 Jahre vergangen. Heute nehmen Antikörper eine Schlüsselstellung in der stetig wachsenden biotechnologisch ausgerichteten Industrie ein. Etwa 30 Antikörper wurden inzwischen weltweit zugelassen; einige haben einen Blockbuster-Status erreicht, mit Erträgen, die die Milliardengrenze überschritten haben. Basierend auf soliden Erfahrungen zur Expression schwieriger Fusionsproteine in Bakterien und Säugerzellen sind die Hauptschwerpunkte des Geschäftsfelds neben der Generierung neuer Antikörper sowohl die Entwicklung neuer Antikörper-basierter Pharmazeutika für den klinischen Einsatz bei Mensch und Tier als auch die Optimierung wirtschaftlich etablierter bzw. pharmazeutisch relevanter Diagnostika und Therapeutika. Antigen-spezifische und potenziell neue Wirksubstanzen werden aus immunisierten Tieren vor allem über Hybridomatechnologie isoliert. Zur Produktoptimierung werden rekombinante Methoden eingesetzt, die ein rationales Proteindesign über molekulare Evolution ermöglichen. Die biologische Effizienz der Moleküle wird *in-vitro*- und *in-vivo*-Testsystemen inkl. molekularer Bildgebung dokumentiert. Nach Abschluss dieser Versuche werden die rekombinanten Proteine, z. B. für den Einsatz in Proteinchips optimiert, in diagnostische Kits zur Detektion humaner bzw. tierischer Krankheitsmarker integriert oder als diagnostisch oder therapeutisch applizierbare Produkte, insbesondere für klinische Studien, weiterentwickelt.



OPERATIONAL AND SCIENTIFIC APPROACH, BUSINESS AREAS

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

MOLECULAR BIOLOGY

The business areas of the IME Molecular Biology Division offer the pharmaceutical, agrobiotechnology, chemical and food industries a contract research-oriented unit dedicated to research and development work, as well as contract services. Our aim is to support progress in the development of novel products and procedures, ultimately bringing them to market. We emphasize the development of novel key technologies and the resulting intellectual property. Our activities are divided into the following business areas:

Functional and Applied Genomics

The expression of recombinant proteins in microbial, animal and plant cell cultures represents one of the core competencies of the Molecular Biology Division. One key area of interest in the Functional and Applied Genomics business area is the development of novel methods for cell transformation, protein expression and increased cell culture productivity. The members of this business area have developed a novel technique for discovering improved control elements (promoters, terminators) from microbes, animals and plants. We are also developing methods to accelerate the discovery of constitutive and inducible promoters. As well as making new cell cultures and production lines available, this business area is also involved in developing an alternative system for the stable transformation of single plant cells.

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

Pharmaceutical Product Development

Nearly 35 years have passed since the first process for creating monoclonal antibodies (mAbs) was introduced. Today, more than 30 mAbs have been approved around the world and they are a key component of the burgeoning biotechnology industry. Some mAbs have attained blockbuster status with sales of more than one billion dollars per year. In the Pharmaceutical Product Development business area we have solid expertise in the production of difficult recombinant fusion proteins using bacteria and mammalian cells. The primary focal points of this business area include the development of new antibody-based reagents as diagnostics and therapeutics in humans and animals and the optimization of commercially established or pharmaceutically relevant diagnostic and therapeutic products. New, antigen-specific reagents are usually isolated from immunized animals using hybridoma technology. Combinatorial approaches involving molecular evolution are used to optimize these recombinant reagents, facilitating rational protein design.

The biological efficacy of the molecules is documented in different *in vitro* and *in vivo* test systems including the use of molecular imaging. The recombinant proteins thus identified are optimized for use in protein chips, and integrated into diagnostic kits for the detection of human or animal disease markers. They may also be developed as diagnostic or therapeutic products (especially for clinical studies).



Pflanzenbiotechnologie

Mit Hilfe der Biotechnologie können Pflanzen so modifiziert werden, dass sie verbesserte agronomische Eigenschaften aufweisen, wie z. B. Resistenz gegen Pflanzenpathogene oder Toleranz gegen abiotische Stressfaktoren. Biosynthesewege können auf gentechnischem Wege moduliert werden, um definierte Sekundärmetabolite anzureichern oder deren Konzentration zu reduzieren. Dies dient zur Produktion pflanzlicher Metabolite oder zur Steigerung des Nährwerts von Pflanzen. Zudem können die Pflanze oder pflanzliche Zellkulturen auch als Biofabrik genutzt werden, um technische Enzyme oder pharmazeutisch wichtige Proteine in großen Mengen zu produzieren. Diese als Molekulares Farming bezeichnete Technik hat sich als alternatives Protein-Produktionssystem bewährt, was durch eine Vielzahl in Pflanzen produzierter Wirkstoffe wie Antikörper, Blutersatzstoffe, Impfstoffe und Enzyme belegt wird. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Erhöhung der Produktion und Stabilität rekombinanter Proteine in pflanzlichen Zellen durch neue molekularbiologische Ansätze, die Verbesserung der Kultivierungsbedingungen und das High-Content Screening nach hochproduzierenden Linien. Eine wichtige Rolle spielt dabei auch die Aufklärung molekularer und zellulärer Mechanismen, die an der Proteinproduktion beteiligt sind, durch Transkriptom-, Proteom- und Metabolom-Analysen. Ein weiteres Betätigungsfeld des Geschäftsfeldes ist die Etablierung neuer Ansätze zur Steigerung und Nutzung von pflanzlicher Biomasse und die Entwicklung Zell-basierter Biosensoren zur Detektion von Schadstoffen.

Industrielle Biotechnologie

Eine Vielzahl von Mikroorganismen und Pflanzen besitzt die Fähigkeit zur Synthese von komplexen, chemisch äußerst anspruchsvollen Naturstoffen. Die Natur entwickelte hierfür in den produzierenden Organismen oft aufwändige Biosynthesewege, oftmals mit chemischen Reaktionen, die selbst im Vergleich zu modernen chemischen Synthesemethoden beispieles sind. Naturstoffe finden in vielen Bereichen eine breite

Anwendung, z. B. als Geruchs- und Geschmacksstoffe oder als Pharmazeutika. Zumeist ist die Verfügbarkeit dieser Naturstoffe in der Natur sehr begrenzt und eine chemische Synthese aufgrund anspruchsvoller chemischer Strukturen schwierig und damit unökonomisch. Das Metabolic Engineering und die Biokatalyse (unter Verwendung isolierter Enzyme) bieten eine attraktive Lösung zur Behebung dieser Problematik. Das Geschäftsfeld Industrielle Biotechnologie beschäftigt sich mit der biotechnologischen Herstellung von Naturstoffen und von anderen chemischen Molekülen mittels Metabolic Engineering von ganzen Mikroorganismen oder unter Verwendung von isolierten Enzymen.

Integrierte Produktionsplattformen

Die Herstellung rekombinanter Proteine für industrielle, diagnostische oder therapeutische Anwendungen kann mittels einer breiten Palette von Produktionsplattformen erfolgen, die aus biologischer, prozesstechnischer sowie markttechnischer und regulatorischer Sicht völlig unterschiedliche Eigenschaften aufweisen. Daher ist schon während der „Proof-of-concept“-Phase eine Evaluierung notwendig, die langfristige Erfordernisse überprüft, eine nachhaltige Entwicklung vorzeichnet und Fehlentwicklungen vermeidet.

Aufgrund unserer langjährigen Erfahrung mit den relevanten Expressionssystemen im Pilotmaßstab und einer Vielzahl unterschiedlichster Proteine steht das Geschäftsfeld Integrierte Produktionsplattformen (IPP) Industriekunden und Kooperationspartnern in diesem Aufgabenfeld planerisch und praktisch zur Seite. Wir betreiben die GMP-Anlage des IME, die über zwei unabhängige Produktionsstraßen mit bis zu 350 L Fermentationsvolumen und entsprechende Kapazitäten in der Reinigung und Aufarbeitung verfügt. Seit 2009 besteht eine Herstellungserlaubnis gem. § 13 AMG für biopharmazeutische Wirkstoffe für klinische Prüfungen. 2010 wurde im Auftrag eines Industriepartners eine Kampagne zur Herstellung eines rekombinanten Impfstoffs in Hefen durchgeführt.



Plant Biotechnology

Biotechnology can be used to modify plants and improve their agronomic properties, e. g. increased pathogen and stress resistance. The same techniques can be used to modulate metabolic pathways so that defined secondary metabolites are either enriched or depleted in the plant tissues. This allows the production of specific plant metabolites in large quantities, and can improve the nutritional value of foods. Plants and plant cell cultures can also be used as biofactories to produce technical enzymes or pharmaceutical proteins in large amounts. This technique, "molecular farming", could be developed as an alternative production system for recombinant proteins, as demonstrated by numerous reports of plant-derived pharmaceutical products, such as antibodies, blood substitutes, vaccines and enzymes. A further focus of our research activities is the establishment of new strategies to increase the production and stability of recombinant proteins in plant cells through novel molecular biology approaches, improved cultivation conditions and high-content screening of plant lines. In this context, an important aspect of our activities is the elucidation of molecular and cellular mechanisms affecting protein production using transcriptomics, proteomics and metabolomics. Finally, the department focuses on the establishment of novel techniques for enhancing plant growth and exploiting plant biomass and the development of cell-based biosensors for the detection of toxic compounds.

Industrial Biotechnology

Many microbes and plants can synthesize complex natural products that are difficult to produce chemically. In this respect, nature has provided elaborate biochemical factories often involving biochemical reactions that are unparalleled by modern chemical synthesis methods. Humans use these complex molecules in many ways, e. g. as spices, flavors, fragrances and pharmaceuticals. However, the molecules are produced naturally in tiny amounts, often among many similar molecules, making them expensive and difficult to isolate.

These challenges can be addressed by metabolic engineering (using recombinant cells) and bioorganic synthesis (using isolated enzymes). The Industrial Biotechnology group focuses on the production of natural products and other valuable molecules using metabolically engineered microbes and isolated enzymes, helping to reduce the cost and increase the availability of useful and valuable compounds.

Integrated Production Platforms

The production of recombinant proteins for industrial, diagnostic or therapeutic applications can be accomplished using a wide range of host expression platforms. Each platform has fundamentally different biological properties and differs in its suitability for certain proteins, processes, markets and regulatory requirements. It is therefore advisable to evaluate these expression systems during early product development or at the proof-of-concept stage, in order to avoid delays or attrition later on. We have extensive, hands-on experience using different host expression platforms at the pilot and feasibility assessment scales to produce a wide range of proteins. We can therefore provide industrial and academic partners with expert assistance from the early stages of product development through to the final stages of process engineering. The Integrated Production Platforms (IPP) business area operates a multi-purpose GMP facility featuring two independent production suites, each with a working volume of up to 350 L. These include matching upstream and downstream equipment as well as the necessary buffer handling capacity. Following an inspection of the facility and its quality assurance system by the relevant local authorities, a manufacturing licence was granted for the production of clinical-grade active pharmaceutical ingredients (APIs). In 2010, one GMP-campaign was carried out to produce a recombinant vaccine in yeast.

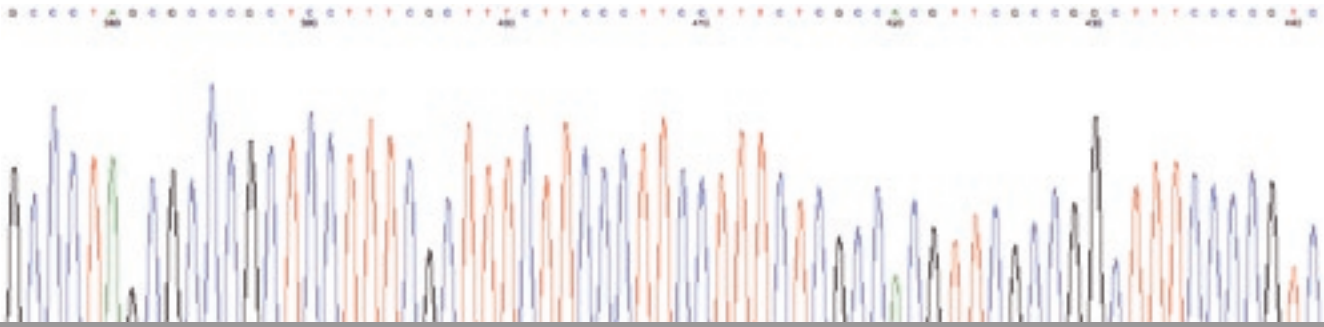


Insektenbiotechnologie

Die Fraunhofer-Projektgruppe Bio-Ressourcen ist am Technologie- und Innovationszentrum Gießen (TIG) untergebracht und erweitert das Portfolio des IME, indem sie sich als erste operative Einheit in Deutschland der Insektenbiotechnologie widmet. Diese junge und weltweit prosperierende Disziplin mit hohem Wertschöpfungspotenzial fokussiert auf die Erschließung von Insekten als biologische Ressource für neue Leitstrukturen und auf die Entwicklung von innovativen Strategien für ihre Anwendung in der Medizin, im Pflanzenschutz oder in der industriellen Biotechnologie. Insekten repräsentieren mit über einer Million bekannter Arten im Hinblick auf die Biodiversität die erfolgreichste Organismengruppe, welche die Evolution hervorgebracht hat. Um ihre ebenso beeindruckende biologische Vielfalt auf molekularer Ebene für die Rote, die Grüne und die Weiße Biotechnologie nutzbar machen zu können, werden neue Leitstrukturen wie antimikrobiell wirksame Peptide oder Enzyme mit proteomischen, transkriptomischen und bioinformatischen Methoden in Insekten identifiziert und anschließend in rekombinanter oder synthetischer Form dargestellt. Weiterhin widmet sich die Fraunhofer-Projektgruppe der Entwicklung von geeigneten Insektenarten (z. B. der Rotbraune Reismehlkäfer *Tribolium castaneum*) als Modell- bzw. Indikatororganismen für die Evaluierung des Risikopotenzials von Chemikalien (REACH), für ökotoxikologische Studien oder die Überwachung von Lebens- und Futtermitteln.

Auftragsarbeiten

Die Forschungs- und Entwicklungs-Aktivitäten innerhalb der Geschäftsfelder des IME erfordern bestimmte Plattformtechnologien, die aufgrund der apparativen Ausstattung und der notwendigen Betreuung durch erfahrenes Personal als Servicebereiche von einzelnen Geschäftsfeldern entkoppelt organisiert werden. Diese Servicebereiche stehen sowohl den Arbeitsgruppen des IME als auch externen Auftraggebern zur Verfügung. Zu den Servicebereichen gehören Sequenzierung, Chiptechnologien, Proteomics, Metabolomics, Produktion rekombinanter Proteine, Reinigung und Strukturaufklärung von Proteinen, Antikörperherstellung, Protein-Analytik und Hochdurchsatz-Imaging-Verfahren.



Bioresources and Insect Biotechnology

The Fraunhofer Bioresources and Insect Biotechnology project group is located at the Technology and Innovation Center in Giessen (TIG). Representing the first operative unit in Germany dedicated to insect biotechnology, the project group enlarges the IME's portfolio of cutting edge technologies. As an emerging and globally prospering research field with enormous value-creation potential, insect biotechnology uses insects as a resource for new lead structures and the development of innovative strategies for applications in medicine, agriculture and industrial biotechnology. With over one million described species, insects represent the most diverse and evolutionarily successful group of organisms in the world. State-of-the-art analytical, proteomic, transcriptomic and bioinformatic tools are applied in order to identify new antimicrobial peptides, low molecular weight compounds and enzymes, thus making the impressive molecular diversity of insects accessible to the red, green and white biotechnology fields. Furthermore, the project group is engaged in the evaluation of certain insect species such as the red flour beetle *Tribolium castaneum* as model or indicator organisms for the assessment of chemicals in line with the European Community REACH regulation, ecotoxicological studies or the analysis of food and animal feed.

Contract Services

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



ANGEWANDTE OEKOLOGIE

Der Bereich Angewandte Oekologie des Fraunhofer IME sieht seine Aufgaben darin, Risiken von synthetischen oder biogenen Substanzen für Ökosysteme und Verbraucher zu identifizieren und zu bewerten sowie Möglichkeiten zur Risikominimierung anzustoßen. Die Aktivitäten sind in folgenden Geschäftsfeldern gebündelt:

Chemikalien- und Produktsicherheit

Zuverlässige Aussagen zur Umweltverträglichkeit von chemischen und biologischen Agenzien, von Nanomaterialien, Produkten und technischen Verfahren werden durch Abschätzungen von Exposition und Gefährlichkeit erhalten. Das Spektrum der Untersuchungen reicht von Standardtests zur Registrierung und Kennzeichnung bis hin zu komplexen Studien zur Analyse differenzierter Fragestellungen. Das Geschäftsfeld umfasst neben experimentellen Untersuchungen und Computersimulationen auch die Verbesserung von Strategien zur Risikoabschätzung und die Erstellung von Gutachten zur ökologischen Stoff- und Produktbewertung. Den rechtlichen Rahmen bilden die in der EU gültigen Regelungen zur Gefährdungsabschätzung und Risikobewertung von industriellen Chemikalien (REACH), Bioziden und Pharmazeutika sowie entsprechende Regelungen in den USA und Japan.

Verbleib und Wirkung von Agrochemikalien

Durch Anwendung standardisierter Testverfahren zur Ermittlung intrinsischer Stoffeigenschaften, insbesondere aber durch die Entwicklung und Anwendung problemspezifischer Studien zur ausführlichen Umweltrisikobewertung (Higher Tier Risk Assessment HTRA) werden in diesem Geschäftsfeld Pflanzenschutzmittel gemäß nationaler und internationaler Pflanzenschutzgesetzgebung (insbesondere EC 1107/2009) geprüft und bewertet. Die experimentelle Arbeit wird durch Expositions- und Wirkungsmodellierung, Gutachten und Beratung ergänzt. Wir wollen Umweltrisiken besser quantifizieren und Unsicherheiten bei der Bewertung verringern. Dabei verstehen wir uns als wissenschaftliche Vermittlungsinstanz zwischen Industrie und Behörden.

Aufnahme und Metabolismus von Agrochemikalien

In diesem Geschäftsfeld untersuchen wir die Aufnahme und den Metabolismus von Agrochemikalien in Nutzpflanzen und Nutztieren (zunächst in Fischen; ab 2013 auch in landwirtschaftlichen Nutztieren) gemäß nationaler und internationaler Pflanzenschutzgesetzgebung (insbesondere EC 1107/2009) als Grundlage für die Bewertung des Risikos für Verbraucher. Hochauflösende Massenspektroskopie in Kombination mit modernster NMR-Analytik und ¹⁴C-Markierung ermöglicht die Erfassung und Identifizierung auch unbekannter Metaboliten nach GLP.



APPLIED ECOLOGY

The overall aim of the Fraunhofer IME Applied Ecology division is to determine and assess the risk of synthetic chemicals and natural substances for ecosystems, and for humans via the contamination of food, feed and consumer products. The current topics and business areas are:

Chemical and Product Safety

Reliable statements about the environmental compatibility of chemical and biological agents, nanomaterials, products and technical procedures are established by assessing exposure levels and potential hazards. Our investigations encompass standard tests for the notification and labeling of industrial chemicals and products as well as complex studies for the solution of highly differentiated, detailed problems. In addition to experimental investigations and computer simulations, the activities of this business area focus on the improvement of strategies for risk assessment and the preparation of expert reports for ecological substance and product assessments. We operate under a legislative framework governed by the EU-wide regulations on hazard and risk assessment for industrial chemicals (REACH), biocides and pharmaceuticals (European Medicines Agency, EMA) as well as corresponding regulations in the USA and Japan.

Fate and Effect of Agrochemicals

In this business area, we assess and investigate plant protection products (PPPs) for their environmental risk according to national and international legislation covering the registration of PPPs, e. g. EC 1107/2009. Further to the determination of intrinsic substance properties, special emphasis is placed on the development and application of targeted studies addressing specific concerns, including both standardized and higher tier studies for risk assessment. Experimental work is supported and finalized by exposure and effect modeling, expert reports and consultations. We support our clients in the quantification of risks and the clarification of concerns. These issues are addressed in specific studies to minimize uncertainties in risk assessment. Thus, our role is to act as a scientific mediator between industry and regulatory bodies.

Uptake and Metabolism of Agrochemicals

This business area investigates the uptake and metabolism of agrochemicals in crops and farm animals (initially in cultured fish; from 2013 on also in agricultural livestock) according to national and international legislation, e. g. EC 1107/2009 for the assessment of consumer risks. High-resolution mass spectroscopy combined with cutting-edge NMR analytics and radiolabelling (^{14}C) allows the determination and identification of unknown metabolites according to GLP.



Lebens- und Futtermittelsicherheit

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

Dieses Geschäftsfeld umfasst die Untersuchung und Bewertung von Lebens- und Futtermitteln sowie Bedarfsgegenständen im Kontext nationaler und internationaler vorgegebener gesetzlicher Normen. Einen Schwerpunkt stellt die Entwicklung innovativer Detektionsverfahren dar, die zur Analytik von Kontaminanten und Aromastoffen eingesetzt werden. Die Entwicklung solcher verbesserter oder neuer Nachweismethoden soll helfen, eine hohe Qualität und Sicherheit für den Verbraucher zu gewährleisten. Beispiele sind etwa der am Fraunhofer IME erarbeitete Ansatz zur Tierartendifferenzierung in Nahrungsmitteln und Bedarfsgegenständen oder die Entwicklung schneller Gassensoren zur Sicherung der Produktionsqualität von Lebensmitteln.

Durch diese Expertise kann das IME mit seinen Partnern in der Fraunhofer-Allianz Food Chain Management FCM (siehe S. 116) umfassende Lösungen für alle Beteiligten der Lebensmittelkette anbieten.

Umweltmonitoring

Grundlage vieler umweltpolitischer Entscheidungen ist die Kenntnis des Vorkommens und der Verteilung von Stoffen in der Umwelt. Das Fraunhofer IME verfügt über jahrzehntelange Erfahrungen in der Erfassung von Zielsubstanzen in allen Umweltmatrizes. Moderne Geräte und Verfahren der Spurenanalytik erlauben uns die Bestimmung von Elementen und organischen Verbindungen im Spurenbereich. Zur Qualitätssicherung sind wir für die Prüfmethode Atomspektrometrie, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie, Gaschromatographie und Probenvorbereitung akkreditiert. Mit dem Betrieb der Umweltprobenbank des Bundes im Auftrag des Umweltbundesamtes ist

das Institut zudem an einem zentralen Element der ökologischen Umweltbeobachtung in Deutschland beteiligt.

Boden- und Gewässerschutz

Dieses Geschäftsfeld fokussiert auf die Bewertung der Qualität der Umweltmedien Boden und Wasser. Den gesetzlichen Rahmen bildet zum einen das Bundes-Bodenschutzgesetz, zum anderen die Europäische Gewässerrahmenrichtlinie.

Wir entwickeln und nutzen Strategien zur Erfassung der aktuellen oder möglichen Gefährdung natürlicher Bodenfunktionen durch anthropogene Einträge. Dabei wird auch der Aspekt der (Bio-)Verfügbarkeit adressiert. Zur Bewertung von Wasser und Sedimentqualität werden unter anderem Biomarker und Bioassays eingesetzt. Zur Untersuchung der Gewässerqualität werden Methoden des ökologischen Monitorings weiter entwickelt. In unmittelbarem Zusammenhang mit der Umsetzung der Europäischen Wasserrahmenrichtlinie stehen Arbeiten zur Festsetzung von Qualitätsstandards in Wasser, Sediment und Biota.



Food and Feed Safety

Consumers have the right to enjoy safe and healthy food. However, consumer confidence in the ability of manufacturers and supervisory authorities to maintain the required safety standards has been severely compromised in the past by a number of scandals.

This business area is concerned with the examination and assessment of food, feed and commodities in the context of national and international legal standards as well as related expert opinions. One of our main activities is the development of innovative detection procedures for food and feed analysis. The objective is to improve or complement existing detection methods, thus ensuring high-quality standards and safety levels for the consumer. Examples include the system we developed to distinguish animal species in food and rapid gas sensors to ensure food production quality. This expertise is an important contribution to food chain management. The IME, together with its partners in the Fraunhofer Food Chain Management Alliance FCM (see page 117), is able to provide comprehensive solutions in this area for all stakeholders in the food chain.

Environmental Monitoring

Many environmental policy decisions are based on what is known about the occurrence and distribution of chemical substances in the environment. We have long experience in the detection of target compounds in all environmental matrices. Modern devices and procedures for trace analysis enable us to identify elements and organic compounds at the lowest detection levels. For quality assurance we hold accreditations for atomic spectrometry, high performance liquid chromatography, gas chromatography and sample preparation.

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

Soil and Water Protection

This business area focuses on quality assessments for soil and water, as determined by the German Federal Soil Protection Act and the EU Water Framework Directive. We develop and apply strategies to determine existing or potential hazards for natural soil functions caused by the impact of anthropogenic activities. In this context (bio-) availability is considered. Water and sediment quality is investigated using biomarkers, bioassays and by ecological monitoring. Furthermore, we carry out studies that investigate priority setting with respect to (legal) measures related to the implementation of the Water Framework Directive, e.g., the derivation of Environmental Quality Standards for water, sediment and biota.

KURATORIUM

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

Prof. Dr. Dieter Berg (Vorsitzender)

ehemals Bayer CropScience AG, Monheim

Dr. Carl Bulich

Bundesverband Deutscher Pflanzenzüchter e.V., Bonn

Dr. Terry Clark

Syngenta, Jeallott's Hill Research Station, Bracknell, U.K.

Dr. Gerhard Görlitz

Bayer CropScience AG, Monheim

Prof. Dr. Frank Laplace

Bundesministerium für Bildung und Forschung, Berlin

Dr. Manfred Lefèvre

Syngenta Agro GmbH, Maintal

Dr. Hans-Gerd Nolting

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit,
Braunschweig

Dr. Christian Patermann

Forschungszentrum Jülich, Bonn

Dr. Thomas Reichelt

Bundesministerium der Verteidigung, Bonn

Prof. Dr. Joachim Schiemann

Julius-Kühn Institut, Bundesforschungsinstitut für
Kulturpflanzenforschung, Braunschweig

Prof. Dr.-Ing. Ernst Schmachtenberg

Rektor, RWTH Aachen

MinDirig. Karl Schultheis

Landtag Nordrhein-Westfalen, Düsseldorf

Dr. Harald Seulberger (stellvertretender Vorsitzender)

BASF AG, Limburgerhof

Dr. Klaus G. Steinhäuser

Umweltbundesamt, Dessau

Dr. Walter Sterzel

Henkel KGaA, Düsseldorf

Dr. Hans-Ulrich Wiese

ehemals Fraunhofer-Vorstand (ständiger Gast im Kuratorium)

Die jährliche Kuratoriumssitzung wurde am 5. Mai 2011
im Fraunhofer IME in Schmallenberg abgehalten.

Der Vorstand der Fraunhofer-Gesellschaft war durch
Herrn Dr. Hans-Otto Feldhütter vertreten.

ADVISORY BOARD

In 2011, the following representatives from government, industry and academia were members of the Advisory Board:

Prof. Dr. Dieter Berg (Chairman)

formerly Bayer CropScience AG, Monheim

Dr. Carl Bulich

German Plant Breeders' Association, Bonn

Dr. Terry Clark

Syngenta, Jeallott's Hill Research Station, Bracknell, U.K.

Dr. Gerhard Görlitz

Bayer CropScience AG, Monheim

Prof. Dr. Frank Laplace

Federal Ministry of Education and Research, Berlin

Dr. Manfred Lefèvre

Syngenta Agro GmbH, Maintal

Dr. Hans-Gerd Nolting

Federal Office of Consumer Protection and Food Safety,
Braunschweig

Dr. Christian Patermann

Research Centre Jülich, Bonn

Dr. Thomas Reichelt

Federal Ministry of Defence, Bonn

Prof. Dr. Joachim Schiemann

Federal Research Centre for Cultivated Plants –
Julius Kuehn Institute, Braunschweig

Prof. Dr.-Ing. Ernst Schmachtenberg

Rector, RWTH Aachen

MinDirig. Karl Schultheis

Landtag, State North Rhine-Westphalia, Düsseldorf

Dr. Harald Seulberger (Vice Chairman)

BASF AG, Limburgerhof

Dr. Klaus G. Steinhäuser

German Federal Environment Agency, Dessau

Dr. Walter Sterzel

Henkel KGaA, Düsseldorf

Dr. Hans-Ulrich Wiese

formerly member of the Executive Board of the
Fraunhofer-Gesellschaft (permanent guest)

The annual meeting of the Advisory Board was held on May 5, 2011 at the Fraunhofer IME in Schmallenberg. The Executive Board of the Fraunhofer-Gesellschaft was represented by Dr. Hans-Otto Feldhütter.

FORSCHUNGS- UND DIENSTLEISTUNGSANGEBOT

RESEARCH, DEVELOPMENT AND SERVICES

Funktionelle und Angewandte Genomik

- Pflanzen-basierte Polymere
- Identifikation neuer aktiver Wirksubstanzen aus Medizinalpflanzen
- Chip-basierte Nachweisverfahren zur Identifikation ökonomisch interessanter Strukturgene aus Eukaryonten und neuer Kontrollelemente (Promotoren)
- Etablierung neuer pflanzlicher Zellkulturen zur Produktion rekombinanter Pharmazeutika
- Verbesserung von Zellkulturen
- Neue Transformationstechnologien (Mikroinjektion)
- TILLING-basierte Mutagenese
- Nanobiotechnologie

Ansprechpartner

Prof. Dr. Dirk Prüfer

Tel: +49 251 8322 - 302

dirk.pruefer@ime.fraunhofer.de

Pharmazeutische Produktentwicklung

- Entwicklung rekombinanter Proteine zur Diagnose und Therapie
 - Neue Immunisierungsstrategien zur Entwicklung monoklonaler Antikörper
 - Selektion und Charakterisierung rekombinanter Antikörper
 - Ableitung mono- und höhervalenter Fusionsproteine (Prodrugen, Toxine, bispezifische Antikörper)
 - Optimierte Expression funktioneller rekombinanter Pharmazeutika in heterologen Expressionssystemen (*E. coli*, Säugerzellen)
- Optimierung validierter Bindungsstrukturen
 - rekombinante Techniken und molekulare Evolution
 - Entwicklung neuer Plattformtechnologien
- Entwicklung neuer Strategien zur Diagnose und Behandlung von Tumorerkrankungen, Allergien und Autoimmunkrankheiten

- *in vitro*-Diagnose
- *in vivo*-Diagnose
- innovative Immundiagnostika und -therapeutika in präklinischen Tiermodellen
- Bioassayentwicklung, Optimierung und Qualitätskontrolle

Ansprechpartner

Prof. Dr. Dr. Stefan Barth

Tel: +49 241 6085 - 11060

stefan.barth@ime.fraunhofer.de

Pflanzenbiotechnologie

- Identifizierung, Klonierung und Verbesserung von Targetgenen
- Generierung und Charakterisierung von monoklonalen Antikörpern und rekombinanten Antikörperfragmenten
- Pflanzentransformation (Mono- und Dicots)
- Herstellung pathogen- und stressresistenter Pflanzen
- Entwicklung und Optimierung transgener Nutzpflanzen
- Molecular Farming: Produktion rekombinanter Pharmazeutika und technischer Proteine in Pflanzen und Pflanzensuspensionszellen
- Strategien zur Verbesserung der Expression und Stabilität rekombinanter Proteine
- Entwicklung neuer Reinigungsstrategien
- Charakterisierung rekombinanter Proteine
- Produktion rekombinanter Proteine in alternativen Expressionssystemen (Bakterien, Hefen, tierische Zellkulturen)
- Proteomics
- High-Content Screening-Verfahren für pflanzliche und tierische Zellen
- Entwicklung von zellbasierten Biosensoren

Ansprechpartner

Prof. Dr. Stefan Schillberg

Tel: +49 241 6085 - 11050

stefan.schillberg@ime.fraunhofer.de

MOLEKULARBIOLOGIE

MOLECULAR BIOLOGY

Functional and Applied Genomics

- Plant-based polymers
- Identification of novel active substances from medicinal plants
- Chip-based identification of valuable structural genes and control elements from eukaryotes
- Establishment of novel plant-based systems for the production of recombinant pharmaceuticals
- Optimization of cell cultures
- Novel transformation techniques (microinjection)
- TILLING-based mutagenesis
- Nanobiotechnology

Contact

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

Development of Pharmaceutical Products

- Development of recombinant proteins for diagnosis and therapy
 - novel immunization protocols for the generation of monoclonal antibodies
 - selection and characterization of recombinant antibodies
 - development of monovalent and multivalent fusion proteins (pro-drugs, toxins, bispecific antibodies)
 - optimized expression of functional recombinant pharmaceuticals in heterologous expression systems (*E. coli*, mammalian cells)
- Optimization of validated binding structures
 - recombinant techniques and molecular evolution
 - development of novel platform technologies
- Development of novel strategies for the diagnosis and treatment of cancer, allergies and autoimmune diseases

- *in vitro* diagnosis
- *in vivo* diagnosis
- novel immunodiagnostics and immunotherapeutics in preclinical animal models
- Bioassay development, optimization and quality control

Contact

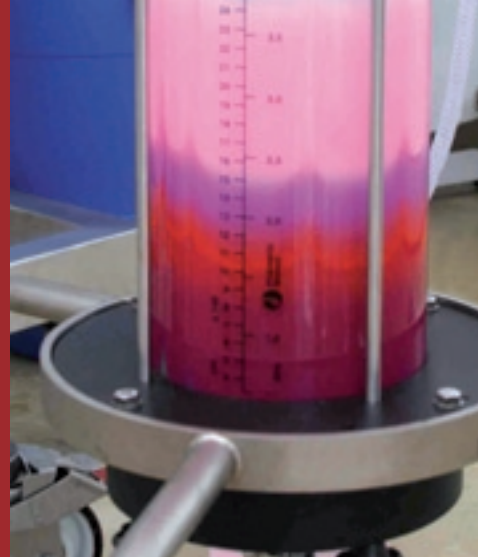
Prof. Dr. Dr. Stefan Barth
Tel: +49 241 6085 - 11060
stefan.barth@ime.fraunhofer.de

Plant Biotechnology

- Identification, cloning and optimization of target genes
- Generation and characterization of monoclonal antibodies and recombinant antibody fragments
- Plant transformation (monocots and dicots)
- Production of pathogen- and stress-resistant plants
- Development and optimization of transgenic crops
- Molecular Farming: Production of recombinant pharmaceuticals and technical proteins in plants and plant suspension cells
- Strategies for improving the expression and stability of recombinant proteins
- Development of novel purification strategies
- Characterization of recombinant proteins
- Production of recombinant proteins in alternative expression systems (bacteria, yeast, animal cell cultures)
- Proteomics
- High-content screening of plant and animal cells
- Development of cell-based biosensors

Contact

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



Industrielle Biotechnologie

- Entwicklung maßgeschneiderter Biokatalysatoren mittels gelenkter Proteinevolution
- Screening nach „neuen“ Biokatalysatoren mittels Quorum Sensing Quenching
- Biokatalyse und Biotransformationsreaktionen im Labormaßstab
- Metabolic Engineering von Mikroorganismen (inkl. Metabolomics) und Pflanzen
- Phytochemie und Naturstoffanalyse
- Klassische Stammverbesserung von aeroben und anaeroben Mikroorganismen

Ansprechpartner

Dr. Stefan Jennewein

Tel: +49 241 6085-12120

stefan.jennewein@ime.fraunhofer.de

Integrierte Produktionsplattformen

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

Ansprechpartner

Dr. Stephan Hellwig

Tel: +49 241 6085-13070

stephan.hellwig@ime.fraunhofer.de

Dr. Jürgen Drossard

Tel: +49 241 6085-13060

juergen.drossard@ime.fraunhofer.de

Insektenbiotechnologie

- Entwicklung von Wirkstoffen und Enzymen aus Insekten für die industrielle Biotechnologie
- Identifizierung, Charakterisierung und rekombinante Herstellung von neuen Leitstrukturen aus Insekten für die Medizin, Tierzucht und den modernen Pflanzenschutz
- Screening nach Targetgenen aus Insekten für die Verbesserung der Resistenz von Nutzpflanzen gegen diverse Krankheitserreger
- Entwicklung neuer Strategien zur umweltschonenden Bekämpfung von Schad- und Vektorinsekten
- Vergleichende Proteom- und Transkriptomanalysen bei Insekten
- Entwicklung von Insekten als „whole-animal-high-throughput-systems“ für das Risk Assessment von Chemikalien und die Überwachung von Lebens- und Futtermitteln bzw. deren Zusätze

Ansprechpartner

Prof. Dr. Andreas Vilcinskas

Tel: +49 641 9939-500

andreas.vilcinskas@ime.fraunhofer.de

Molecular Biotechnology (Fraunhofer CMB, USA)

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

Ansprechpartner

Dr. Vidadi M. Yusibov

Tel: +1 302 369 37 66

vyusibov@fraunhofer-cmb.org



Industrial Biotechnology

- Development of tailor-made biocatalysts using directed protein evolution
- Screening for novel biocatalysts based on quorum sensing quenching
- Lab-scale biocatalysis and biotransformation reactions
- Metabolic engineering of microorganisms (including metabolomics) and plants
- Phytochemistry and natural product analysis
- Classical strain improvement of aerobic and anaerobic microorganisms

Contact

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

Integrated Production Platforms

- Consulting in the development and construction of expression strains and choice of expression hosts
- Expression strain development
- Process development and feasibility studies for the production of recombinant proteins
- Production of recombinant proteins (non-GMP) at the 1-30 L scale
- GMP-compliant production of recombinant active pharmaceutical ingredients (APIs) for clinical trials at the 30-500 L scale
- Consulting in the design and development of processes for the production of recombinant APIs

Contact

Dr. Stephan Hellwig
Tel: +49 241 6085-13070
stephan.hellwig@ime.fraunhofer.de

Dr. Jürgen Drossard
Tel: +49 241 6085-13060
juergen.drossard@ime.fraunhofer.de

Bioresources and Insect Biotechnology

- Insect biotechnology
- Development of active ingredients and enzymes from insects for industrial biotechnology
- Identification, characterization and production of recombinant bioactive molecules for medicine, animal breeding and crop protection
- Identification of novel insect genes to mediate pest resistance in crop plants
- Development of new strategies to reduce pest and vector insects with minimal environmental impact
- Comparative proteome and transcriptome analysis in insects
- Use of insects as whole-animal high-throughput systems for the assessment of chemicals and the analysis of food and animal feed

Contact

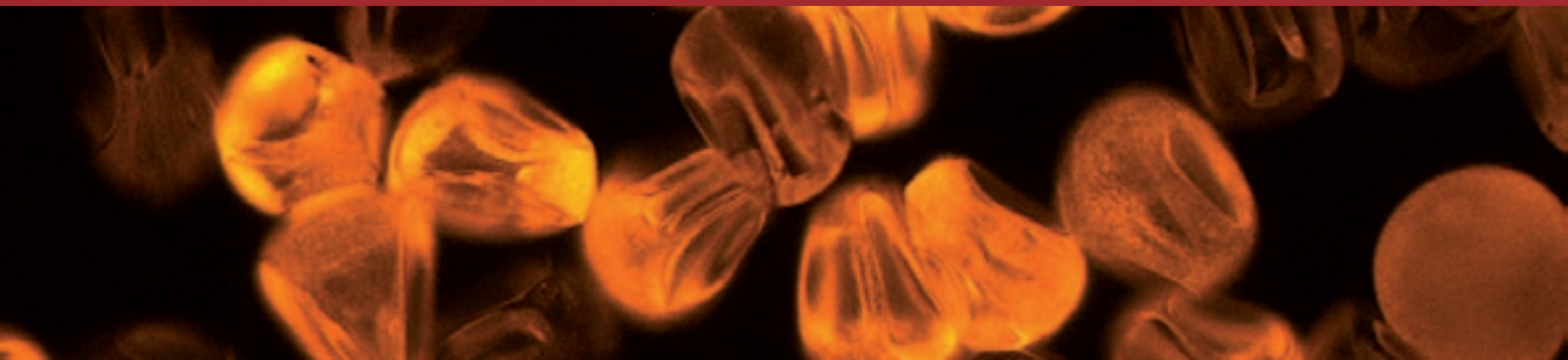
Prof. Dr. Andreas Vilcinskis
Tel: +49 641 9939-500
andreas.vilcinskis@ime.fraunhofer.de

Molecular Biotechnology (Fraunhofer CMB, USA)

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

Contact

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



Auftragsarbeiten

- DNA-Sequenzierung
- Hochdurchsatz-Screening transgener Organismen
- Zellbasierte Hochdurchsatz-Screening Assays
- Produktion und Analyse von DNA- und Protein-Microarrays
- Genisolierung / -charakterisierung
- 2-dimensionale Gelelektrophorese und Proteomanalyse
- Massenspektrometrie
- Proteinkristallisation und Strukturaufklärung
- Proteinlokalisationsstudien
- *In vitro*- und *in vivo*-Proteincharakterisierung
- Zellsortierung
- Transformation verschiedener Pflanzenspezies
- Fermentation in mikrobiellen, tierischen und pflanzlichen Systemen im Maßstab 1 - 30 L
- Antikörperherstellung / -modifikation
- Rekombinante Antikörpertechnologien / Bioassay-entwicklung
- Rekombinante Immundiagnostika und -therapeutika
- Tiermodelle / *in vivo*-Imaging
- Produktion und Reinigung rekombinanter Proteine
- Metabolomics
- cGMP-Herstellung rekombinanter Biopharmazeutika
- Biacore Interaktionsanalysen (SPR)

Contract Services

- DNA sequencing
- High-throughput screening of transgenic organisms
- Cell-based high-throughput screening assays
- Production and analysis of DNA- and protein-microarrays
- Gene isolation / characterization
- Two-dimensional gel electrophoresis and proteome analysis
- Mass spectrometry
- Protein crystallization and structure determination
- Protein localization
- *In vitro* and *in vivo* characterization of proteins
- Cell sorting
- Transformation of different plant species
- Fermentation of microbial, animal and plant cells (1 - 30 L scale)
- Antibody production and modification
- Recombinant antibody technologies / bioassay development
- Recombinant immunodiagnostics / therapeutics
- Animal models / *in vivo* imaging
- Production and purification of recombinant proteins
- Metabolomics
- cGMP-compliant production of recombinant biopharmaceuticals
- Biacore interaction analysis (SPR)

Contact / Ansprechpartner

DNA sequencing / DNA fragment analysis

Dr. Jost Muth

Tel: +49 241 6085-12051

jost.muth@ime.fraunhofer.de

Proteomics, protein bioanalytics

Protein crystallization and structural prediction

Dr. Kurt Hoffmann

Tel: +49 241 6085-12031

kurt.hoffmann@ime.fraunhofer.de

Metabolic engineering and natural products

Dr. Stefan Jennewein

Tel: +49 241 6085-12120

stefan.jennewein@ime.fraunhofer.de

Flow cytometry

Simon Vogel

Tel: +49 241 6085-13161

simon.vogel@ime.fraunhofer.de

High-throughput imaging (HTI)

Dr. Stefano di Fiore

Tel: +49 241 6085-10460

stefano.difiore@ime.fraunhofer.de

Plant transformation / antibody generation

Prof. Dr. Stefan Schillberg

Tel: +49 241 6085-11050

stefan.schillberg@ime.fraunhofer.de

Biacore interaction analysis (SPR)

Holger Spiegel

Tel: +49 241 6085-12461

holger.spiegel@ime.fraunhofer.de

Production of recombinant proteins

Biotech process development

Dr. Stephan Hellwig

Tel: +49 241 6085-13070

stephan.hellwig@ime.fraunhofer.de

Recombinant antibody technologies /

bioassay development

Dr. Jörg Nähring

Tel: +49 241 6085-12041

joerg.naehring@ime.fraunhofer.de

Recombinant immunodiagnostics / therapeutics

Prof. Dr. Dr. Stefan Barth

Tel: +49 241 6085-11060

stefan.barth@ime.fraunhofer.de

Animal models / *in vivo* imaging

Dr. Theo Thepen

Tel: +49 241 6085-11131

theo.thepen@ime.fraunhofer.de

Immunization strategies

Dr. Torsten Klockenbring

Tel: +49 241 6085-11461

torsten.klockenbring@ime.fraunhofer.de

Downstream processing / endotoxin analysis

Dr. Jürgen Drossard

Tel: +49 241 6085-13060

juergen.drossard@ime.fraunhofer.de

cGMP-compliant production of clinical-grade APIs

Dr. Stephan Hellwig

Tel: +49 241 6085-13070

stephan.hellwig@ime.fraunhofer.de

ANGEWANDTE OEKOLOGIE APPLIED ECOLOGY

Chemikalien- und Produktsicherheit

- Standardstudien zur Registrierung und Kennzeichnung von Industriechemikalien (inklusive Metalle, Metallspezies und Metallverbindungen), Bioziden und Pharmazeutika: Erfassung von physikalisch-chemischen Eigenschaften, Verbleib in der Umwelt, Bioakkumulation / Ökotoxikologie
- Ökotoxikologische Tests mit Nanomaterialien
- Komplexe Studien für spezielle Fragestellungen: modifizierte Standardtests für flüchtige und / oder schwerlösliche Substanzen, Mikro-/Mesokosmosstudien, Expositionsabschätzung von chemischen und biologischen Agenzien in Wasser, Böden und Verbraucherprodukten durch Entwicklung / Anpassung von Expositionsszenarien und -modellen
- Entwicklung / Anpassung von Test- und Bewertungsstrategien in der ökologischen Risikoabschätzung
- Funktionsprüfung/-optimierung von Produkten mit funktionalen Nanomaterialien
- Prüfungen des Transformations- und Dissolutionsverhaltens und der Bioverfügbarkeit von Metallen und Metallverbindungen einschl. Elementspeziesanalytik
- Prüfung belasteter Materialien auf Umweltchemikalien
- Gutachten zur Umweltverträglichkeit von Stoffen und Produkten
- Unterstützung bei der Registrierung und Zulassung von Chemikalien: Beratung in Zusammenhang mit umweltrelevanten Spezialaspekten unter REACH

Ansprechpartner

Chemie: Dr. Dieter Hennecke

Tel: +49 2972 302-209

dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de

Ökotoxikologie: Dr. Andrea Wenzel

Tel: +49 2972 302-329

andrea.wenzel@ime.fraunhofer.de

Nanomaterialien: Dr. Kerstin Hund-Rinke

Tel: +49 2972 302-266

kerstin.hund-rinke@ime.fraunhofer.de

Verbleib und Wirkung von Agrochemikalien

- Standard-Risk-Assessment: GLP-Studien und -Berechnungen nach Richtlinien (OECD, OPPTS, JMAFF) in den Bereichen physikalisch-chemische Eigenschaften, Verbleib (z. B. Expositionsmodellierung; kinetische Analysen nach FOCUS, Metabolismus in Boden, Wasser / Sediment, Photolyse, Bioakkumulation), Effekte auf Organismen in Wasser und Boden
- Higher Tier Risk Assessment (HTRA): Entwicklung, Implementierung und Durchführung von Lysimeterstudien; Studien in „Fate“-okosmen; Freilandstudien zum Abbau im Boden, substanzspezifische Modifikation von Standard-Verbleibsstudien; ökotoxikologische Tests, z. B. mit Nicht-Standardarten (Art-Empfindlichkeits-Verteilungen), Fish-Full-Life Cycle-Tests, Mikro- / Mesokosmosstudien; Expositionsmodellierung (inverse Modellierung, GIS-Analysen, substanzspezifische Szenarien); Wirkungsmodellierung (Population, Nahrungsnetze; Auswertung oder Gutachten zu HTRA-Studien anderer Einrichtungen)
- Forschungs- und Entwicklungsprojekte sowie Gutachten zu generellen und substanzspezifischen Bewertungsfragen

Ansprechpartner

Chemie: Dr. Dieter Hennecke

Tel: +49 2972 302-209

dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de

Expositionsmodellierung: Dr. Michael Klein

Tel: +49 2972 302-317

michael.klein@ime.fraunhofer.de

Ökotoxikologie: Dr. Christoph Schäfers

Tel: +49 2972 302-270

christoph.schaefers@ime.fraunhofer.de



Chemical and Product Safety

- Standard studies for the notification and labeling of industrial chemicals (including metals, metal species and metal compounds), biocides and pharmaceuticals: Determination of physicochemical properties, fate in the environment, bioaccumulation and ecotoxicology
- Ecotoxicological tests with nanomaterials
- Complex studies for specific problems: Modified standard tests for volatile and / or poorly soluble substances, micro- / mesocosm studies, exposure assessment for chemical and biological agents in water, soils and consumer articles by elaboration and adaptation of exposure scenarios and exposure models
- Elaboration / adaptation of test and assessment strategies for ecological risk assessments
- Function testing / optimization of products with functional nanomaterials
- Testing of the transformation / dissolution behavior and the bioaccessibility of metals and metal compounds including elemental species analysis
- Testing of contaminated materials for environmental chemicals
- Expert reports on the environmental safety of chemical substances and products
- Support for the registration of pesticides or notification of chemical substances: Consultation in the context of REACH

Contact

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

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

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

Fate and Effect of Agricultural Chemicals

- Standard risk assessment:
GLP studies and calculations under GLP according to international guidelines (OECD, OPPTS, JMAFF) relating to physicochemical properties, fate (e. g. exposure modeling; kinetic analyses according to FOCUS; metabolism in soil, water / sediment; photolysis, bioaccumulation); effects on organisms in water and soil
- Higher Tier Risk Assessment (HTRA):
Development, implementation and performance of e. g. tests with non-standard species, fish full life cycle tests, microcosm and mesocosm studies; lysimeter studies; "fate"-ocosms; outdoor soil degradation, substance specific modification of standard fate studies; exposure modeling (inverse modeling, GIS analyses, substance specific scenarios); effects modeling (population, food webs), and evaluations or expert reports on HTRA studies of other institutions
- Research and development projects and expert reports on general and specific issues in pesticide assessment

Contact

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

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

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



Aufnahme und Metabolismus von Agrochemikalien

- Rotational Crop-Studien
- Aufnahme und Metabolismus in Nutzpflanzen
 - in Mitteleuropa verbreitete Kulturen (z. B. Mais, Getreide, Blatt- und Wurzelgemüse, Kartoffeln, Tomaten, Raps)
 - subtropische / tropische Kulturen (z. B. Zuckerrohr, Erdnuss, Sojabohne, Baumwolle)
 - Dauerkulturen (z. B. Obst, Wein, Oliven)
- Metabolismus in Nutztieren
 - Metabolismus- und Fütterungsstudien in Fischen
 - Metabolismusstudien in Hühnern und Ziegen

Ansprechpartner

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

Metabolismus in Tieren: Dr. Christian Schlechtriem
Tel: +49 2972 302 - 186
christian.slechtriem@ime.fraunhofer.de

Lebens- und Futtermittelsicherheit

- Stoffbezogene Lebens- und Futtermittelanalytik auf Grundlage von internationalen Richtlinien, DIN-Normen bzw. der § 64 LFGB-Methoden
- Lebensmittelmikrobiologie
- Identifikation von Pathogenen
- Allergen-, Mykotoxin- und GVO-Nachweis
- Biochemische und molekularbiologische Detektionsverfahren: z. B. Tierartendifferenzierung in Lebens- und Futtermitteln tierischer Herkunft
- Instrumentelle Spezialanalytik zur Detektion von charakteristischen Inhaltsstoffen, Kontaminanten und Rückständen in Lebens- und Futtermitteln (einschließlich Trinkwasser) sowie von Bedarfsgegenständen komplexer Zusammensetzung (z. B. mit Hilfe von LC/MS, SBSE-GC/MS/O)
- Entwicklung kostengünstiger Screening-Verfahren, die Analysen im Hochdurchsatz ermöglichen, und einfach durchzuführender Schnelltests
- Beratung in Fragen der Deklaration von Lebensmitteln

Ansprechpartner

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



Uptake and Metabolism of Agricultural Chemicals

- Rotational crop studies
- Uptake and metabolism in crops
 - central European crops (e. g. maize, cereals, leaf and root vegetables, potatoes, tomatoes, rapeseed)
 - subtropical / tropical crops (e. g. sugar cane, peanut, soybean, cotton)
 - permanent crops (e. g. fruits, grapevine, olives)
- Metabolism in food producing animals
 - metabolism and feeding studies in fish
 - metabolism studies with hens and goats

Contact

Plant metabolism: Dr. Dieter Hennecke

Tel: +49 2972 302 - 209

dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de

Metabolism in animals: Dr. Christian Schlechtriem

Tel: +49 2972 302 - 186

christian.schlechtriem@ime.fraunhofer.de

Food and Feed Safety

- Substance-related analysis of food and feed according to international guidelines, DIN-standards and the so-called § 64 methods of the German food law (LFGB)
- Food microbiology
- Identification of pathogens
- Detection of allergens, mycotoxins and GMOs
- Detection procedures using biochemistry and molecular biology: for example, identification of animal species in food and feed
- Special instrumental analysis for the detection of characteristic ingredients, contaminants and residues in food and feed (including drinking water) as well as consumer products of complex composition (e. g. by means of LC/MS, SBSE-GC/MS/O)
- Development of cost-effective screening methods suitable for high throughput, and development of feasible and rapid test methods
- Consultations addressing issues concerning the declaration and labeling of food

Contact

Dr. Mark Bücking

Tel: +49 2972 302 - 304

mark.buecking@ime.fraunhofer.de



Umweltmonitoring

- Entwicklung von und Beratung zu Probenahmestrategien
- Problemorientierte Probenahme von Wasser-, Boden- und Luftproben
- Schwermetallanalytik im Spurenbereich in Wasser, Boden, Staubproben und biologischen Matrices
- Elementspeziesanalytik, z. B. mittels GC-AED-, GC-ICP/MS oder HPLC-ICP/MS-Kopplung
- Speziespezifische Isotopenverdünnungsanalytik für metallorganische Verbindungen mittels GC-ICP/MS-Kopplung
- Erfassung von organischen Kontaminanten in Wasser und Sedimentphase sowie in Boden, Luft und biologischen Matrices
- Identifizierung und Quantifizierung von „Neuen Schadstoffen“ (emerging pollutants)
- Analytik ziviler und militärischer Altlasten
- Probenvorbereitung und -lagerung unter Kryobedingungen
- Bewertung der ökologischen Bedeutung stofflicher Belastungen in abiotischen und biotischen Matrices

Ansprechpartner

Monitoring und Elementanalytik: Dr. Heinz Rüdel

Tel: +49 2972 302 - 301

heinz.ruedel@ime.fraunhofer.de

Organische Analytik: Dr. Josef Müller

Tel: +49 2972 302 - 216

josef.mueller@ime.fraunhofer.de

Boden- und Gewässerschutz

- Entwicklung und Anwendung von Verfahren zur Erfassung des Verhaltens und der Wirkung anthropogener Kontaminanten in Böden, einschließlich Sekundärrohstoffdüngern und Abfällen
- Erfassung und Bewertung des aktuellen Bodenzustands: physikochemische Analysen; bodenbiozönotische und ökotoxikologische Untersuchungen; Ermittlung der Beeinträchtigung der Biodiversität und ökosystemarer Funktionen
- Erstellung und Beurteilung von Bodensanierungskonzepten unter besonderer Berücksichtigung verfügbarer Schadstoffanteile und von Selbstreinigungsprozessen
- Monitoring zur Bestimmung der Gewässerqualität: Biomarkeranalysen (Östrogen-Rezeptortests, UMU-Tests, Vitellogenin-Untersuchungen); Fisch-Embryotests; ökologisches Gewässermonitoring
- Beurteilung der stoffbezogenen Wasserqualität: Erfassung und Bewertung der Konzentration problematischer Stoffe
- Ableitung von Wasserqualitätszielen im Rahmen der europäischen Gewässerrahmenrichtlinie
- Bereitstellung und Vertrieb von Referenzböden (Refesol-Programm des UBA) für Prüfzwecke

Ansprechpartner

Bodenbiologie: Dr. Kerstin Hund-Rinke

Tel: +49 2972 302 - 266

kerstin.hund-rinke@ime.fraunhofer.de

Aquatische Ökologie: Dr. Udo Hommen

Tel: +49 2972 302 - 255

udo.hommen@ime.fraunhofer.de

Ökologische Chemie: Dr. Kerstin Derz

Tel: +49 2972 302 - 201

kerstin.derz@ime.fraunhofer.de

Wasserqualität: Dr. Andrea Wenzel

Tel: +49 2972 302 - 329

andrea.wenzel@ime.fraunhofer.de

Environmental monitoring

- Development of and consulting on sampling strategies
- Problem-oriented sampling of water, soil and air
- Elemental speciation analysis, e.g. using GC-AED, GC-ICP/MS or HPLC-ICP/MS coupling
- Species-specific isotope dilution analysis of organometallic compounds by GC-ICP/MS coupling
- Tracking organic contaminants in the water and sediment phase, in soil, air and in biological matrices
- Identification and quantification of emerging pollutants
- Analytical determination of hazardous wastes (industrial and military sites)
- Testing and decontamination of contaminated materials (e.g. protective clothing)
- Sample preparation and storage under cryogenic conditions
- Assessment of the ecological relevance of substance impact in biotic and abiotic matrices

Contact

Monitoring and elemental analysis: Dr. Heinz Rüdél

Tel: +49 2972 302 - 301

heinz.ruedel@ime.fraunhofer.de

Organic analysis: Dr. Josef Müller

Tel: +49 2972 302 - 216

josef.mueller@ime.fraunhofer.de

Soil and Water Protection

- Development and application of procedures to determine the fate and effects of anthropogenic contaminants in soils including secondary raw materials and waste material
- Determination and assessment of the current state of soils: Physicochemical analysis; analysis of soil biocoenosis, ecotoxicological investigations; impairment of ecosystem structures (biodiversity) and functions
- Elaboration and assessment of remediation concepts considering available pollutant portions and NA / ENA (natural attenuation / enhanced natural attenuation) processes
- Monitoring water quality: Biomarker analysis (estrogen receptor tests, UMU tests, vitellogenin analysis); fish embryo assays; ecological monitoring of surface waters
- Assessment of substance-related water quality: determination and assessment of the concentration of problematic substances
- Derivation of water quality objectives according to the European Water Framework Directive
- Supply and distribution of reference soils (Refesol-program of the German Federal Environment Agency) for testing purposes

Contact

Soil biology: Dr. Kerstin Hund-Rinke

Tel: +49 2972 302 - 266

kerstin.hund-rinke@ime.fraunhofer.de

Aquatic ecology: Dr. Udo Hommen

Tel: +49 2972 302 - 255

udo.hommen@ime.fraunhofer.de

Ecological chemistry: Dr. Kerstin Derz

Tel: +49 2972 302 - 201

kerstin.derz@ime.fraunhofer.de

Water quality: Dr. Andrea Wenzel

Tel: +49 2972 302 - 329

andrea.wenzel@ime.fraunhofer.de

AUSSTATTUNG DES INSTITUTS INSTITUTE FACILITIES AND EQUIPMENT



Liegenschaft und Nutzflächen

Das Institut verfügt in Schmallenberg über eine Nutzfläche von ca. 6600m². Etwa ¾ dieser Fläche werden als Laboratorien bzw. Umweltsimulationsanlagen genutzt. Für die Umweltprobenbank des Bundes und Probenbanken für weitere Kunden steht ein Gebäude mit 350m² als Cryolager zur Verfügung. Die Institutsgebäude in Aachen umfassen eine Hauptnutzungsfläche von 5400m² einschl. 1600m² Gewächshausfläche und GMP-Gebäude. In Schmallenberg und Aachen sind Laborräume des Sicherheitsstandards S1 und S2 vorhanden; der Institutsteil in Schmallenberg verfügt zudem über Laboratorien des Sicherheitsstandards L2 und L3.

Special equipment and work tools

The Fraunhofer IME in Schmallenberg comprises 6600m² of office and laboratory space, with 75% used for laboratories and environmental simulation facilities. A special 350m² building is used as a cryostorage facility for the Federal Environmental Specimen Bank and provides cryobanks for other customers. The institute building in Aachen comprises 5400m² of office and laboratory space, a 1600m²-greenhouse and a GMP facility. Level 1 and Level 2 containment facilities are available in Schmallenberg and Aachen; level 2 and 3 laboratories are available in Schmallenberg.

Molecular Biology

- Automated biorobotic system for the handling and selection of high-production animal cell lines (Tecan/Innovatis)
- Biomek 2000 and FX 96 robotic stations
- Tecan protein crystallization robot
- ABI 3730 DNA Analyzer
- ABI PRISM 7700 RT-PCR System
- Bio Rad Real-Time PCR System, CFX96
- Bio Rad PCR device with fast reaction module, C1000 Thermal Cycler
- QPix colony picker and microarray printer
- ScanArray 5000 biochip scanner
- Agilent High-Res Microarray Scanner
- Dionex preparative HPLC system with diode array detector and fluorescence detector
- Dionex Micro-HPLC with diode array detector
- Dionex analytic HPLC system with autosampler
- Bruker Daltonics LC/MS/MS system, micrOTOF-Q II
- Portable GC/MS system with electro-antennographic detection (EAD)
- Fuji phosphor and chemiluminescent imaging system
- Leica DM-RB research microscopes
- Leica fluorescence stereomicroscope MS16Fica
- Leica inverse fluorescence microscope DM IL LED
- Leica TCS-SP spectral confocal microscope
- Evotec Opera System
- Fuji LAS 1000 cooled camera system
- Fuji FLA 2000 bio imaging analysis system
- Evotec Cytocon 300 (single cell cloning system)
- Beckton Dickinson FACScalibur and FACSVantage
- Cell culture laboratories including automated cell picking
- Palm laser microdissection system
- EPG Systems Electrical Penetration Graph (EPG) System
- Particle gun
- Analytic Jena dual-beam spectrophotometer, Specord 210
- Tecan luminometer, Infinite F200
- Gel documentation system
- Non-GMP process development / feasibility studies facility to produce recombinant proteins (1 - 30 L scale) in microbes, animal and plant cell cultures
- DAS-GIP fed batch pro system (16 x)
- GMP-compliant multi-purpose production suite for the production of APIs at the 350-L scale
- GE Healthcare Äkta Process
- Carr P6 & Westfalia CSC6 continuous centrifuges (GMP)
- Äkta chromatography systems
- Sartorius Alpha and Beta crossflow filtration systems
- SLM Aminco Bowman AB-2 fluorimeter
- BIAcore 2000, BIAcore T100
- Chrysoptic - Osmomat 030



- Oxford Cryostream and Oxford Xenon Cell
- Bruker-Nonius FR591 rotating anode X-ray generator, Osmic Confocal Max-Flux™ blue optic X-ray mirrors, X Ray Research Mar345 image plate
- Silicon Graphics workstations including stereo device software for solving protein structure (M.S.I. Insight II / Discover, Denzo, Scalepack, CCP4, SHEL-X, SHARP, PHASES, X PLOR, O)
- Ettan DIGE Imager and DeCycler 2D Software
- MS-Suite for proteomic analysis
- Shimadzu GCMS-QP2010S + Shimadzu HPLC System
- Applied Biosystems LC/QTrap System
- Suite for metabolome analysis

Applied Ecology

Analytical equipment

- Equipment for ¹⁴C-analysis (HPLC, TLC, LSC)
- Equipment for inorganic trace analysis (e. g. ICP-MS, HPLC/ICP-MS, GC/ICP-MS, ICP-OES, Mercury Analyzer, IC)
- Equipment for organic trace analysis (e. g. AED, GC-MS/MS, SBSE-GC/MS/O, GC/MSD with MPS2 + SPME Unit, HPLC-MS/MS)
- Mass spectrometers (incl. high resolution instruments LC/MS - LTQ Orbitrap™Hybrid FT Mass Spectrometer) coupled with GC and HPLC
- 700 MHz NMR with cryoplatfrom; sample preparation by HPLC-SPE
- Automated extraction procedures (e. g. ASE, SPE, HSE, thermoextraction)
- Thermoanalysis (TG-DSC)
- Malvern Mastersizer 2000 and Zetasizer Nano ZS
- Flow-through cytophotometer

Laboratory ecotoxicological facilities / devices

- Model sewage treatment plants (use of ¹⁴C-labeled substances possible)

- Seven flow-through facilities for ecotoxicological studies
- Two facilities for large static ecotox studies (e. g. fish full life cycle studies in water-sediment systems)

Facilities for environmental simulations (*isotope-labeled chemicals possible)

- 36 outdoor lysimeters (1 m², 0.7 - 1.2 m depth)*
- 3 x 16 aquatic microcosms (1 m³ volume) incl. simulation of seasons and climatic regions*
- Artificial stream system*
- Facilities for simulating soil and waste material treatments under controlled extreme ecological conditions*
- Facility for outdoor studies involving special exposure of ecosystem compartments in plot trials*
- Glasshouse with different climatic zones for crop cultivation, including cultivation in lysimeters*
- Climatic chamber
- On site determination of NO_x elimination from the air by nano-coated materials

Outdoor mesocosm facilities (in cooperation)

- 15 outdoor ponds (5 m³ volume) in cooperation with gaiac, Research Institute for Ecosystem Analysis and Assessment, Aachen
- Five artificial ponds for enclosure studies in cooperation with Mesocosm GmbH, Homberg

Software tools and simulation models

- Exposure assessment models: e. g. PELMO, STEPS 1 - 2 in FOCUS, FOCUSPELMO, ABIWAS
- Ecological models: population models, e. g. for daphnia and zebrafish; food web models
- Ecological effect statistics: CANOCO, Community Analysis (CA), ToxRat Prof., SPSS
- QSAR-software: PropertEst
- Modeling environments and tools including GIS

DAS INSTITUT IN ZAHLEN

HAUSHALT

In 2011 konnte der Betriebshaushalt um rund 1,3 Mio. € auf insgesamt 18,3 Mio. € gesteigert werden, was einem Wachstum des operativen Geschäfts von 7,7 % entspricht. Die Summe der externen Erträge aus Betriebs- und Investitionshaushalt konnte insgesamt auf gleich hohem Niveau wie im Vorjahr bestätigt werden. Dabei belief sich die Finanzierung aus selbst erwirtschafteten Mitteln auf 78 %. Für Neu- und Ersatzinvestitionen wurden 4,2 Mio. € verausgabt. Besonders hervorzuheben ist die Anschaffung eines 700-MHz-NMR-Gerätes im Wert von 1,4 Mio. € für den Standort Schmallebenberg zur Stärkung des Geschäftsfelds „Aufnahme und Metabolismus von Agrochemikalien“. In Aachen wurden für die Durchflusszytometrie Geräte mit einem Gesamtwert von 740 T€ angeschafft.

PERSONAL

Ende 2011 waren an den Standorten Aachen, Schmallebenberg, Münster und Gießen des IME 260 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter angestellt. Dies bedeutet einen Zuwachs von über 10 % gegenüber dem Vorjahr. Der Frauenanteil am Fraunhofer IME betrug 49,6 %.

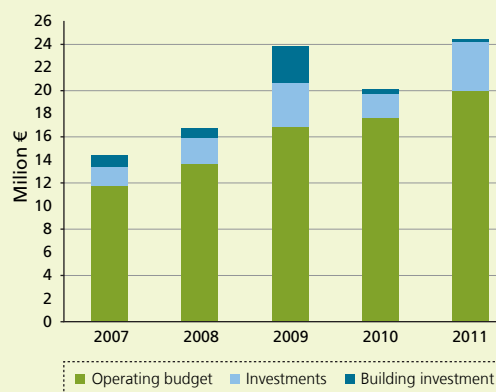
FRAUNHOFER CMB UND CSB

Der Betriebshaushalt des Centers for Molecular Biotechnology CMB in Newark, Delaware, belief sich in 2011 auf 13,4 Mio. €. Der Wirtschaftsertrag lag bei 57,2 %. Ende 2011 waren am CMB knapp 100 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter angestellt.

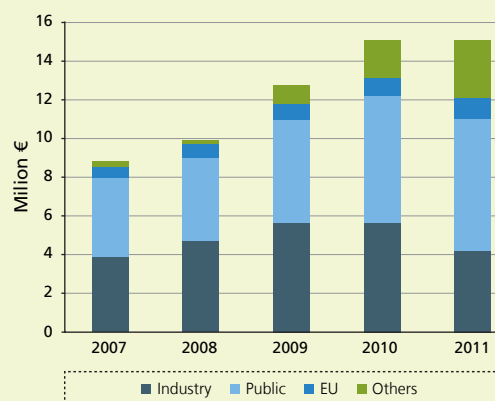
Das Fraunhofer Chile Research - Center for Systems Biotechnology absolvierte sein erstes Jahr mit einem Betriebshaushalt von 2,3 Mio. €. Ende 2011 waren 46 Personen angestellt.

Der kumulative operative Betriebshaushalt von IME, CMB und CSB betrug 2011 insgesamt 33,9 Mio. €. Das entspricht einem Wachstum von 12,6 % im Vergleich zum Vorjahr.

Total budget of the Fraunhofer IME

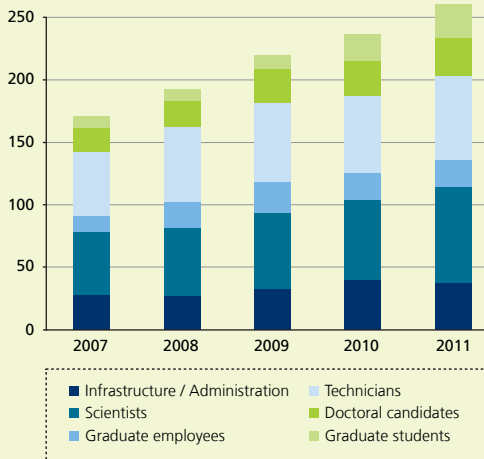


External financing of the Fraunhofer IME

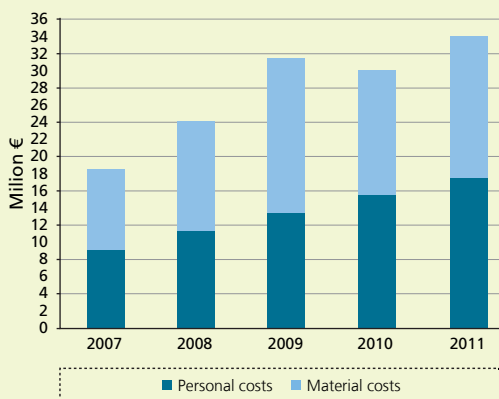


INSTITUTE DATA, 2011

Employees of the Fraunhofer IME



Operational budget IME, CMB and CSB (since 2011)



BUDGET

In 2011, the institute's operating budget was 18.3 million euro, which is 1.3 million euro more than in 2010, equivalent to a growth rate from operations of 7.7%. The sum of external revenues (operating budget plus capital budget) was the same as the previous year. The third party revenues (total rho) amounted to 78%.

We used 4.2 million euro for new and replacement investments. A special highlight was the acquisition of a 700 MHz nuclear magnetic resonance (NMR) spectrometer worth 1.4 million euro for the IME site in Schmallenberg to strengthen the research field "Uptake and Metabolism of Agrochemicals". In Aachen, the flow-cytometry unit also benefited from a 740,000 euro investment.

PERSONNEL

At the end of 2011, the Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology had 260 employees at its sites in Aachen, Schmallenberg, Gießen and Münster, 10% more than in 2010. Approximately 49.6% of Fraunhofer IME's employees are female.

FRAUNHOFER CMB AND CSB

The total operational budget of the Center for Molecular Biotechnology in Newark, Delaware, was 13.4 million euro in 2011, 57.2% of which was earned through industry contracts. At the end of 2011, approximately 100 people were employed at the CMB.

The Fraunhofer Chile Research - Center for Systems Biotechnology passed its first year with an operational budget of 2.3 million euro. At the end of 2011 the new Center had 46 employees.

The cumulative operating budget of the Fraunhofer IME, CMB and CSB amounted to 33.9 million euro, an increase of 12.6% over the previous year.



BRUKER

Ascend™ 700



2011

**FORSCHUNGSARBEITEN
UND ANWENDUNGEN**

**RESEARCH ACTIVITIES
AND APPLICATIONS**

PRÄDIKTIVE MARKER FÜR ENTZÜNDUNGSVERLÄUFE

PREDICTIVE MARKERS FOR CHRONIC INFLAMMATION

Hintergrund und Ziele

Der demografische Wandel in industrialisierten Ländern führt zu einem Anstieg chronischer Erkrankungen, z. B. des Dekubitalgeschwürs, wobei sich gleichzeitig die Versorgungssituation der Patienten verschlechtert. Dieser Entwicklung kann nur durch eine verbesserte Vorsorge in Kombination mit einer Kostenreduktion bei therapeutischen Verfahren durch höhere Effizienz und durch einen Ausbau der Selbstversorgung des Patienten und der ambulanten Behandlung begegnet werden.

Projektbeschreibung

SKINHEAL ist ein interdisziplinäres Projekt aus dem Fraunhofer-Programm „Märkte von Übermorgen“ unter Beteiligung verschiedener Institute (IGB, IME, ISC, MEVIS und EMFT). Es umfasst die fünf Teilaspekte: Behandlungskontrolle, Effizienzsteigerung, Ausbau ambulanter Therapieansätze, Kostensenkung und Nachweis eines zusätzlichen Nutzens. Dabei entwickelt das Fraunhofer IME ein Wundheilungsmodell, in dem prädiktive Marker für Heilungsverlauf identifiziert werden sollen. Hier soll vor allem die Rolle der Makrophagen – deren Phänotypen und Sekretionsmuster – näher untersucht werden.

Ergebnisse

Durch Verwendung bestimmter Mediatoren lassen sich Makrophagen in verschiedene Subtypen überführen, die einen Entzündungsprozess günstig beeinflussen (M1) oder chronifizieren können (M2). Die Rolle dieser Subtypen – unter besonderer Berücksichtigung des Marker CD64 – soll in einem chronischen *in vitro*-Wundmodell untersucht werden. CD64 ist ein Makrophagen-spezifischer Oberflächenrezeptor, der als Angriffspunkt für eine gezielte Eliminierung von M2-Subtypen durch Immuntoxine genutzt werden kann. In einem Hautreizungsmodell konnte die entzündungshemmende Wirkung CD64-spezifischer Immuntoxine bereits erfolgreich dargestellt werden.

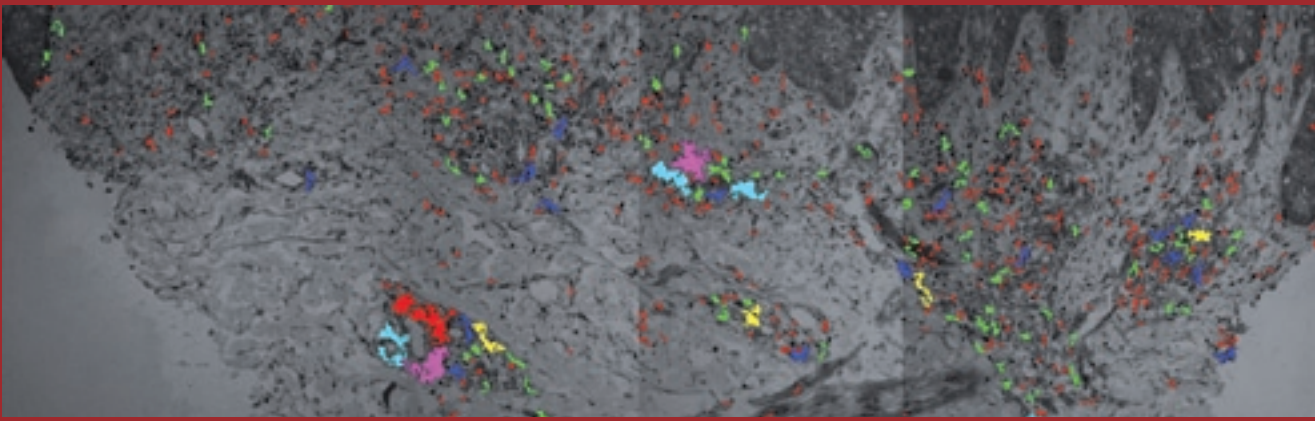
Es handelt sich um den ersten Beleg für eine maßgebliche Rolle aktivierter Makrophagen bei Entzündungsprozessen der Haut und eröffnet durch die gezielte Beeinflussung dieser Makrophagen neue Therapieansätze. Mit Hilfe des Modells sollen weitere Marker identifiziert werden, die verbesserte qualitative und quantitative Bewertungen chronischer Entzündungserkrankungen der Haut ermöglichen. Molekularbiologische und gentechnologische Verfahren zur Identifikation von Bindungsstrukturen, deren Modifikation und Funktionalisierung entsprechend den Erfordernissen der Projektpartner stellen die technologische Plattform an der Schnittstelle zu den verschiedenen Teilprojekten dar.

Fazit

Zunehmende chronische Erkrankungen, wie das Dekubitalgeschwür, stellen kosten- und pflegeintensive Faktoren im Gesundheitswesens dar, denen mit verbesserter Selbstversorgung der Patienten und fernüberwachten ambulanten Verfahren begegnet werden kann. Neue Konzepte für Makrophagenspezifische prognostische und therapeutische Ansätze können hier einen wertvollen Beitrag liefern, insbesondere die gezielte Eliminierung schädlicher Subtypen. Der positive Effekt auf den Verlauf chronischer Entzündungen ist bereits an unserem Hautmodell gezeigt worden.

Auftraggeber / Sponsor

Das Projekt wurde teilweise aus Mitteln der Fraunhofer-Gesellschaft finanziert.



F1

Background and aims

Demographic changes in the industrial countries have increased the number of people suffering from chronic diseases such as bedsores, but the number of care professionals has declined. This continuing trend can only be addressed by improving prevention and reducing treatment costs by increasing efficiency and promoting patient self-care. The aim of the Fraunhofer 'Beyond Tomorrow' project SKINHEAL is to develop cost-effective strategies for self-diagnosis and outpatient therapy (ambulatory care).

Approach

The Fraunhofer SKINHEAL project involves five Fraunhofer Institutes (IGB, IME, ISC, MEVIS and EMFT) and has five principal objectives: treatment monitoring, higher efficiency, increased ambulatory care, cost reduction and proof of principle in the development phase. The role of Fraunhofer IME is to develop models for wound healing and to identify markers that monitor the healing process. Macrophages are important in wound development and our approach is therefore to characterize macrophage phenotypes and the mediators they secrete.

Results

We used different mediators to manipulate the behaviour of macrophages *in vitro* and induce the development of subtypes that promote healing (M2) or that inhibit healing and promote chronic inflammation (M1). We have also investigated the role of these subtypes using *in vitro* chronic wound models, focusing on the expression of CD64 which promotes the maintenance of a chronic immune response. The elimination of CD64-positive cells using a targeted immunotoxin in an irritant-induced chronic skin inflammation model resulted in the efficient abrogation of inflammation. This is the first proof that activated macrophages play a role in cutaneous inflammation suggesting that targeting such cells could be an effective strategy to enhance wound healing. Using these models, we aim

to identify additional markers and mediators that determine the quality and intensity of the chronic cutaneous inflammatory response and others that allow us to refine it. Genetic engineering will be used to identify and synthesize the binding domains that affect macrophage responses and these will be adapted and functionalised for use in other branches of the project.

Conclusion

The increasing prevalence of chronic inflammatory disease requires the development of cost-effective treatments that can be self-administered and monitored remotely by health professionals on an outpatient basis. Macrophages play an important role in chronic inflammatory immune responses, so monitoring strategies and therapeutic interventions targeting these cells can be beneficial. The direct targeting of activated macrophage subpopulations that prolong chronic inflammations can improve wound healing in our in-house models of cutaneous inflammation.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Theo Thepen

Tel: +49 241 6085-11131

theophilus.thepen@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Quantitative staining of activated macrophages in chronically inflamed skin. Different colours indicate the infiltrate sizes.

ARTIFIZIELLE FORISOME: EINE NEUE GENERATION KONTRAKTILER BIOMATERIALIEN

ARTIFICIAL FORISOMES: A NEW GENERATION OF CONTRACTILE BIOMATERIALS

Hintergrund und Ziele

Die Entwicklung von lab-on-chip-Systemen erfordert die Erforschung und Bereitstellung biomimetischer Aktuatoren, die als Ventil den Stofffluss in mikrofluidischen Systemen selektiv regulieren können. Forisome sind kontraktile Biopolymere, die im pflanzlichen Röhrensystem Phloem den Zuckertransport regulieren, indem sie nach mechanischer Verletzung die Röhren mittels einer ATP-unabhängigen, reversiblen Konformationsänderung verschließen. Dabei verändern die Forisome ihre Form von einer bis zu 50 µm langen kristalloiden Spindel in eine dispergierte Pfropfenform (Figure 1). Diese Reaktion ist *ex vivo* durch die Applikation divalenter Kationen und Veränderungen des pH-Wertes induzierbar; ein Forisom kann diese Konformationsänderung bis zu 5000 Mal durchlaufen.

Das Potential der Forisome als *smart biomaterials* wurde mittels des Prototyps eines mikrofluidischen Systems demonstriert, in dem das Forisom als Mikroventil diente und mittels Elektrotitration angesteuert wurde. Da die Aufreinigung der Forisome aus Pflanzenmaterial sehr aufwendig ist und diese somit technisch nicht in großem Maßstab nutzbar sind, sollte die Expression artifizierlicher Forisome in einem geeigneten System entwickelt werden, um die kostengünstige Produktion der Proteinkörper zu ermöglichen und ihre Eigenschaften mittels Mutationen gezielt verändern zu können.

Projektbeschreibung

Die Identifizierung potentieller Forisomengene mittels molekularbiologischer Charakterisierung der pflanzlichen Proteinkörper bildete die Basis der rekombinanten Herstellung artifizierlicher Forisome. Darüber hinaus bietet die Expression artifizierlicher Forisome in der Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae* die Möglichkeit einer kostengünstigen Aufreinigung (Figure 2), so dass der Einsatz der Proteinkörper als *smart biomaterials* in greifbare Nähe rückt.

Ergebnisse

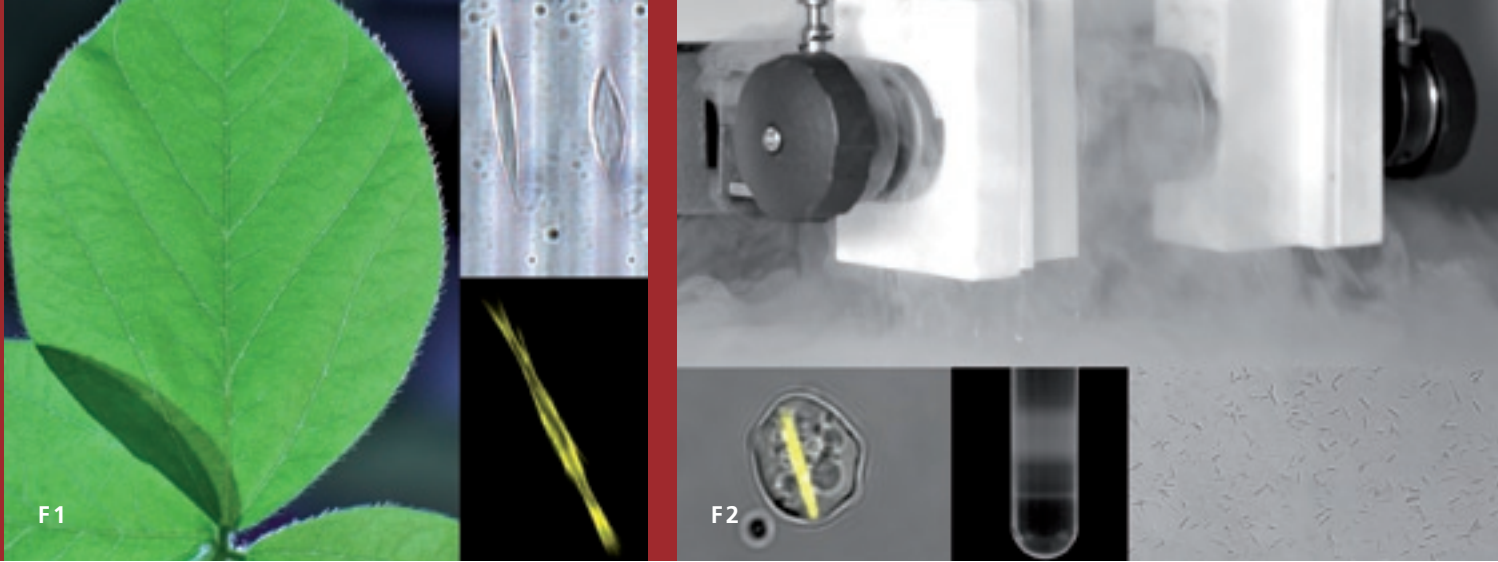
Die Peptidgenerierung via Massenspektrometrie ermöglichte die Identifizierung der Forisomengene aus den Modellpflanzen *Medicago truncatula* und der Sojabohne *Glycine max*. Die hinsichtlich ihrer Funktion als *MtSEO-F1 – F4* bezeichneten Forisomengene (sieve element occlusion by forisomes) waren gleichzeitig die Namensgeber für die *SEO*-Genfamilie. Die Expression der einzelnen Forisomen-Untereinheiten in unterschiedlichen Wirtssystemen (Tabak, Hefe) resultierte nach Expression von *MtSEO-F1* oder *MtSEO-F4* in der Ausbildung artifizierlicher Forisome, die in Form und Reaktion ihren natürlichen Vorbildern stark ähneln. Eine detaillierte Analyse der rekombinanten Proteinkörper bezüglich ihrer Geometrie und Funktion zeigte, dass diese Biomaterialien je nach verwendetem Gen und Expressionssystem in unterschiedlichen Größen und mit unterschiedlichen Reaktionsstärken hergestellt werden können.

Fazit

Die Etablierung der Herstellung artifizierlicher Forisome in Tabak und Hefe ermöglicht somit die Massenproduktion eines maßgeschneiderten *smart biomaterials*. Damit ist ein entscheidender Schritt hinsichtlich der biotechnologischen Nutzung der Forisome getan. Auf Basis der heterologen Expression sind nun unterschiedliche Anwendungen – wie etwa der forisomenbasierte Aufbau von Matrizen für die Zellkultur, der Einbau als biologisches Ventil für Mikrokanäle oder die Konstruktion eines artifizierlichen Muskels – realisierbar und bieten die Grundlage unserer nächsten Studien.

Auftraggeber / Sponsor

MAVO – Smart Plastics, Fraunhofer-Gesellschaft



Background and aims

The development of lab-on-a-chip devices requires the preparation of biomimetic actuators that can regulate the flow of materials in microfluidic systems. Forisomes are contractile biopolymers that act as ‘stop-cocks’ to regulate sugar transport in the phloem of plants following injury. This is achieved by a reversible, ATP-independent conformational change in which forisomes alternate between a condensed spindle structure 50 μm in length and a dispersed plug (Fig. 1). This reaction can be induced *ex vivo* by the addition of divalent cations or a change in pH. Remarkably, a single forisome can change its conformation up to 5000 times. The potential of forisomes to act as smart biomaterials was demonstrated in a technical prototype containing immobilized forisomes that functioned as microvalves triggered by electrotitration. However, the purification of forisomes from plant material is labor-intensive, which limits their use in large-scale technical applications. We therefore aimed to express artificial forisomes in a heterologous system to establish a cost-efficient production platform and to allow the modification of forisome properties by mutagenesis.

Approach

The production of artificial forisomes began with the purification and molecular characterization of forisome proteins from plants and the identification of the corresponding genes. This allowed the expression of artificial forisomes as recombinant proteins in yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) and the cost-efficient purification of artificial forisomes on a large scale (Fig. 2). This represents a significant step forward in the development of forisomes as smart biomaterials.

Results

Native forisomes isolated from the model plant *Medicago truncatula* and the soybean *Glycine max* were digested with trypsin, and peptide sequencing by mass spectrometry led to

the identification of four forisome genes (named *MtSEO-F1 – F4*). These are the founding members of the *SEO* gene family, and the *SEO-F* designation refers to sieve element occlusion by forisomes. Expression of individual forisome genes in tobacco and yeast showed that two of the proteins (*MtSEO-F1* and *MtSEO-F4*) could assemble into homomeric artificial forisomes that strongly resembled their heteromeric native counterparts. Detailed microscopy showed that the geometry and reaction behavior of the artificial forisomes varied according to both the subunit composition and the expression platform.

Conclusion

The development of tobacco and yeast platforms for the production of artificial forisomes allows, for the first time, the production and purification of these tailor-made smart biomaterials in sufficient quantities for downstream applications. The establishment of a convenient purification method for artificial forisomes paves the way for the development of forisome-based matrices for cell culture, microfluidic systems with forisome valves, and artificial muscles. Our results therefore provide a promising basis for the further development of novel applications for forisomes.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Gundula Noll
gnoll@uni-muenster.de

Dr. Boje Müller
lowis.gerrit.boje.mueller@uni-muenster.de

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

Figure 1: Conformational change of a forisome isolated from Medicago truncatula. Forisomes can be visualized by YFP-tagging. Figure 2: Preparation of artificial forisomes from yeast.

TESTSYSTEM ZUM VERGLEICH VON EXPRESSIONSKONSTRUKTEN IN TABAK

A SCREENING ASSAY FOR THE ANALYSIS OF GENE EXPRESSION IN TOBACCO

Hintergrund und Ziele

Tabak (*Nicotiana tabacum*) ist eine gut charakterisierte Plattform zur Produktion einer breiten Vielfalt unterschiedlicher rekombinanter Proteine. Obwohl pflanzliche Expressionssysteme viele Vorteile aufweisen (komplexe posttranslationale Modifikationen, Kosteneffizienz bei der Produktion, hervorragendes Scale-up-Potenzial), werden in der Regel jedoch nur geringe Expressionslevel erzielt. Diese Level werden durch die Zusammensetzung der Genkassette (Wahl des Promotors, UTR, Lokalisation des Proteins in der Zelle, usw.) sowie durch generelle Eigenschaften des rekombinanten Proteins (Größe, Stabilität, Löslichkeit und Toxizität) beeinflusst. Um eine maximale Ausbeute an funktionalem Zielprotein zu erreichen, werden häufig verschiedene Konstrukte getestet, um den Einfluss der unterschiedlichen Vektorelemente auf die Akkumulation oder Stabilität der Zielproteine zu untersuchen. Dies geschieht üblicherweise durch eine transiente Transformation von Blattmaterial mit Agrobakterien, die das entsprechende Expressionskonstrukt tragen. Es ist allerdings bekannt, dass die transiente Genexpression in Tabak zu einer ungleich verteilten Akkumulation der rekombinanten Proteine führt, wodurch es zu einer Fehlinterpretation bei der Bewertung der Effizienz von Expressionskonstrukten kommen kann. Daher war das Ziel dieses Ansatzes festzustellen, wie stark sich die ungleichmäßige Akkumulation auf die Ergebnisse eines Screening-Ansatzes auswirkt, und einen robusten Screening-Assay zu entwickeln.

Projektbeschreibung

Wir haben den Einfluss des Blattalters wie auch der Position im Blatt, das zur Infiltration der Agrobakterien verwendet wird, auf die Akkumulation von drei unterschiedlichen Modellproteinen untersucht – sowohl Blattalter als auch Blattposition hatten dabei einen signifikanten Einfluss. Um diese Einflüsse auszugleichen, wäre es notwendig, pro Konstrukt alle Blätter einer Pflanze zu infiltrieren. Die Untersuchung mehrerer Konstrukte wäre somit sehr zeit- und arbeitsaufwändig.

Wir haben die Arbeitshypothese aufgestellt, dass für eine hinreichend genaue Bestimmung der Proteinakkumulation nicht alle Teile einer Pflanze, sondern eine definierte Anzahl zufällig ausgewählter Teile ausreichend sein sollte.

Ergebnisse

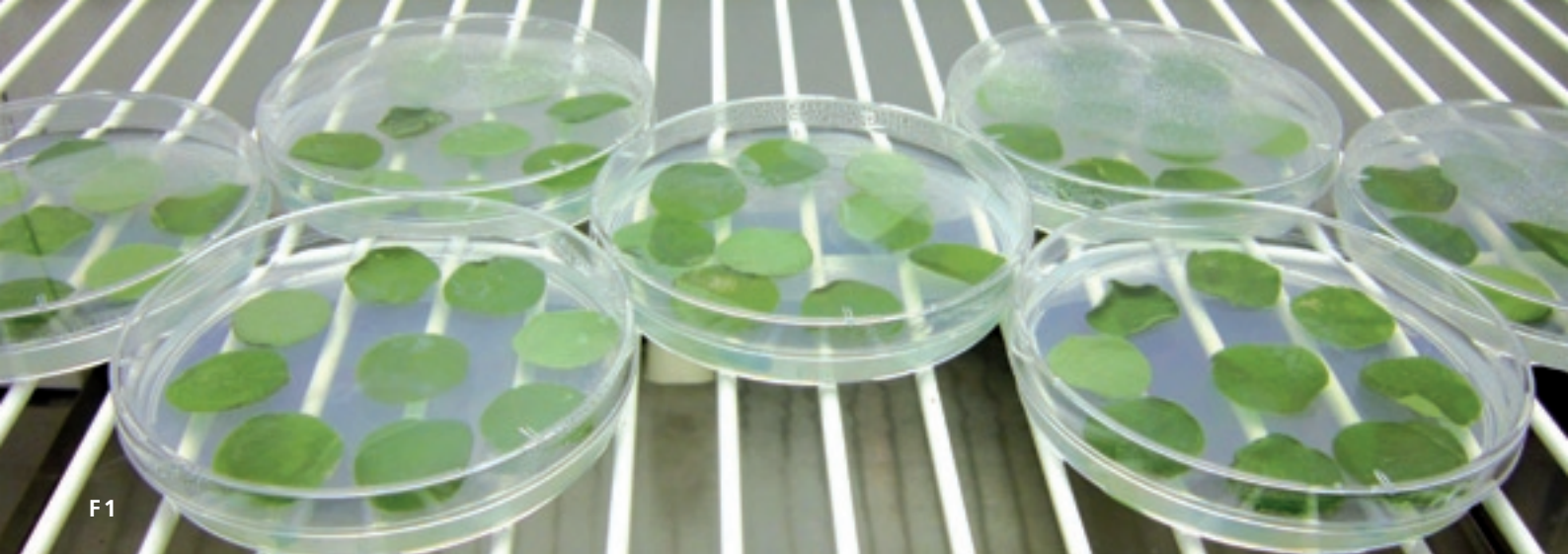
Blattscheiben (*leaf discs*) wurden aus allen Blättern einer sechs bis acht Wochen alten Tabakpflanze ausgestanzt und vorsichtig randomisiert (Figure 1). Die Auswahl und Infiltration von nur neun dieser *leaf discs* war ausreichend, um eine reproduzierbare und genaue Bestimmung der Akkumulationslevel zu ermöglichen, was am Beispiel von drei Modellproteinen gezeigt werden konnte. Der Vergleich biologischer Replikate eines Konstrukts hat gezeigt, dass die von Blattalter und Blattpositionseffekten verursachten Varianzen hinsichtlich der Proteinakkumulation auf den Faktor 2 reduziert werden konnten. Bei klassischen Screening-Verfahren, bei denen Agrobakterien an verschiedenen Stellen eines Blattes injiziert werden, wurde hingegen eine Varianz von Faktor elf festgestellt. Damit können Konstrukt-basierte Effekte erst dann erkannt werden, wenn sie zu Unterschieden in der Proteinakkumulation von mehr als Faktor elf führen. Mit der hier entwickelten *leaf disc*-basierten Methode ist es möglich, bereits kleine Unterschiede zu erkennen, was eine bedeutende Verbesserung zu den bestehenden konventionellen Screening-Verfahren darstellt.

Fazit

Der *leaf disc*-basierte Infiltrationsansatz ermöglicht die gleichzeitige Analyse unterschiedlicher Zielgrößen in kleinem Maßstab. Gleichzeitig wird der größte Schwachpunkt konventioneller transientscher Infiltrationsmethoden – die inhomogene Proteinakkumulation – umgangen.

Auftraggeber / Sponsor

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), „PLANT-KBBE“



F1

Background and aims

Tobacco (*Nicotiana tabacum*) is a well-characterized platform for the production of recombinant proteins. Like other plant-based systems, tobacco plants are inexpensive, scalable and can carry out complex posttranslational modifications. However, they generally achieve only moderate expression levels, typically around 1-2% of total soluble protein (TSP). Protein yields are influenced by the transgene construct (e. g. the choice of promoter and other regulatory sequences, including those controlling the subcellular localization of the protein) and general features of the recombinant protein, such as its size, stability, solubility and toxicity to the host. Transient expression assays in leaf explants are often used to determine the effect of construct design on recombinant protein accumulation and stability, allowing the optimal expression strategy to be selected. However, transient expression mediated by *Agrobacterium tumefaciens* tends to cause heterogeneous protein accumulation in tobacco leaves, thus leading to misleading results when rating different expression constructs. We therefore aimed to quantify the impact of heterogeneous protein accumulation in expression construct screening and to develop a more robust and reproducible screening assay.

Approach

We investigated the influence of growth stage and leaf position on the accumulation of three model proteins, and found that both factors had a significant impact. Controlling for such heterogeneous protein accumulation would require the infiltration and subsequent extraction of protein from all the leaves on an individual plant, thus ruling out the testing of more than one construct per plant and increasing the complexity of screens involving multiple constructs. We proposed that a sufficiently precise measurement of recombinant protein accumulation could be obtained by analyzing only a few randomly-chosen leaf segments rather than an entire plant.

Results

Leaf discs were obtained from all the leaves of a 6 - 8-week-old tobacco plant and were carefully randomized (Fig. 1). A random panel of just nine infiltrated leaf discs was sufficient to provide an adequate measurement of recombinant protein accumulation, and this is the case for three independent model proteins. The comparison of biological replicates representing each of the three model proteins revealed that differences in recombinant protein accumulation caused by leaf age and position could be reduced to a factor of two, in contrast to the 11-fold difference observed in conventional screening methods. Therefore age and position effects in conventional screens mask differences in construct performance unless these cause more than an 11-fold difference in protein accumulation, whereas the novel leaf disc assay offers a significant increase in sensitivity and allows the detection of differences between constructs that result in a two-fold or more change in recombinant protein accumulation.

Conclusion

Our new leaf disc infiltration method is a sensitive yet small-scale approach for the side-by-side analysis of different expression constructs which eliminates the primary drawback of conventional transient infiltration screening, i.e. heterogeneous protein accumulation.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Stefan Rasche
Tel: +49 241 6085-12321
stefan.rasche@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Infiltrated leaf discs are incubated for three days on agar plates to produce the recombinant protein.

PFLANZLICHE PRODUKTION HUMANER ANTIKÖRPER IN 200-L-EINWEGBIOREAKTOREN

PLANT-BASED PRODUCTION OF HUMAN ANTIBODIES IN 200-L SINGLE-USE BIOREACTORS

Hintergrund und Ziele

Pflanzenzellen sind ein attraktives Expressionssystem zur rekombinanten Herstellung biotechnologischer und pharmazeutischer Wirkstoffe. Es werden nicht nur intakte Pflanzen genutzt, sondern auch Pflanzensuspensionskulturen, die in geschlossenen Systemen unter definierten Bedingungen kultiviert werden und somit eine kontrollierte Prozessführung gewährleisten. Neben der routinemäßigen Kultivierung von pflanzlichen Suspensionskulturen in Schüttelkolben erfolgt bei einer Vergrößerung des Produktionsmaßstabes meist der Wechsel auf Glas- oder Edelstahlrührreaktoren. Demgegenüber stellen Einwegbioreaktorsysteme eine neue Alternative zu diesen klassischen Kultivierungsgefäßen dar. Sie stoßen auf breite Akzeptanz und kommen aktuell vermehrt bei der Kultivierung von tierischen Zellen zum Einsatz. Da die Eignung von Einwegbioreaktoren zur Kultivierung von Pflanzensuspensionszellen im größeren Maßstab noch wenig erforscht ist, sollte dies im Folgenden am Beispiel eines orbitalgeschüttelten 200-L-Einwegbioreaktors und einer Antikörper-produzierenden Tabaksuspensionskultur getestet werden.

Projektbeschreibung

Die verwendete pflanzliche Tabakzelllinie (Figure 1) produziert einen humanen Antikörper, der von den Zellen in das Kulturmedium sekretiert wird, so dass eine direkte Reinigung aus dem Kulturmedium möglich ist. Das orbitalgeschüttelte Einwegbioreaktorsystem besteht aus einem selbständig schüttelnden Metalltank, in den ein Einwegplastikbeutel mit einem maximalen Arbeitsvolumen von 200 L eingelegt wird (Figure 2). Der Einwegplastikbeutel verfügt über Begasungsanschlüsse sowie Kontaktpunkte für Optoden, die die Online-Messung des pH-Werts und des Gelöst-Sauerstoffs während der Kultivierung ermöglichen. Neben der Bestimmung des Zellwachstums stand auch die Analyse der Antikörperproduktion während der Kultivierung im Vordergrund.

Ergebnisse

Sowohl die Biomasseakkumulation der Pflanzenzellen als auch die Antikörperbildung bei der Kultivierung im 200-L-Einwegbioreaktor waren idealtypisch und identisch zum Wachstumsverlauf bzw. zur Produktbildung bei einer Kultivierung im Schüttelkolben. Da die zwanzigfache Vergrößerung des Kulturvolumens keine negativen Auswirkungen auf die Produktivität der Tabakzellen hatte, konnte die Skalierbarkeit des pflanzlichen Expressionssystems nachgewiesen werden. Anhand des online gemessenen Gelöst-Sauerstoffs ließ sich das Wachstum der Zellen über den gesamten Kultivierungszeitraum von ca. 130 Stunden kontinuierlich nachverfolgen. Anschließend wurde die Kultur geerntet, und die Zellen wurden durch Abnutschen vom Kulturmedium abgetrennt. Die Reinigung des funktionalen Antikörpers aus dem Medium erfolgte in drei Chromatographieschritten, wobei eine finale Produktwiederfindungsrate von bis zu 90% erreicht wurde.

Fazit

Im Rahmen des Forschungsvorhabens wurde die Eignung des orbitalgeschüttelten 200-L-Einwegbioreaktorsystems zur Kultivierung von Antikörper produzierenden Tabaksuspensionszellen nachgewiesen. Die Demonstration des Potenzials und der Skalierbarkeit von Pflanzenzellen als Produktionsplattform gelang eindrucksvoll, es konnte annähernd ein Gramm gereinigter Antikörper aus diesem Prozess gewonnen werden.

Auftraggeber / Sponsor / Partner

CoMoFarm-Projekt aus dem 7. EU-Rahmenprogramm für Forschung, Technologische Entwicklung und Demonstration (FP7)

Adolf Kühner AG, Basel, Schweiz



Background and aims

Plant cells can be used to produce valuable pharmaceutical and industrial proteins, either in the context of whole-plant systems or cell suspension cultures. The latter are beneficial because the cells can be cultivated in containment, under defined conditions that allow rigid process control. Cell suspension cultures are routinely cultivated in shake flasks, as well as glass or stainless steel stirred-tank bioreactors for process-scale manufacturing. In contrast, single-use bioreactors are a relatively new development, but they are rapidly emerging as an alternative to the classical cultivation vessels. Single-use bioreactors are already widely used with animal cells and have gained regulatory acceptance, but their suitability for the large-scale cultivation of plant cells has yet to be investigated in detail. We therefore tested an orbitally-shaken 200-L single-use bioreactor for the cultivation of tobacco suspension cells producing a human recombinant antibody.

Approach

Our model tobacco cell line (Fig. 1) produces a human antibody and secretes it into the culture medium allowing it to be purified directly from the culture broth. The bioreactor comprises an independent, orbitally-shaken metal tank lined with a disposable plastic bag that has a maximum working volume of 200 L (Fig. 2). The disposable plastic bag includes connectors for gassing as well as contacts for optodes that allow the in-line measurement of pH and dissolved oxygen. The most important parameters that we determined during cultivation were cell growth and antibody production.

Results

The biomass accumulation and antibody yields we achieved using the 200-L single-use bioreactor were identical to the performance of cells cultivated in shake flasks. This indicated that a twenty-fold scale-up in culture volume did not have any negative impact on the productivity of the tobacco cells,

demonstrating that the plant cell platform is scalable. Cell growth was measured continuously during the 130-hour cultivation, based on the in-line measurement of dissolved oxygen and biomass accumulation. The culture broth was then harvested and the plant cells were separated from the culture medium by vacuum tank filtration. Three chromatography steps were then used to purify the recombinant antibody, giving a final product recovery rate of up to 90%.

Conclusion

The results of this research project have demonstrated the suitability of an orbitally-shaken 200-L single-use bioreactor for the cultivation of antibody-producing tobacco suspension cells. We can now add scalability to the many benefits of plant cells as a production platform for recombinant proteins. We were able to produce almost one gram of pure antibody using this scaled up process.

Contact / Ansprechpartner

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

Dr. Nicole Raven
Tel: +49 241 6085-12412
nicole.raven@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Tobacco suspension cells.

Figure 2: Orbitally-shaken bioreactor with disposable 200-L plastic bag.

AUSBAU EINER KERNKOMPETENZ: ANTIKÖRPERPRODUKTION IN PFLANZEN

EXTENDING A CORE COMPETENCE: ANTIBODY PRODUCTION IN PLANTS

Hintergrund und Ziele

Im Jahr 2009 erhielt das IME die behördliche Herstellungserlaubnis für Antikörper aus transgenen Pflanzen zum Einsatz in klinischen Studien am Menschen. Eine Phase I-Studie mit einem HIV-neutralisierenden IgG-Antikörper (P2G12) wurde Anfang 2011 in England durchgeführt und ist mittlerweile erfolgreich abgeschlossen (siehe Seite 81). Die ermutigenden Ergebnisse dieses ersten Pilotprojekts führten zu dem Entschluss, die Produktionskapazität für „Plant-made Pharmaceuticals“ durch den Neubau eines für diesen Zweck optimierten Gewächshauses auszubauen und durch die GMP-konforme Herstellung einer Charge eines anderen Antikörpers (M12, generiert im Rahmen des „CoMoFarm“-Projekts) die Reproduzierbarkeit und Robustheit des gesamten Herstellungsprozesses zu verifizieren. Zusätzlich sollte gezeigt werden, dass sich – unter der Voraussetzung ausreichend hoher Expressionslevels des rekombinanten Proteins – die Herstellung von pflanzlichen Antikörpern für pharmazeutische Zwecke auch unter ökonomisch vertretbaren Bedingungen durchführen lässt.

Projektbeschreibung

Das neu errichtete Gewächshaus wurde optimiert im Hinblick auf Maximierung der Stellfläche für die transgenen Pflanzen bei gleichzeitiger Sicherstellung von adäquaten Arbeitsbedingungen bei der Pflege, Bonitur und Ernte der Pflanzen. Beleuchtung, Feuchte- und Temperaturregulierung sowie Bewässerungs- und Düngeeinrichtungen wurden so ausgelegt, dass ein möglichst hoher Grad an Homogenität der Umgebungsbedingungen für alle Pflanzen sichergestellt war (Figure 1).

Die Verfahren zur Anzucht, Kultivierung, Ernte und Verarbeitung der Pflanzen wurden in Form einer schriftlichen Herstellungsanweisung definiert und die Durchführung in einem Batch-Protokoll dokumentiert. Das für den P2G12-Antikörper etablierte Aufbereitungsverfahren wurde grundsätzlich beibehalten, jedoch mussten aufgrund des erheblich höheren Antikörpergehalts dieser Charge (ca. zwanzigfach mehr als

beim „P2G12“) einige Prozessschritte modifiziert und an das geänderte Ausgangsmaterial angepasst werden.

Ergebnisse

Die Produktionskampagne fand von September bis November 2011 statt. Von ursprünglich 6000 Setzlingen wurden nach drei Wochen 1440 selektiert und auf einer Fläche von 192 m² weitere fünf Wochen kultiviert (7,5 Pflanzen pro m²). Die Blattmasse bei der Ernte betrug 245 kg, von denen 200 kg weiterverarbeitet wurden. Die Ergebnisse der Aufarbeitung (Figure 2) sind in Tabelle 1 dargestellt.

Table 1: Recovery of antibody M12 after discrete purification steps.

Step	volume [L]	total M12 & recovery
Kinematika extract	750	89 g (100%)
0.2 µm filtrate	690	83 g (94%)
Protein A eluate	9.4	81 g (91%)
CaptoAdhere eluate	11.1	77 g (88%)
Ultrafiltrate	2.4	80 g (90%)
Diafiltrate: Final bulk	2.9	78 g (88%)

Fazit

Der im Rahmen des Pharma-Planta-Projekts entwickelte Herstellungsprozess erwies sich als robust und reproduzierbar. Die finale Ausbeute von 88% des rekombinanten Proteins kann als sehr gut bezeichnet werden. Das Potential der biotechnologischen Produktion von pharmazeutischen Wirkstoffen mit Hilfe von transgenen Pflanzen konnte eindrucksvoll bestätigt werden.

Auftraggeber / Sponsor

Pharma-Planta ist ein EU FP6 Integrated Project.

CoMoFarm ist ein EU FP7 Project.



Background and aims

In 2009, the Fraunhofer IME was granted a manufacturing license by the competent authorities allowing the production of antibodies in transgenic plants and their use as active pharmaceutical ingredients (APIs) for clinical testing in humans. A phase I clinical study using the plant-derived HIV-neutralizing antibody 2G12 was undertaken in the UK in 2011 (see page 82).

The encouraging results from this pilot-scale project persuaded us to extend our production capacity for plant derived pharmaceuticals. We constructed a new greenhouse optimized for the batch-wise cultivation of transgenic tobacco plants as a source material for GMP manufacturing, and produced a full-size batch of a different antibody (M12, generated within the CoMoFarm project). Our aim was to use the existing infrastructure for downstream processing to demonstrate the robustness and reproducibility of our established manufacturing process, and to show that pharmaceutical antibodies can be produced under economically viable conditions in plants given adequate expression levels.

Approach

The new greenhouse was designed to maximize the footprint available for the cultivation of transgenic plants while ensuring the working conditions were adequate during the cultivation, care and evaluation of the plants. Illumination, temperature, humidity, and the supply of water and fertilizer were controlled to provide uniform environmental conditions for all plants (Fig 1).

The procedures for seeding, cultivation, harvesting and primary processing were defined in the form of written batch manufacturing instructions, and their execution was documented in a batch report. The processing scheme established for 2G12 was maintained as closely as possible, but some processing steps had to be adjusted to accommodate the 20-fold higher antibody content of the plant material compared to the plants expressing 2G12.

Results

The production campaign was conducted between September and November 2011. We selected 1440 seedlings from an initial population of 6000 three weeks after planting, and cultivated the plants for another five weeks in a 192 m² space (7.5 plants/m²). The harvested leaf biomass was 245 kg, and 200 kg was used for processing. The product recovery after each downstream processing step (Fig. 2) is shown in Table 1.

Conclusion

The Pharma-Planta manufacturing process developed for the 2G12 antibody expressed in tobacco leaves was shown to be robust and reproducible when a different antibody was produced. The final recovery (88% of the recombinant protein) is a highly successful result which strongly supports the use of transgenic plants for the production of protein-based APIs.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Jürgen Drossard
Tel: +49 241 6085-13060
juergen.drossard@ime.fraunhofer.de

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

Dr. Thomas Rademacher
Tel: +49 241 6085-13041
thomas.rademacher@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Cultivation of transgenic tobacco plants.

Figure 2: Downstream-processing of recombinant agents under GMP-conditions.

FILTRATIONSOPTIMIERUNG VON PFLANZENEXTRAKTEN BEI DER BIOPHARMAKAHERSTELLUNG

OPTIMIZING PLANT EXTRACT FILTRATION IN BIOPHARMACEUTICAL PRODUCTION PROCESSES

Hintergrund und Ziele

Pflanzen können zur Herstellung von pharmazeutischen Proteinen verwendet werden. Aufgrund geringer Anzucht- und einfacher Skalierbarkeit bilden sie eine potentiell kostengünstige Alternative zu konventionellen, zellkulturbasierten Produktionsplattformen. Neben niedrigen Expressionsraten stellen zurzeit vor allem die während der Produktaufarbeitung anfallenden hohen Kosten einen Nachteil des pflanzlichen Systems dar. Ein Großteil dieser Kosten fällt bei der Klärung des Pflanzenextraktes mittels Filtration an. Eine Verbesserung der Filterstandzeiten führt somit zu einer direkten Kostenersparnis und steigert die Wettbewerbsfähigkeit der pflanzenbasierten Produktionsplattform. Im bisher verwendeten dreistufigen Filtrationsprozess bestand neben den hohen Filterkosten ein großer Bedarf an manueller Arbeit zum Aufbau der Anlage. Eine Verringerung der Anzahl der Filtrationschritte würde diesen Bedarf senken und zudem das Kontaminationsrisiko des Prozessstroms reduzieren, da die Zahl der Verbindungselemente deutlich abnähme.

Projektbeschreibung

Verschiedene Filtermaterialien unterschiedlicher Hersteller wurden auf ihre Eignung zur Verwendung in einem Prozess zur Herstellung von Biopharmazeutika aus Pflanzen getestet. Dabei sollte eine vorgegebene Trübung von 10 NTU bei größtmöglicher Filterstandzeit und der geringstmöglichen Anzahl von Filtrationschritten unterschritten werden.

Ergebnisse

Aufgrund des bisherigen Filtrationsprozesses und der Partikelgrößenverteilung im Pflanzenextrakt wurden die nominellen Ausschlussgrößen der zu testenden Tiefenfilterschichten von drei Herstellern ausgewählt. Insgesamt wurden 15 unterschiedliche Filterkaskaden untersucht. Dabei konnte eine einstufige Filtration identifiziert werden, die sowohl die Trübungsbedingung erfüllte als auch eine sehr gute Filterstandzeit

zeigte (Filter 4 in Figure 1). Die Eignung dieser Filtration wurde im Pilotmaßstab mit 100 Litern Pflanzenextrakt bestätigt. Aufgrund der günstigeren Herstellung und verbesserten Filterstandzeit werden durch den neuen Filtertyp die Filtrationskosten um ca. 50% sinken. Außerdem ist davon auszugehen, dass die benötigte Arbeitszeit zur Inbetriebnahme der Anlage um ca. 80% reduziert wird. Es konnte zudem gezeigt werden, dass der neue Filtertyp keine negative Auswirkung auf die Konzentration der Proteinprodukte im Filtrat besitzt (Figure 2).

Auftraggeber / Sponsor

Fraunhofer-Zukunftsstiftung

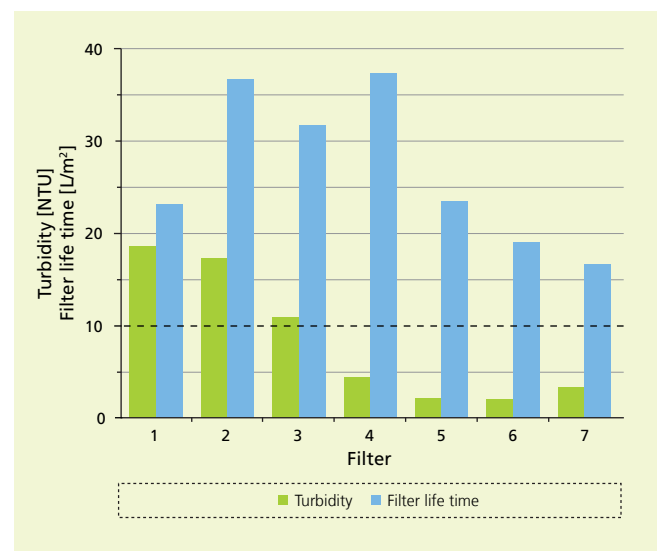
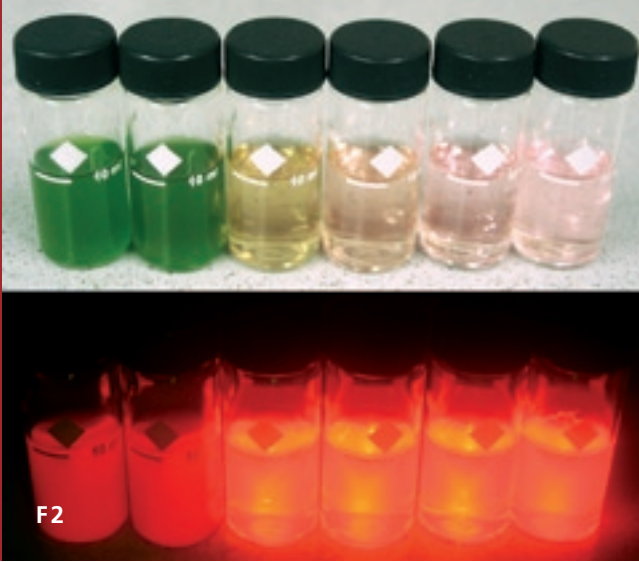


Figure 1: Filtrate turbidity and filter lifetimes of different depth filters.



Background and aims

Plants could potentially provide a cost-effective alternative to conventional, cell-based production platforms for pharmaceutical recombinant proteins because both cultivation and scale-up are inexpensive compared to fermentation. However, the drawbacks of plants include relatively low product yields and the high cost of downstream processing, particularly clarification by depth filtration. Typical clarification set-ups involve three filtration steps and the filters need to be exchanged frequently. Reducing the number of filtration steps and prolonging filter lifetimes would reduce both the consumables and labor costs and make plant-based production platforms more competitive. Fewer filtration steps would also reduce the contamination risk within the process stream because less tubing and fewer connectors would be required.

Approach

Several filter materials from different manufacturers were tested to determine their ability to clarify feed streams derived from plant biomass. A turbidity of less than 10 NTU should be achieved with the minimum number of filtration steps and the maximum filter lifetime.

Results

We selected filter materials from three manufacturers with nominal retention rates based on the current filtration process and the particle size distribution in the plant extract. We tested a total of 15 different filter cascades, leading to the identification of a single-step filtration that met the turbidity and filter lifetime requirements (Fig. 1). The capability of this filtration step was confirmed in a pilot-scale process with 100 liters of plant extract. The use of this filter in place of the current three-step process will reduce consumables costs by 50% and the labor required for filtration setup by 80%. The new filter did not reduce the concentration of the target recombinant protein in the filtrate (Fig. 2).

Contact / Ansprechpartner

Dr. Stephan Hellwig
Tel: +49 241 6085-13070
stephan.hellwig@ime.fraunhofer.de

Dr. Jürgen Drossard
Tel: +49 241 6085-13060
juergen.drossard@ime.fraunhofer.de

Johannes Buyel
Tel: +49 241 6085-13162
johannes.buyel@ime.fraunhofer.de

Figure 2: Turbidity and fluorescence of a tobacco leaf extract at different stages during clarification. Suspended particles quench DsRed fluorescence early in the clarification process (left two vials). There was no significant loss of the fluorescent marker protein DsRed during filtration.

Figure 3: Transgenic tobacco plants (Nicotiana tabacum cv. Petit Havana SR1 pGFD) at different growth stages.

TRANSMISSIONSBLOCKIERENDE VAKZINE GEGEN MALARIA

MALARIA TRANSMISSION-BLOCKING VACCINES

Hintergrund und Ziele

Das Fraunhofer CMB (Center for Molecular Biotechnology) kann bei einem von der Bill & Melinda Gates Stiftung geförderten Projekt zur präklinischen Entwicklung von Vakzin-Kandidaten, die bei der Hemmung des Übertragungsmechanismus von Malaria ansetzen, auf deutliche Fortschritte zurückschauen. Hauptziel im vergangenen Jahr war es dabei, die präklinischen Studien eines auf dem *Plasmodium*-Oberflächenprotein Pfs25 basierenden Vakzin-Kandidaten abzuschließen und die Prozesse für dessen Herstellung im Produktionsmaßstab zu optimieren.

Projektbeschreibung

Mit Pfs25MF3E-MM, einem löslichen Protein, sowie Pfs25-VLP (VLP für virus like particle) wurden zunächst zwei Vakzin-Kandidaten ausgewählt, welche die Prozesse zur Formulierung durchlaufen sollten. Derzeit werden die Ergebnisse aus dieser Entwicklung auf die Eigenschaften Stabilität und Aufrechterhaltung der Aktivität bei der Hemmung des Übertragungsmechanismus getestet.

Ergebnisse

Die Prozesse zur Aufreinigung der beiden ausgewählten Vakzin-Kandidaten wurden in einem ersten Schritt für den 5 kg-Maßstab (bezogen auf die Ausgangsbiomasse der exprimierenden Pflanzen) optimiert mit dem Ziel, schließlich eine GMP-konforme Produktion im 50 kg-Maßstab durchzuführen. Für Pfs25MF3E-MM wurden die entsprechenden Experimente bereits aufgenommen. Die QC-Freigabekriterien wurden für diverse Chargen reproduzierbar erfüllt.

Fazit

Um die Produktfreigabe für die Durchführung klinischer Studien zu erleichtern, werden derzeit die maßgeblichen Tests unter Berücksichtigung eines Wirtszell-Proteinassays entwickelt. Vorgespräche über einen IND (Investigational New Drug)-Antrag sind noch für das erste Halbjahr 2012 mit Vertretern der FDA (Food and Drug Administration) geplant. Der Antrag soll Ende 2012 eingereicht werden.

Auftraggeber / Sponsor

The Bill and Melinda Gates Foundation



Background and aims

The Fraunhofer USA Center for Molecular Biotechnology (CMB) made further significant progress towards the preclinical development of a malaria transmission-blocking vaccine candidate in a project funded by the Bill & Melinda Gates Foundation. The main objective this year was to complete the preclinical evaluation of lead vaccine candidates based on Pfs25 and optimize scaled-up production processes.

Approach

Two lead subunit vaccine candidates Pfs25MF3E-MM (a soluble protein) and Pfs25-VLP (a virus-like particle) underwent formulation development and selected formulations are currently being evaluated for stability and transmission-blocking activity.

Results

Processes for the purification of these selected vaccine candidates were optimized at the 5 kg plant biomass scale in preparation for GMP manufacturing at the 50 kg plant biomass scale. GMP production was initiated for Pfs25MF3E-MM, with several GMP protein batches passing QC release criteria.

Conclusion

A number of relevant assays are being developed to facilitate product release for clinical evaluation, including a host cell protein assay. A pre-IND meeting with the FDA will take place during the first half of 2012, and an IND submission is planned for late 2012.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Vidadi M. Yusibov

Tel: +1 302 369 37 66

vyusibov@fraunhofer-cmb.org

Figure 1: Processing equipment for extracting target proteins, including malaria vaccine candidates, from plant biomass. Equipment of this type is also integrated into CMB's pilot plant for large scale production.

ANTIINFEKTIVA AUS DEM ASIATISCHEN MARIENKÄFER

ANTIINFECTIVE AGENTS FROM THE ASIAN LADY BEETLE

Hintergrund und Ziele

Der Asiatische Marienkäfer *Harmonia axyridis* (Figure 1) stammt ursprünglich aus den gemäßigten und subtropischen Teilen Ost- und Zentralasiens. Mit Beginn des zwanzigsten Jahrhunderts wurde *H. axyridis* in Nordamerika, Europa und der Sowjetunion zur biologischen Bekämpfung von Blatt- und Schildläusen eingeführt. Inzwischen tritt *H. axyridis* in vielen Ländern als invasive Spezies auf. Insbesondere in den letzten zehn Jahren sind seine Populationen in Europa stark gewachsen und expandiert, so dass er als Bedrohung für die Biodiversität heimischer Marienkäferarten gesehen wird. Vielerorts verdrängt er z. B. den Zweipunkt-Marienkäfer (*Adalia bipunctata*) und den Siebenpunkt-Marienkäfer (*Coccinella septempunctata*). Im Vergleich zu diesen heimischen Marienkäferarten zeigt der Asiatische Marienkäfer eine höhere Resistenz gegen Krankheitserreger, die sich u. a. in einer hohen antimikrobiellen Aktivität der Hämolymphe manifestiert (Figure 2). Die zugrunde liegenden Mechanismen werden von der Fraunhofer-Projektgruppe *Bio-Ressourcen und Insekten-Biotechnologie* mit dem Ziel der Identifizierung neuer antimikrobieller Leitstrukturen erforscht.

Projektbeschreibung

Für das Sammeln von Hämolymphe wurde ein Verhalten ausgenutzt, das als Reflexblutung bekannt ist. Wenn die Käfer bedroht oder belästigt werden, entlassen sie aus ihren Beingelenken Hämolymphe-Tropfen, die übelriechende und bittere Alkaloide enthalten. Über mehrere chromatographische Schritte wurde aus der Hämolymphe von 500 *H. axyridis*-Käfern die wichtigste antimikrobielle Komponente isoliert. Zur Detektion der aktiven Fraktionen wurde ein radialer Agar-Diffusionstest mit *E. coli* als Testorganismus eingesetzt. Die Strukturbestimmung erfolgte mit einem micrOTOF-Q II-Massenspektrometer.

Ergebnisse

Die Bioaktivität-geleitete Fraktionierung führte zu einer einzigen Verbindung, die als Harmonin [(17R,9Z)-1,17-Diamino-octadec-9-en] identifiziert wurde. Unter Verwendung synthetischen Harmonins als Standard wurde eine Konzentration von ungefähr 27 mM in der Hämolymphe von *H. axyridis* bestimmt, während die Substanz bei *C. septempunctata* und *A. bipunctata* nicht nachweisbar war (Figure 3). Testung gegen ein breites Spektrum verschiedener Mikroorganismen ergab eine ausgeprägte Aktivität gegen Mykobakterien. Die mit verschiedenen schnell wachsenden Mykobakterien und *M. tuberculosis* bestimmten MIC-Werte (minimale Hemmkonzentration) lagen zwischen 5,5 und 44 µM. Außerdem wurde die Entwicklung asexueller und sexueller Stadien des Malariaparasiten *Plasmodium falciparum* durch Harmonin-Konzentrationen im unteren mikromolaren Bereich gehemmt.

Fazit

Die Erforschung einer invasiven Insektenart hat zur Identifizierung einer Leitstruktur für die Entwicklung von Wirkstoffen gegen zwei der wichtigsten Infektionskrankheiten – Tuberkulose und Malaria – geführt.

Auftraggeber / Sponsor

Hessisches Ministerium für Wissenschaft und Kunst

Ansprechpartner / Contact

Dipl.-Ing. (FH) Christian René Röhrich
Tel: +49 641 99 37610
christian.roehrich@ime.fraunhofer.de

PD Dr. Jochen Wiesner

Tel: +49 641 99 39501

jochen.wiesner@ime.fraunhofer.de

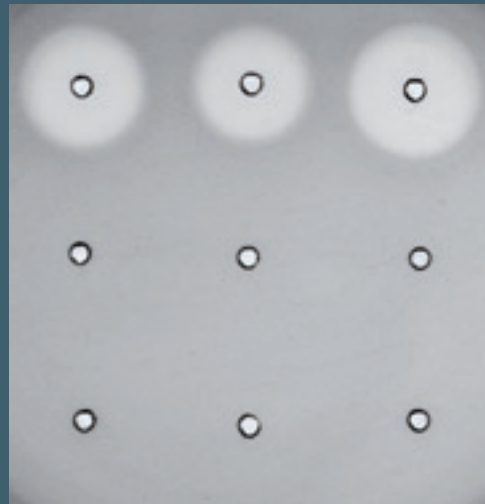


H. axyridis

C. septempunctata

A. bipunctata

F2



Background and aims

Harmonia axyridis, known as the Asian lady beetle or the harlequin ladybird, is a ladybird beetle native to continental, temperate and subtropical parts of East and Central Asia (Fig. 1). Since the beginning of the 20th century, this species has been introduced as a biological control agent against aphid and / or coccid pests into North America, Europe and the former Soviet Union. Over the last two decades, *H. axyridis* has become an invasive species in many countries. In Europe, *H. axyridis* populations have grown rapidly since the turn of the millennium, threatening populations of the most abundant native ladybird species *Coccinella septempunctata* and *Adalia bipunctata*. Its enduring resistance against diverse pathogens allows *H. axyridis* to outperform and therefore dominate the native ladybird species (Fig. 2). The Fraunhofer Bioresources and Insect Biotechnology Group is therefore interested in *H. axyridis* as a novel source of antimicrobial lead compounds.

Approach

When threatened or attacked, *H. axyridis* beetles demonstrate a behaviour known as reflex bleeding which involves the release of droplets of haemolymph containing deterrent alkaloids through their leg joints. By exploiting this behaviour we were able to collect the haemolymph from 500 beetles. The major antimicrobial compound was isolated by applying several chromatographic separations and testing the fractions using a radial agar diffusion assay with *E. coli* as the test organism. The structure of the compound was determined by microTOF-Q II mass spectrometry.

Results

The bioactivity-guided purification method outlined above resulted in the isolation of a single compound, which was identified as harmonine [(17R,9Z)-1,17-diaminooctadec-9-ene]. We compared *H. axyridis* and two native ladybird species against synthetic standards, and found that the concentration

of harmonine in *H. axyridis* haemolymph was approximately 27 mM whereas none was detected in *C. septempunctata* and *A. bipunctata* (Fig. 3). When we tested harmonine against a broad spectrum of bacterial strains, remarkable activity was observed against mycobacteria, with MIC values (minimum inhibitory concentration) of 5.5–44 μ M for several fast-growing mycobacteria and *M. tuberculosis*. In addition, both asexual and sexual stages of the malaria parasite *Plasmodium falciparum* were inhibited by harmonine in the low μ M range.

Conclusion

The investigation of an invasive insect species resulted in the identification of an antimicrobial compound that could be used to treat two of the most serious infectious diseases in the world, i.e. tuberculosis and malaria.

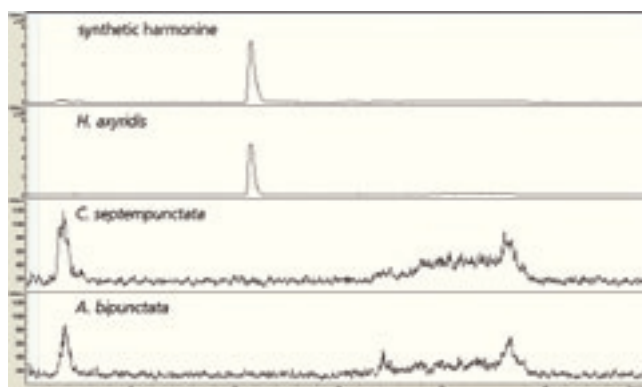


Figure 3: Detection of harmonine in beetles.

Figure 1: A group of *H. axyridis* beetles.

Figure 2: Agar diffusion assay.

ERSCHLIESSUNG DES BIOTECHNOLOGISCHEN POTENTIALS VON INSEKTENSYMBIONTEN

EXPLORING THE BIOTECHNOLOGICAL POTENTIAL OF INSECT SYMBIONTS

Hintergrund und Ziele

Mikrobielle Symbionten von Insekten verfügen über eine Vielzahl von Eigenschaften mit großem Potential für biotechnologische Anwendungen. So stellen zum Beispiel die Symbionten Holz fressender Insekten eine vielversprechende Quelle für neue Lignin abbauende Enzyme dar, welche zur biologischen Ethanol-Gewinnung aus Holz verwendet werden könnten. Darüber hinaus werden viele Insekten von ihren Symbionten durch die Produktion antimikrobieller Substanzen und Toxine vor Krankheitserregern, Parasiten oder Fressfeinden geschützt. Solche Toxine (z. B. Pederin, das von einem bisher unkultivierten Symbionten von *Paederus riparius* produziert wird (Figure 1)), sind vielversprechende Kandidaten für neue Anti-Tumor-Wirkstoffe. Zwei unserer Projekte haben das Ziel, die Lignin abbauenden Pilzsymbionten des asiatischen Laubholzbockes *Anoplophora glabripennis* (Figure 2) sowie die Pederin-produzierenden *P. riparius*-Symbionten zu identifizieren und zu isolieren.

Projektbeschreibung

Die Grundvoraussetzung, um sich das biotechnologische Potential bisher unkultivierter mikrobieller Insektensymbionten nutzbar zu machen, ist deren Identifizierung, Charakterisierung und Lokalisierung. Um diese Ziele zu erreichen, verfolgen wir den 16S rRNA-Ansatz, der es uns zum einen ermöglicht, die Symbionten phylogenetisch zu klassifizieren, und es uns zum anderen erlaubt, hochspezifische Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung-(FISH)-Nachweisverfahren für die jeweiligen Zielorganismen zu entwickeln. Sobald diese Tests etabliert und validiert sind, ermöglichen sie das Anlegen spezifischer Kultivierungsansätze. Falls sich der Symbiont als nicht kultivierbar herausstellt, können wir den Symbionten mittels des FISH-Verfahrens Fluoreszenz-basiert aussortieren und die relevanten Gene mittels molekulargenetischer Analysen identifizieren.

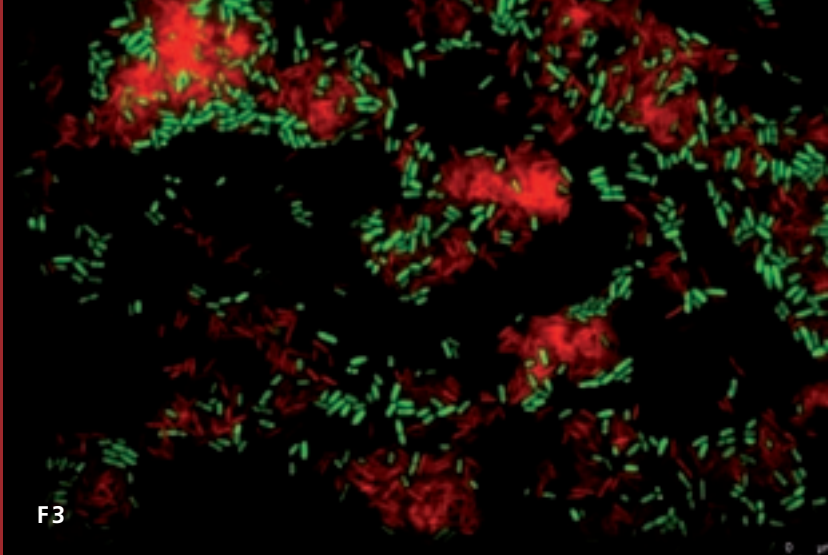
Ergebnisse

1.) Versuche zur Kultivierung des *P. riparius*-Symbionten: Die den Symbionten enthaltenden Anhangsdrüsen wurden unter sterilen Bedingungen aus adulten *Paederus*-Weibchen präpariert und als Animpfmateriale verwendet. Die Kultivierungsansätze wurden dann mithilfe von Symbionten-spezifischen FISH-Sonden auf das Vorhandensein der Symbionten und möglicher Kontaminanten überprüft. Von 23 angeimpften Ansätzen stellten sich 20 als frei von kontaminierenden Mikroorganismen heraus. In diesen wiederum konnten die Symbionten mittels FISH für mehr als zwei Monate erfolgreich nachgewiesen werden. Allerdings konnte über diesen Zeitraum hinweg kein oder nur sehr wenig Wachstum festgestellt werden. Das bedeutet, dass die bisher verwendeten Medien noch optimiert werden müssen, um dem *Pseudomonas*-ähnlichen Symbionten ein Wachstum außerhalb seines Wirtes zu ermöglichen.

2.) Kultivierung und Identifizierung der Pilzsymbionten des asiatischen Laubholzbocks: Adulte *A. glabripennis*-Weibchen wurden sezirt und verschiedene Strukturen präpariert. Als Animpfmateriale für die Pilzisolierung dienten Teile des Magens, Darms, Geschlechtsapparats sowie Eier. Die erhaltenen Isolate wurden mittels 18S-rRNA-Sequenzierung phylogenetisch klassifiziert. Insgesamt wurden auf diese Art vier verschiedene Pilzspezies sowie eine Hefespezies isoliert und identifiziert. Alle Isolate werden bezüglich Ihrer Fähigkeit Lignin abzubauen charakterisiert.

Auftraggeber / Sponsor

Hessisches Ministerium für Wissenschaft und Kunst



Background and aims

The microbial symbionts of insects offer a range of potential applications in biotechnology. For example, the lignin-degrading enzymes produced by symbionts of wood-chewing insects could help to improve the production of cellulosic ethanol. Also, many symbionts help to protect their insect hosts against parasitoids, pathogens or predators by synthesizing anti-infective agents that could be developed into novel cytostatic compounds. One example is pederin, which is produced by an uncharacterized *Pseudomonas*-like microbe that is symbiotic with *Paederus riparius* (Fig. 1). We are therefore developing projects to identify and isolate the lignin-degrading fungal symbionts of the wood-chewing Asian long-horned beetle *Anoplophora glabripennis* (Fig. 2), and the pederin-synthesizing symbionts of *P. riparius*.

Approach

Microbial symbionts of insects must be identified, characterized and localized before their potential biotechnological uses can be explored. We use the 16S rRNA full cycle approach to achieve these aims, resulting in the phylogenetic classification of the symbionts and the development of tailored fluorescence in situ hybridization (FISH) assays using specific oligonucleotide probes (Fig. 3). Once this assay is established and validated it can also be used to facilitate the cultivation or enrichment of microbial symbionts. However, if a particular symbiont cannot be cultivated, the FISH assay can be used to sort the stained microbial cells, determine their genetic properties and identify genes of interest.

Results

We attempted to cultivate the symbionts of *P. riparius* by dissecting symbiont-containing glands from female insects under sterile conditions and using them as a culture inoculum. The inoculated cultures were then tested with symbiont-specific oligonucleotide probes allowing us to monitor the presence or absence of target and non-target cells. Among 23 cultivation experiments, 20 proved to be contaminant free. In these 20 experiments the symbionts could be detected by FISH for two months. However, little or no growth was observed, indicating that the culture medium needs to be optimized to promote the growth of the *Pseudomonas*-like *P. riparius* symbionts outside their host.

We also dissected adult female *A. glabripennis* individuals in an attempt to cultivate and identify fungal symbionts, using gut sections, reproductive organs and eggs to inoculate the culture medium. Our 18S rRNA sequencing data revealed four different fungal strains and one yeast, all of which are currently undergoing screening for lignin-degrading enzymes.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Kilian Stoecker
Tel: +49 641 9939501
kilian.stoecker@ime.fraunhofer.de

Prof. Dr. Andreas Vilcinskas
Tel: +49 641 9939500
andreas.vilcinskas@ime.fraunhofer.de

Figure 1: *Paederus riparius*.

Figure 2: *Anoplophora glabripennis*.

Figure 3: Fluorescence in situ hybridization (FISH) of two phylogenetically-distinct bacterial species.

SYNGAS – EIN PLATTFORM-FERMENTATIONS-SUBSTRAT

SYNGAS – A PLATFORM FERMENTATION SUBSTRATE

Hintergrund und Ziele

Aufgrund der stetig wachsenden Weltbevölkerung und zunehmender Industrialisierung in vielen Ländern gibt es einen enormen Bedarf an Energie und chemischen Grundstoffen. Dieser Bedarf an Energie und Chemikalien wird vor allem durch die schon jetzt strapazierten Erdölreserven gedeckt. Die Verbrennung der fossilen Energieträger (Erdöl, Kohle und Erdgas) führt zu einer übermäßigen Freisetzung von CO₂, welches als Treibhausgas als eine der Hauptursachen für den globalen Klimawandel angesehen wird. Die wachsende Besorgnis über die globale Erderwärmung sowie die Verknappung und erhebliche Verteuerung fossiler Ressourcen erfordern die Erschließung nachhaltiger, kostengünstiger und sicherer Alternativen für die zukünftige Produktion von Kraftstoffen und chemischen Grundstoffen. Eine vielversprechende Möglichkeit stellt die stoffliche Nutzung von Industrieabgasen wie z. B. Kuppelgasen oder Kokereigasen aus der Stahlindustrie dar.

Projektbeschreibung

Das aktuelle Projekt befasst sich mit der stofflichen Nutzung von Syn(these)gas (CO₂, Kohlenmonoxid und Wasserstoffgas) in der mikrobiellen Fermentation. Verschiedene Arten von Mikroorganismen wie z. B. acetogene Clostridien besitzen die Fähigkeit der Nutzung von Synthesegas als Kohlenstoff- und Energiequelle. Ziel des Projektes ist die Entwicklung von industriell einsetzbaren mikrobiellen Stämmen für die Umsetzung von Synthesegas zu Biofuels und Biochemicals. Für die Erstellung dieser industriell einsetzbaren Syngas-Fermentationsstämmen bedienen wir uns klassischer und moderner Stammverbesserungsmethoden sowie dem Metabolic Engineering. Neben der Stammentwicklung stellt im Besonderen die Entwicklung von Syngas-Fermentationskonzepten eine weitere zentrale Herausforderung des Projektes dar.

Ergebnisse

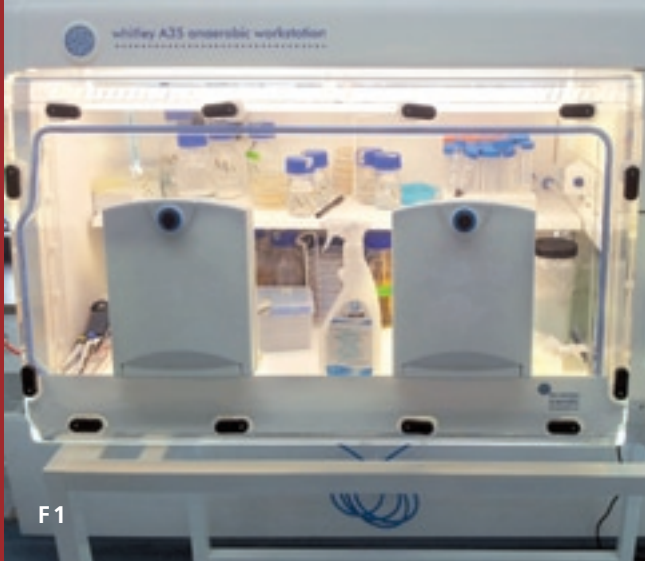
Die Verwendung von Syngas als Kohlenstoffquelle für die Fermentation wurde bisher kaum beachtet, somit stehen hier heute keine etablierten Fermentationskonzepte oder Anlagen zur Verfügung. Eine besondere Herausforderung im Umgang mit Syngas stellt die hohe Toxizität und Explosivität des Gases dar. Ein erstes Ziel des Projektes war somit die Entwicklung und der Bau einer Syngasparallelerfermentationsanlage zur Evaluierung von Syngas fermentierenden Mikroorganismen. Eine Besonderheit der entwickelten Anlage stellt die Möglichkeit der Gewinnung der Fermentationsprodukte aus dem „Off-Gas“ der Anlage dar, welches im Besonderen die Analyse von leicht flüchtigen Fermentationsprodukten wie z. B. Aceton ermöglicht. Für das effiziente Metabolic Engineering wurden im Projekt Methoden für die stabile Integration von Genclustern in Clostridien entwickelt, welche nun in Kombination mit klassischen und modernen Stammentwicklungsmethoden (wie z. B. dem Genomshuffling) für die Erstellung von industriellen Fermentationsstämmen verwendet werden. Ein weiteres Projektziel wird sich mit der Etablierung eines hochdurchsatzfähigen Screeningkonzepts für die schnelle Evaluierung acetogener (Syngas fermentierender) Clostridien befassen.

Fazit

Die stoffliche Verwendung von industriellen Abgasen (wie z. B. von Kuppelgasen oder Kokereigasen, aber auch von weiteren CO₂-haltigen Abgasen), welche in großen Mengen zu günstigen Preisen verfügbar sind, bietet eine aussichtsreiche Rohstoffbasis für die Herstellung signifikanter Mengen an Kraftstoffen sowie an chemischen Grundstoffen. Zudem steht diese hier gewählte Rohstoffbasis in keiner Konkurrenz zur Nahrungsmittel- oder Landnutzung und erweist sich somit als aussichtsreiche Alternative zu momentan verfolgten Biokraftstoffkonzepten.

Auftraggeber / Sponsor

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)



Background and aims

The growing world population and increasing industrialization has created a tremendous demand for energy and chemicals, which is currently met by our finite and dwindling supply of fossil fuels. The combustion of fossil fuels (crude oil, coal and natural gas) also releases large amounts of CO₂ into the atmosphere, and this is regarded as one of the major promoters of climate change. Fossil fuel shortages, increasing fuel costs and the growing awareness of global climate change has therefore promoted research into those areas, and the increasing prices stimulate demand for renewable, cost-competitive and secure alternatives for the production of fuels and chemicals. One such alternative is the recycling of industrial gases such as coke oven exhausts or the flue gases from steel mills.

Approach

We have developed a strategy to produce fuels from syngas (synthesis gas, a mixture of CO₂, CO and H₂) by microbial fermentation. A number of microorganisms can use syngas as a carbon and energy source (e. g. acetogenic *Clostridium* spp.) and the aim of the project is therefore to develop industrial fermentation strains for the conversion of syngas into biofuels or biochemicals. We will use both classical and modern strain development tools in combination with metabolic engineering to produce these fermentation strains, as well as novel syngas-fermentation concepts.

Results

Syngas has only recently emerged as a potential carbon and energy source for microbial fermentation, so fermentation concepts and devices are at an early developmental stage. Syngas is a highly toxic and explosive gas. The development of a parallel fermentation unit to compare different microbial strains using syngas as a substrate was one of the main challenges in the project. This fermentation unit also allows the

extraction of fermentation products in the off-gas stream, which facilitates the analysis of potential volatile fermentation products such as acetone.

Efficient metabolic engineering of syngas-fermenting *Clostridium* strains was achieved by developing a method for the stable genomic integration of gene clusters, which is used in combination with classic and modern strain development methods (e. g. genome shuffling) to produce high-performance industrial fermentation strains. We are also setting up high-throughput screening platforms for the rapid parallel analysis of syngas-fermenting *Clostridium* strains.

Conclusion

Industrial flue gases (e. g. from steel mills or power stations) are available in large quantities and at reasonable prices, offering an attractive substrate for the large-scale production of biofuels and biochemicals by fermentation, thus avoiding competition for land used for food and feed production.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Stefan Jennewein

Tel: +49 241 6085-12121

stefan.jennewein@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Anaerobic bench.

Figure 2: Syngas fermentation facility with in-line product recovery module.

BESTIMMUNG DER MIKROBIELLEN AKTIVITÄT IN GÜLLE – ENTWICKLUNG EINER TESTMETHODE

DETERMINATION OF MICROBIAL ACTIVITY IN LIQUID MANURE – A NOVEL APPROACH

Hintergrund und Ziele

Durch den Einsatz von Gülle als Wirtschaftsdünger werden auch eventuell darin enthaltene Tierarzneimittel in landwirtschaftliche Nutzflächen eingetragen. Um die Höhe der Einträge abzuschätzen ist es wichtig, den Abbau der Wirkstoffe während der Lagerung in Vorratstanks zu kennen. Ein standardisiertes Verfahren dazu fehlt derzeit. Ein wichtiger Teilaspekt ist dabei die Bestimmung der mikrobiellen Aktivität in der Gülle, die für eine Vergleichbarkeit von Abbaudaten benötigt wird.

Projektbeschreibung

In Gülletanks herrschen vorwiegend anaerobe Verhältnisse. Für die Bestimmung der mikrobiellen Aktivität in einem anaeroben Laborversuch liegt derzeit kein Verfahren vor. Der Ansatz des Projekts ist, die mikrobielle Aktivität über die Mineralisierung einer unter anaeroben Bedingungen leicht abbaubaren Referenzsubstanz zu bestimmen.

Als Testsystem wurde ein Durchflusssystem gewählt; es wurden verschiedene Referenzsubstanzen auf ihre Eignung untersucht, darunter organische Säuren wie Essigsäure, Propionsäure und Benzoesäure sowie Glukose und ein L-Aminosäure-Gemisch. Alle Referenzsubstanzen enthielten eine ^{14}C -radioaktive Markierung. Neben $^{14}\text{CO}_2$ wurde auch $^{14}\text{CH}_4$ erfasst und quantifiziert. Zur Erprobung des Testsystems wurden Versuchsreihen mit Rinder- und Schweinegülle durchgeführt.

Ergebnisse

Im Screening zeigten Essigsäure und Glukose erwartungsgemäß die höchsten Mineralisierungsraten der getesteten Referenzsubstanzen. Da bei der Essigsäure zum Teil starke Schwankungen sowie ein nicht-linearer Abbau beobachtet wurden, wurde Glukose als Referenzsubstanz für die weiteren Versuche ausgewählt.

Besonders wichtig ist das Ansäuern der Probe bei Versuchsende, um in der Gülle gelöstes $^{14}\text{CO}_2$ auszutreiben. Dieser Anteil betrug in einigen Fällen mehr als 70 % des gesamten gebildeten $^{14}\text{CO}_2$.

Der Anteil an Trockensubstanz (% TS) in der Gülle erwies sich als einer der entscheidenden Parameter für die Mineralisierungsrate. Rindergülle mit 10 % TS zeigte nach Verdünnung mit Wasser auf 1,5 % TS unter anaeroben Bedingungen eine etwa doppelt so hohe Mineralisierung der Glukose. Für vergleichbare Ergebnisse muss mit einem konstanten TS-Gehalt (z. B. durch Verdünnen der Gülle) gemessen werden. Dies ist insbesondere für die relativ feststoffreichen Rindergüllen erforderlich.

Eine Lagerung der verwendeten Güllen bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ zeigt direkt nach dem Auftauen erwartungsgemäß eine verminderte Mineralisierung. Nach einer Vorinkubation von zwei Wochen bei $+20\text{ }^\circ\text{C}$ werden die Werte der frischen Gülle aber wieder erreicht.

Neben $^{14}\text{CO}_2$ wurde die Bildung geringer Mengen $^{14}\text{CH}_4$ beobachtet; der Anteil an $^{14}\text{CH}_4$ lag allerdings weit unter dem für einen anaeroben Prozess typischen. Bei eingefrorenen Güllen ist die Methanogenese nach dem Auftauen noch stärker gehemmt, es werden nur noch Spuren von $^{14}\text{CH}_4$ gefunden.

Fazit

Die orientierenden Versuche belegen, dass die Methode grundsätzlich geeignet scheint, die mikrobielle Aktivität in Gülle zu erfassen. Aktuell wird das Verfahren im Rahmen eines UFO-Plan-Vorhabens „Entwicklung eines Standardverfahrens zur Bestimmung der Abbaubarkeit von Veterinärpharmaka in Gülle“ bei einer größeren Anzahl verschiedener Güllen angewendet und weiter entwickelt.

Auftraggeber / Sponsor

Die Arbeiten wurden im Rahmen einer Diplomarbeit von Claudia Bickert durchgeführt und Fraunhofer-intern finanziert.



Background and aims

Veterinary pharmaceuticals can reach agricultural areas where liquid manure is used as a fertilizer. Realistic exposure assessments must therefore take into account the degradation of active pharmaceutical ingredients during manure storage. However, there is currently no standard protocol to determine the degradation kinetics of substances in liquid manure. The determination of microbial activity in manure would be an integral part of such a degradation test, and this is the focus of our investigation.

Approach

Manure is stored under anaerobic conditions and there are no methods available to measure microbial activity directly in such an environment. Our novel approach therefore aims to determine microbial activity by measuring the mineralization of a readily degradable, ^{14}C -labelled reference substance. The test setup is a flow-through system that distinguishes between $^{14}\text{CO}_2$ and $^{14}\text{CH}_4$. We have tested acetic acid, propionic acid, benzoic acid, glucose and an amino acid mixture as candidate reference substances in pig and cattle manure.

Results

As expected, acetic acid and glucose were the most rapidly mineralized reference substances in the initial screening experiments. However, there was some variation in the mineralization of acetic acid as well as non-linear degradation behavior, so glucose was selected as the reference in subsequent experiments.

It was also important to release dissolved $^{14}\text{CO}_2$ at the end of each experiment by acidifying the manure, because in some cases >70% of the total trapped $^{14}\text{CO}_2$ was released only after this step.

One of the crucial matrix parameters was the dry matter (DM) content of the liquid manure. Under anaerobic conditions the dilution of cattle manure from 10% to 1.5% DM almost doubled the mineralization rate. Therefore the DM content should be adjusted to a specific level to achieve comparable results, at least when testing cattle manure which has a high DM content.

As expected, storage of manure at -20°C in the laboratory reduces the mineralization rate after thawing. However, the mineralization rates return to the levels achieved with fresh manure if the thawed manure is pre-incubated for 20 days at the test temperature.

Much less $^{14}\text{CH}_4$ was generated than anticipated for anaerobic degradation, particularly in manure stored at -20°C in the laboratory where only traces of $^{14}\text{CH}_4$ were detected after mineralization.

Conclusion

Our initial experiments indicate that the new method should in principle be appropriate to determine the microbial activity in anaerobic liquid manure. We are currently testing the method with different manures as part of a German Federal Environmental Agency research project aiming to develop a standard procedure to study the degradation of veterinary pharmaceuticals in manure.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Monika Herrchen
Tel: +49 2972 302 - 215
monika.herrchen@ime.fraunhofer.de

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

Figure 1: Incubation device for liquid manure.

EXTRAKTIONSVERFAHREN ZUR ERFASSUNG DES BIOVERFÜGBAREN ANTEILS VON MINERALÖL

SUITABILITY OF EXTRACTION METHODS TO ASSESS THE BIOAVAILABILITY OF MINERAL OIL

Hintergrund und Ziele

Für eine Gefährdung der Lebensraumfunktion von Böden ist nur der bioverfügbare Anteil der Schadstoffbelastung relevant. Dieser Anteil stellt jedoch keine feste stoffspezifische Größe dar, sondern wird durch sich gegenseitig beeinflussende Faktoren bestimmt, wie den Organismus, dessen Aufnahmeweg für den jeweiligen Schadstoff, die Expositionszeit und die chemisch-physikalischen Bodeneigenschaften (ISO Richtlinie 17402). Ein Weg, die potenzielle Einschränkung der Lebensraumfunktion zu bestimmen und Aussagen zur Bioverfügbarkeit einer Bodenkontamination zu treffen, ist die Durchführung ökotoxikologischer Tests mit Stellvertreterorganismen. Dabei wird für einen spezifischen Organismus und einen bestimmten Boden die Aufnahme (Akkumulation) bzw. der resultierende biologische Effekt erfasst. In Abhängigkeit des Organismus und des betrachteten Endpunkts können derartige Untersuchungen mehrere Wochen in Anspruch nehmen. Um Informationen innerhalb eines kürzeren Zeitraums zu erzielen, werden Extraktionsmethoden erprobt, mit denen der bioverfügbare Schadstoffanteil näherungsweise erfasst werden kann. Dabei reicht es nicht aus, dass Korrelationen zwischen Wirkung oder Akkumulation und Schadstoffgehalt bestehen. Gemäß ISO-Richtlinie 17402 müssen die Verfahren einen Bezug zu den biologischen Vorgängen aufweisen und den Expositionspfad simulieren.

Projektbeschreibung

Ziel der Untersuchungen war es, den bioverfügbaren Anteil von Mineralölkohlenwasserstoff-Kontaminationen für Regenwürmer zu beschreiben. Es wurden verschiedene Extraktionsverfahren erprobt und die jeweils extrahierte Schadstoffkonzentration der Reproduktion von Regenwürmern (56-Tage-Test; bestimmt nach OECD 222) gegenübergestellt. Folgende Extraktionsverfahren wurden in die Untersuchung einbezogen: (I) erschöpfende Extraktion (Gesamtschadstoffgehalt), (II) wässrige Extraktion – Schüttelverfahren, (III) wässrige Extraktion – Säulenelution, (IV) wässrige Extraktion – Verwendung

einer zusätzlichen festen Phase (HPCD). Bei der Auswertung wurde sowohl der Gesamtgehalt (C10 – C40) als auch die mobile Fraktion (C10 – C22) betrachtet. Die Untersuchung erfolgte an acht sandigen Altlastböden verschiedener Standorte. Ein sandiger unbelasteter Boden diente als Kontrolle (Bezugsboden).

Ergebnisse

Die beste Korrelation zwischen Reproduktionshemmung und extrahiertem Schadstoffgehalt wurde für die 3-Phasen-Extraktion mit HPCD unter Berücksichtigung der mobilen Schadstofffraktion ermittelt. Bei einer Reihung der Böden nach aufsteigendem Schadstoffgehalt ergab sich gleichzeitig eine steigende Reproduktionshemmung. Keine Korrelation ergab sich zwischen der detektierten Reproduktionshemmung und dem Schadstoffgehalt in den wässrigen Extrakten der Schüttel- oder Säulenverfahren.

Fazit

Regenwürmer als Weichkörperorganismen werden vorwiegend über das Bodenporenwasser und die Aufnahme über die Haut exponiert. Eine wässrige Extraktion, bei der die Aufnahme und kontinuierliche Nachlösung über die dritte Phase (HPCD) simuliert wird und nur die mobile Schadstofffraktion (C10-C22-Fraktion) betrachtet wird, scheint ein geeignetes Screeningverfahren für das betrachtete Szenarium darzustellen. Als Schwellenwert zur Differenzierung zwischen intakter und gestörter Lebensraumfunktion für Regenwürmer kristallisierte sich ein Gehalt von 300 mg/kg Boden heraus.

Auftraggeber / Sponsor

Die Untersuchungen wurden durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung finanziell gefördert.



F1



F2

Background and aims

Only the bioavailable contaminant fraction is relevant when assessing the habitat function of contaminated sites. According to ISO Guideline 17402, bioavailability depends not only on the specific target organism and the specific contaminants, but also on factors such as exposure time, transfer of contaminants from soil to organism, their accumulation in the target organism and subsequent effects. The only way to measure the bioavailability of a contaminant for a specific protected organism directly is to determine the effect and / or accumulation of the contaminant in tests using this organism. The duration of effect measurements varies from several weeks to several months depending on the test organism and the end point of the test. Rapid chemical testing methods focusing on bioavailability are being developed to predict the amount of contaminant that can be taken up by a specific organism. Suitable methods must simulate the relevant exposure pathways and represent the bioavailable fraction of the contaminant.

Approach

The suitability of extraction methods for determining the bioavailability of persistent contaminants in soil organisms was investigated using the earthworm. Reproduction activity was selected as the effect parameter and tested according to OECD Test Guideline 222. The test was carried out in eight sandy soils that had been contaminated with mineral oil (mineral hydrocarbons, MHC) for many years, with a natural sandy soil as a control. The earthworm reproduction data were compared to the MHC concentrations determined using four different extraction procedures: (1) exhaustive extraction; (2) water-based extraction using a shaking procedure; (3) water-based extraction using a column procedure; and (4) water-based extraction using an extra HPCD solid phase. We considered both the total content (C10-C40) and the mobile content (C10-C22).

Results

For every extraction procedure the soils were sorted according to MHC concentration in the extracts in ascending order, which was compared with the reduction of reproductive activity. The best correlation between increasing MHC concentration and declining reproductive activity was observed in the C10-C22 fraction of the HPCD extract. Soil with a high reproduction activity was located at the lowest contamination end of the order. The reduction in the reproductive activity correlated with the increasing amount of C10-C22 hydrocarbons. There were weaker correlations with the C10-C40 fraction of the HPCD extract and with the C10-C22 fraction of the exhaustive extract. There appeared to be no correlation between the extent of the reproduction activity and MHC concentrations as determined using water-based extractions with the shaking and column procedures.

Conclusion

Earthworms are soft-bodied organisms that are exposed to soil contaminants mainly via soil pore water and skin. The mobile fraction of the C10-C22 HPCD extract appears to be a useful indicator for the available fraction of mineral hydrocarbons. A value of 300 mg/kg soil may be a suitable threshold value to preserve the habitat function of soils, with higher values contributing to a reduction in the habitat function.

Contact / Ansprechpartnerin

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

Figure 1: Extraction of mineral oil.

Figure 2: Site with contaminated soil.

HOMOGENITÄT VON PROBENAHMEFLÄCHEN

HOMOGENEITY OF SAMPLING AREAS

Hintergrund und Ziele

Für die Umweltprobenbank des Bundes wird seit 2002 in vierjährigem Turnus Boden an elf Flächen in Deutschland beprobt. Zur Interpretation von Zeitreihendaten zur Stoffbelastung der Böden muss die Repräsentativität der Probenahme gewährleistet werden, da sonst die Gefahr besteht, dass wiederholte Beprobungen lediglich die Flächenheterogenität erfassen.

Projektbeschreibung

Zur Überprüfung der Homogenität der Probenahmeflächen wurden jeweils an 16 Punkten je Fläche Proben entnommen. Das an jeder Entnahmestelle gewonnene Material wurde geteilt und teilweise als Einzelprobe analysiert; aus dem jeweils anderen Teil wurde eine Mischprobe aller Einzelentnahmeprobe gebildet. Es wurde eine Mehrfachbestimmung aller Proben durchgeführt. Die Beurteilung der Repräsentativität und Variabilität der Einzelproben für die Probenahmeflächen erfolgte anhand von Mittelwert- und Varianzvergleichen von Einzelproben und Mischprobe.

Ergebnisse

In der räumlichen Verteilung zeigen die Sandgehalte der 16 Einzelprobenahmepunkte in „Bornhöved“ nur eine geringe Streuung um den Mittelwert (Figure 1), am Standort „Harz“ ist die räumliche Variabilität hingegen deutlich größer (Figure 2). Zur Untersuchung der Repräsentativität wurden die Einzelprobenahmepunkte in zwei Datenkollektive unterteilt, z. B. gerad- und ungeradzahlig. Wie in Figure 3 dargestellt, variieren die Werte für Sand und $Zn_{\text{aqua regia}}$ zwischen den Gruppen nur gering und liegen innerhalb des 95 %-Vertrauensintervalls der Mischprobe, so dass die räumliche Variabilität durch das Probenahmeschema ausreichend abgedeckt wird.

Fazit

Die Ergebnisse zeigen, dass die Probenahmestandorte starke Unterschiede in der Flächenhomogenität aufweisen. Durch die Rasterbeprobung wird jedoch auch auf wenig homogenen Flächen eine repräsentative Probenahme gewährleistet.

Auftraggeber / Sponsor

Umweltbundesamt (UBA)

Ansprechpartner / Contact

Karlheinz Weinfurtner

Tel: +49 2972 302-310

karlheinz.weinfurtner@ime.fraunhofer.de

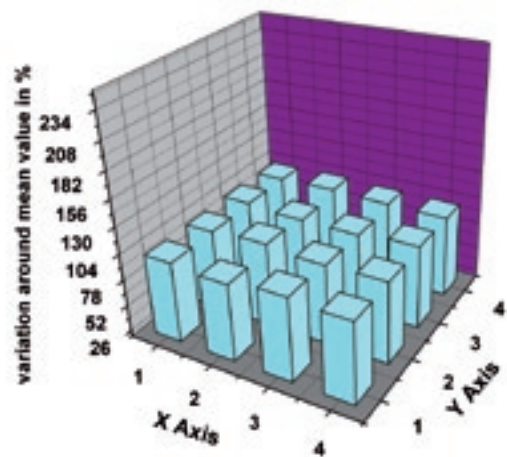


Figure 1: Spatial variation of sand content at the Bornhöved sampling site.



F4



F5

Background and aims

Soil samples are collected every four years from eleven sites in Germany and are deposited in the German Environmental Specimen Bank. It is important to ensure the samples are representative so that data relating to the abundance of different substances over time represents genuine time-dependent changes rather than surface heterogeneity.

Approach

We collected soil samples from 16 individual sampling points at each site to determine their homogeneity. The soil from each sampling point was divided into two parts, one for individual analysis and one to mix with the soil from the other sampling points to create a pooled sample. Multiple tests were carried out on all the samples, and the representativeness and variability of the individual samples were determined by comparing the mean value and variation of individual samples and composite samples.

Results

Samples collected from the Bornhöved site showed only a small amount of variation around the mean value for sand content (Fig. 1), whereas samples collected from the Harz site showed a much greater amount of variation (Fig. 2). To determine the representativeness of individual samples, the sampling points were divided into two arbitrary data sets such as even and odd. As shown in Figure 3, the mean values for e. g. Sand and $Zn_{\text{aqua regia}}$ varied only slightly between the two data sets and were within the 95% confidence interval for the pooled sample. The spatial variability is therefore sufficiently represented in the sampling scheme.

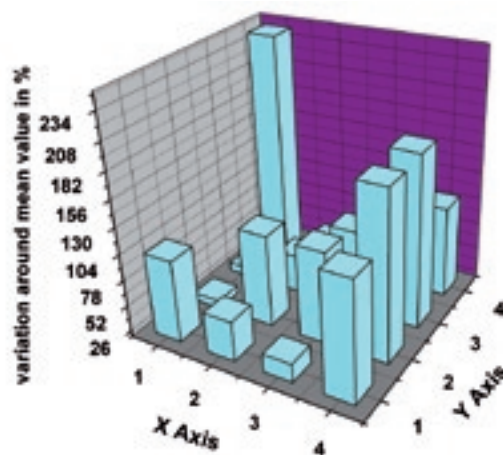


Figure 2: Spatial variation of sand content at the Harz sampling site.

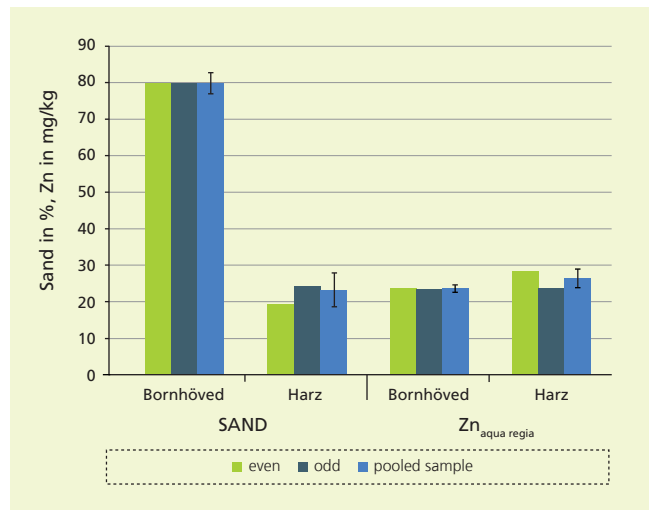


Figure 3: Mean values for sand and $Zn_{\text{aqua regia}}$ at two sampling sites (bars represent 95% confidence interval).

Conclusion

Our results show that the sampling sites differ significantly in terms of their surface homogeneity, but the sampling grid ensures that the sampling is representative even at the less homogeneous sites.

Figure 4: Soil sampling in Bornhöved.

Figure 5: Soil column.

DIE GEWINNUNG VON HIGHER TIER-DATEN AUS LYSIMETERSTUDIEN MIT *INVERSE PELMO*

EXTRACTION OF HIGHER TIER DATA FROM LYSIMETER STUDIES USING *INVERSE PELMO*

Hintergrund und Ziele

Im Rahmen der Zulassung von Pflanzenschutzmitteln müssen für alle Wirkstoffe und relevanten Metabolite Umweltkonzentrationen im Boden, Oberflächenwasser und Grundwasser berechnet werden. Die Eingabeparameter für die Modelle erhält man gewöhnlich aus Labor- oder Freilandstudien. Kürzlich wurde von der EU-FOCUS-Arbeitsgruppe eine dritte Methode vorgeschlagen, bei der Freilandstudien (meist Lysimeter) mit Hilfe der inversen Modellierungstechnik analysiert werden, so dass Sorptions- und Abbauparameter in einem Schritt verfügbar werden. In diesem Projekt wurde eine entsprechende Software entwickelt und getestet.

Projektbeschreibung

Zunächst wurde ein automatisches Parameter-Optimierungstool (hier „PEST“) mit einem Versickerungsmodell (hier „PELMO 4“) mit Hilfe der neuen Software *inversePELMO* verbunden. Wie das Schema (Figure 1) verdeutlicht, ist das Verfahren kompliziert und erfordert detaillierte Kenntnisse über das Versickerungsmodell, so dass selbst für erfahrene Benutzer eine Optimierung ohne eine unterstützende Software kaum durchführbar ist. Mit *inversePELMO* ist es möglich, die Sorptions- und Abbauparameter zu finden, die die Ergebnisse des Experiments optimal beschreiben. Dazu werden alle wichtigen Daten der Studie (z. B. Temperatur, Flüsse) verwendet.

Ergebnisse

Das Verfahren wird mit Hilfe einer Lysimeterstudie über 17 Monate demonstriert. Nach erfolgreicher Optimierung von Wasserhaushalt und Substanzverhalten stimmen die Substanzflüsse in Lysimeter und Modellierung hervorragend überein (siehe Figure 2). Für die Interpretation der Lysimeterstudie ist häufig die Frage interessant, was passiert wäre, wenn die Lysimeterstudie über einen längeren Zeitraum durchgeführt worden wäre. Eine derartige Vorhersage kann leicht auf Basis der Ergebnisse von *inversePELMO* und der tatsächlichen

Wetterdaten nach der Studie gemacht werden. Die entsprechenden Ergebnisse (Figure 3) zeigen eindeutig, dass die Studie nicht das Maximum abgedeckt hatte. Vielmehr wäre dies wohl erst drei Monate später erreicht worden.

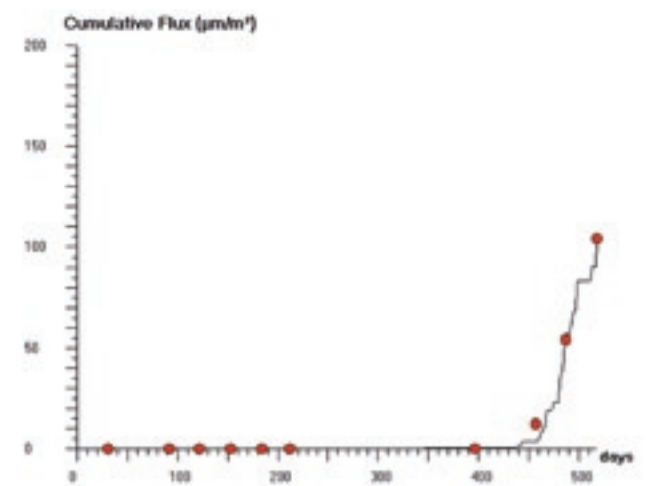


Figure 2: Cumulative substance fluxes in the lysimeter (circle) and simulation (line).

Fazit

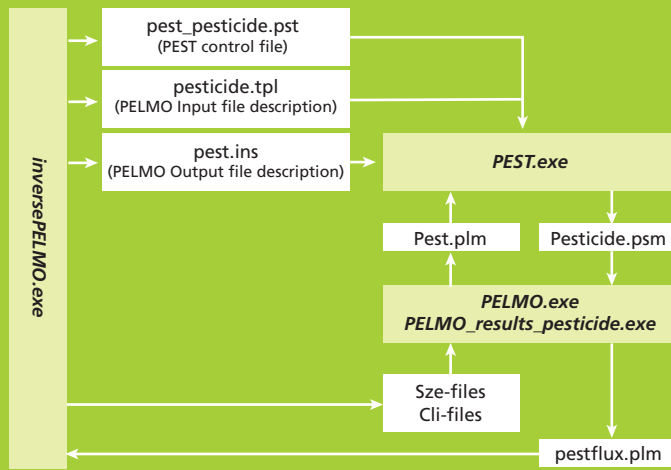
Es wurde gezeigt, dass das Tool *inversePELMO* zufriedenstellend arbeitet und sinnvolle Beschreibungen der Prozesse während der Freilandstudie liefert. Weiterhin können Ergebnisse von *inversePELMO* auch eingesetzt werden im Rahmen von

- Prognosen zu fiktiven Verlängerungen der Studie
- Übertragungen der Ergebnisse der Freilandstudie auf andere Klimabedingungen
- Übertragungen der Ergebnisse der Studie auf andere Anwendungsmuster
- Verwendung der Ergebnisse als Basis für eine „Higher Tier Modellierung“.

Auftraggeber / Sponsor

Umweltbundesamt (UBA), FKZ 360 03 50

F 1



Background and aims

The registration of pesticides requires the calculation of environmental concentrations for active compounds and relevant metabolites in soil, groundwater and surface water. Laboratory and field studies are traditionally used to generate the necessary modelling input parameters, but a third methodology was recently suggested by the EU-FOCUS working group. The idea is to analyse outdoor (especially lysimeter) studies, using the “inverse modelling technique”, which allows sorption and degradation parameters to be estimated in a single step. In this project, we have developed and tested the *inversePELMO* software.

Approach

The software combines an optimization tool (in this case, PEST) with a leaching model (in this case, PELMO 4). As shown in the flow chart (Fig. 1), inverse modelling studies require detailed information about the leaching model including its input and output file structures. Even experienced users would find it difficult to complete the complex inverse modelling procedure unless special supporting software is available. The *inversePELMO* software offers the necessary support to find the sorption and degradation parameters that best describe the lysimeter studies. Each analysis is based on all the recorded experimental data (e. g. rainfall, temperature, percolate and substance fluxes).

Results

We have demonstrated the procedure using lysimeter results collected over 17 months. After the careful optimization of soil hydrology and pesticide fate data, the substance fluxes in the lysimeter fitted well to the computer model (Fig. 2). When lysimeter data are interpreted it is often interesting to speculate on the outcome of an extended study. The *inversePELMO* software allows such outcomes to be predicted based on the actual weather conditions after the original study is completed. The results shown in Figure 3 clearly demonstrate that the

lysimeter study did not cover the peak maximum, which was instead predicted to occur three months later.

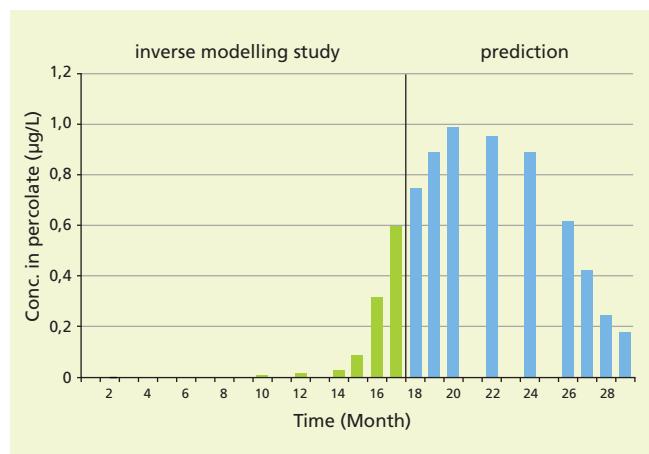


Figure 3: Hypothetical extension of a lysimeter study based on *inversePELMO*.

Conclusions

Our results showed that *inversePELMO* works well and provides adequate interpretations of the key processes in lysimeter studies. However, the inverse modelling approach also allows further questions to be addressed, such as:

- Predicting the most likely outcome if the lysimeter study had been extended
- Translating lysimeter results to different environmental conditions (e. g. a different climate)
- Translating lysimeter results to different substance application strategies (e. g. a different application rate)
- Using the optimized parameter setting for higher-tier modelling with refined parameters.

Contact / Ansprechpartner

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

Figure 1: Flow chart of inverse PELMO methodology.

PFC-TRANSFER IN PFLANZEN – BEITRAG ZUM EU-PROJEKT PERFOOD

PFC TRANSFER INTO PLANTS – CONTRIBUTION TO EU-PERFOOD

Hintergrund und Ziele

Perfluorierte Verbindungen (PFCs) bezeichnet eine umfangreiche Gruppe von poly- und perfluorierten organischen Substanzen. Viele von ihnen sind oberflächenaktive Stoffe mit einzigartigen Eigenschaften. Sie werden daher in einer Vielzahl von Anwendungen, z. B. als Imprägniermittel für Oberflächen, Textilien, Verpackungsmaterialien, Schuhe, Möbel oder Teppiche eingesetzt.

Da PFCs in der Umwelt generell schlecht abbaubar sind, sind sie in aquatischen und terrestrischen Nahrungsketten nachweisbar. Daher können Lebensmittel, aber möglicherweise auch Getränke, einschließlich Trinkwasser, mit PFCs kontaminiert sein und zur Belastung des Menschen beitragen.

Ob die industrielle Lebensmittelverarbeitung oder Lebensmittelverpackungen zusätzlich zu Kontaminationen beitragen können oder nicht, ist zurzeit noch nicht bekannt. Unabhängig von den Quellen ist die humane Belastung mit PFC jedoch relevant, da PFCs weltweit im Blut der Bevölkerung nachgewiesen wurden.

Ziel des EU-Projektes PERFOOD (PERFluorinated Organics in Our Diet) ist es, die PFC-Belastung von Nahrungsmitteln zu erfassen und zu bewerten und den Beitrag der Nahrung an der Gesamtbelastung des Menschen mit PFCs abzuschätzen. Das Fraunhofer IME, das Fraunhofer IVV und neun weitere europäische Partnerinstitutionen sind an dem Vorhaben beteiligt.

Projektbeschreibung

Aufgabe des Fraunhofer IME ist unter anderem die Untersuchung der Aufnahme und Akkumulation von PFCs in Pflanzen auf belasteten Böden. Vier verschiedene Pflanzen (Mais, Erbsen, Radieschen und Salat) wurden unter Freilandbedingungen auf mit PFC dotierten Böden (vier Konzentrationen) aufgezogen (Figure 1). Anschließend wurden die Pflanzen und die Böden (einschließlich Porenwasser) auf ihre PFC-Gehalte untersucht. Die Ergebnisse dieser Experimente unter Freilandbedingungen werden später mit den Ergebnissen von ähnlichen Versuchen

verglichen, die von der Universität Amsterdam unter kontrollierten Bedingungen im Gewächshaus durchgeführt wurden.

Ergebnisse

Bisher liegen die Ergebnisse der Untersuchungen von Radieschen und Salat vor. Die PFC-Verteilung in Radieschen (Figure 2) zeigt, wie auch im Salat, dass in den Blättern die weitaus größten Gehalte aller PFC-Substanzen (Ordinate) gefunden werden. Die Kettenlänge der PFC-Einzelsubstanzen steigt in der Abbildung von links nach rechts an. Die Radieschenknollen enthalten dagegen nur relativ geringe Mengen, die von PFBA bis PFUnA von etwa 2 % bis 23 % ansteigen. Die Gehalte in den Schalen steigen mit der Kettenlänge der PFCs an. In den Wurzeln werden ebenfalls die PFCs mit größerer Kettenlänge vermehrt nachgewiesen.

Fazit

Die Ergebnisse stärken die Hypothese, dass der PFC-Transfer in die Pflanze und der Transport darin über die Wasserphase erfolgen. Die PFCs werden vor allem in den Blättern angereichert, da hier das Transportwasser durch Transpiration abgegeben wird. In den Knollen und deren Schalen werden langkettige PFCs aufgrund ihrer geringeren Mobilität stärker als kurzkettige angereichert.

Auftraggeber / Sponsor

European Commission (KBBE-2008-2-4-01)

Kooperationspartner / Cooperation partner

Europäisches Perfood Konsortium



Background and aims

Perfluorinated compounds (PFCs) are a diverse and extensive group of polyfluorinated and perfluorinated organic molecules, many of which have unique, surface-active properties that make them useful as impregnating agents in e. g. textiles, packaging, footwear, furniture and carpets. PFCs are highly-persistent in the environment and are present in most parts of the aquatic and terrestrial food chains. Food and possibly beverages (including drinking water) are likely to be contaminated with PFCs, which results in human exposure.

It is unclear whether industrial food processing and packaging results in further PFC contamination of food and beverages, but whatever the source, PFCs are present in the blood of human populations all over the world.

The aims of the EU project PERFOOD (PERFluorinated Organics in Our Diet) are to determine the origin of PFCs in our diet and the contribution of the diet to overall human exposure to PFCs. Fraunhofer IME, Fraunhofer IVV and nine other European partners are involved in the project.

Approach

Fraunhofer IME is investigating the uptake of PFCs from the soil into four different crops (corn, peas, radish and lettuce) in order to improve our understanding of PFC bioaccumulation in plants. The four crops were grown under field conditions on soils spiked with four different concentrations of PFCs (Fig. 1). The plants were sampled together with soil and pore water, and the PFC content in each sample was determined.

The results of these field experiments will be compared to the bioaccumulation of PFCs obtained in similar experiments carried out under controlled conditions in a greenhouse by the University of Amsterdam.

Results

We already have data from the field experiments with radish and lettuce. The distribution of PFCs in radish (Fig. 2) as well

as in lettuce shows that all the tested PFCs (x-axis, with increasing chain length left to right) accumulate to a higher level in leaves than other tissues. PFC levels in the radish tubers are relatively low, but increase from 2% in the case of PFBA to 23% in the case of PFUnA. The amount of PFC in the shells is higher for longer-chain molecules, and only the longer chain PFCs accumulate in roots.

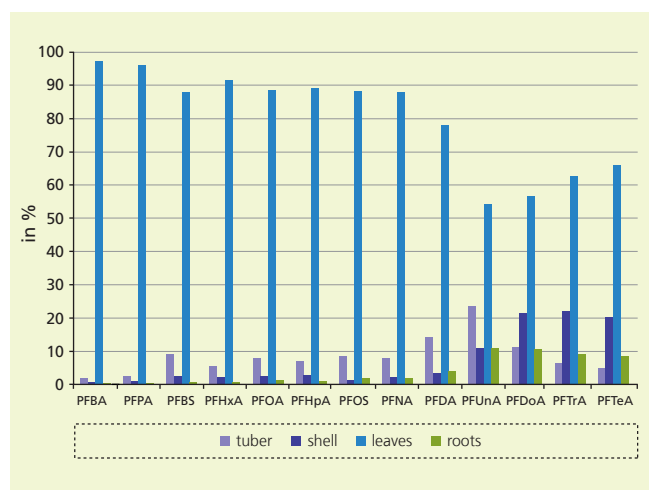


Figure 2: PFC distribution in radish tissues.

Conclusion

Our data support the hypothesis that PFC transfer into and within plants reflects the transport of water. The PFCs are particularly enriched in the leaves, where water transpiration takes place. Due to reduced mobility, long-chain PFCs are enriched to a higher extent in the tubers and their shells than short chain PFCs.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Josef Müller

Tel: +49 2972 302-216

josef.mueller@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Free field area for plant cultivation.

ANGEREICHERTE VERSUCHSDIÄTEN FÜR FISCHMETABOLISMUSSTUDIEN

PREPARATION OF FORTIFIED EXPERIMENTAL DIETS FOR FISH METABOLISM STUDIES

Hintergrund und Ziele

Im Rahmen der Zulassung von Pflanzenschutzmitteln (PSM) werden zukünftig Metabolismusstudien an (Süßwasser-) Fischen erforderlich, wenn ein Risiko der Aufnahme von Rückständen in tierische Produkte nach Verfütterung belasteten Futters besteht. In Fischmetabolismusstudien soll dabei ein Standardfischfuttermittel verwendet werden, das auch in der kommerziellen Aquakultur zum Einsatz kommt. Bei der Herstellung der Versuchsfuttermittel sollte eine Methode angewendet werden, die den sicheren Einsatz der radioaktiv markierten Testsubstanzen gewährleistet. Bei schwach lipophilen Substanzen ($\log K_{ow} < 5$) sind darüber hinaus Maßnahmen erforderlich, die verhindern, dass sich die Testsubstanz vor Aufnahme des Futters durch die Versuchstiere aus den Futterpellets herauslöst. Um die Produktion stabiler, homogener angereicherter Testfuttermittel zu gewährleisten, wurde am Fraunhofer IME ein Protokoll zur Herstellung angereicherter Versuchsdüngen entwickelt.

Projektbeschreibung

Die Oberflächenanreicherung von Fischfutterpellets mit fettlöslichen Testsubstanzen erfolgt häufig durch Mischen der Pellets mit Fisch- oder Pflanzenöl, in dem das zu testende Pflanzenschutzmittel zuvor gelöst wurde. Alternativ kann die Testsubstanz in einem organischen Lösungsmittel auf die Pellets aufgesprüht werden. Dies erlaubt zudem die Ummantelung der angereicherten Pellets mit organischen Polymeren zur weiteren Stabilisierung der Testfuttermittel. Fischfuttermittel (4-6 mm) wurden unter Verwendung beider Methoden mit einem schwach lipophilen, radioaktiv markierten Pflanzenschutzmittel angereichert. Das Aufsprühen der organischen Lösungsmittel wurde mit einem modifizierten Rotorevaporator durchgeführt, der die sichere Anwendung der radioaktiv markierten Testsubstanz gewährleistete. Die über ein Lösungsmittel angereicherten Pellets wurden anschließend mit unterschiedlichen Mengen an Ca-Alginatgel ummantelt. Proben der mit den unterschiedlichen Methoden hergestellten Futtermittel wurden extrahiert und analysiert, um die Homogenität der

Testsubstanz in den behandelten Pellets zu bestimmen. Die Stabilität der angereicherten Pellets wurde in Wasserlöslichkeitsstudien untersucht, um das Herstellungsverfahren für angereicherte Testdüngen zu optimieren. In diesen bis zu 60 Minuten dauernden Studien wurde das Ausmaß der Lösungsverluste in Relation zur Behandlungsdauer bestimmt. Angereicherte Pellets, die zu den niedrigsten Lösungsverlusten führten, wurden in Fütterungsstudien an Regenbogenforellen und Karpfen getestet, um die Akzeptanz und den Nährwert des behandelten Futtermittels zu untersuchen.

Ergebnisse

Die Verteilung der Testsubstanz in den angereicherten Futtermitteln war durch eine hohe Homogenität gekennzeichnet. Die durch Lösungsmittel angereicherten, nicht ummantelten Pellets zeigten innerhalb weniger Minuten starke Lösungsverluste. Diese Verluste konnten jedoch durch Öl- bzw. Alginatbehandlung der Pellets signifikant verringert werden. Die geringsten Verluste wurden durch eine gering dosierte Behandlung mit Ca-Alginatgel erzielt. Die mit dieser Methode behandelten Pellets wurden sowohl von Regenbogenforellen als auch von Karpfen in hohem Maße akzeptiert. Die Tiere zeigten die übliche Wachstumsleistung. Der Nährwert der angereicherten Pellets wurde durch die Alginatbehandlung offensichtlich nicht beeinträchtigt.

Fazit

Ein Protokoll wurde entwickelt, das die Herstellung stabiler und homogener angereicherter Versuchsdüngen für Fischmetabolismusstudien gewährleistet. Das Fraunhofer IME ist momentan an der Entwicklung einer Richtlinie für Fischmetabolismusstudien beteiligt. Das entwickelte Protokoll liefert wichtige Hinweise für die Herstellung von Versuchsdüngen für solche Studien.

Auftraggeber / Sponsor

Die Untersuchungen wurden Fraunhofer-intern und durch Aufträge aus der Industrie finanziert.



Background and aims

Metabolism studies in (freshwater) fish will be necessary in the future for the authorization of plant protection products (PPPs) used in crops that are fed to farmed fish. Standard fish food of suitable composition (as used in commercial fish farming) should also be used in metabolism studies, and the spiking method must ensure the safe use of the radiolabelled test item. For moderately lipophilic PPPs ($\log K_{ow} < 5$), appropriate measures are required to prevent the test substance leaching from the surface of the spiked pellets prior to ingestion by the fish. We therefore developed a feed preparation protocol to ensure the production of stable and homogeneously-fortified test diets for fish metabolism studies.

Approach

When a test substance is soluble in triglycerides, one suitable top dressing method for fish feed pellets is to dissolve the test substance in a small amount of fish oil or vegetable oil before mixing with the feed. Alternatively, the feed can be spray coated with the test substance using a suitable organic solvent. The latter is advantageous because solvent spiked pellets can be coated after fortification with different organic matrices to obtain sufficiently stable test diets. Both approaches were tested in this study.

Fish feed pellets (4-6 mm) were fortified with a radiolabelled, sparingly lipophilic pesticide using the oil and solvent spiking procedures. Solvent spiking was carried out with a modified rotary evaporator allowing the safe use of radiolabelled materials. Solvent-spiked pellets were coated with different levels of calcium alginate. Aliquots of the spiked feed were extracted and analyzed to determine the homogeneity of the test substance in the treated pellets. The stability of the spiked feed was investigated in leaching studies in order to determine the optimal preparation method for fortified experimental diets. These experiments lasted up to 60 minutes, and estimated the extent of test substance loss from the pellet surface into the water column as a function of exposure time. Coated pellets

with the greatest stability (minimal leaching) were then tested in feeding studies using rainbow trout and common carp to investigate their acceptance and nutritional value.

Results

The test substance was found to be homogeneously distributed in the fortified pellets regardless of the spiking method. Solvent-spiked pellets without a coating leached much of the test substance into the water column within a few minutes whereas these losses were significantly reduced by oil or alginate coating (moderate calcium alginate levels produced the best results). Spiked pellets treated in this manner were readily accepted by rainbow trout and carp. All the animals grew normally, showing that the nutritional value of the fortified pellets was unaffected by the coating procedure.

Conclusion

A feed preparation protocol was developed that ensures the production of stable and homogeneously-fortified test diets for fish metabolism studies. Fraunhofer IME is currently involved in the development of a guidance document for fish metabolism studies coordinated by Germany's Federal Office of Consumer Protection and Food Safety. The feed preparation protocol will provide guidance for the preparation of suitable experimental diets in such studies.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Christian Schlechtriem
Tel: +49 2972 302 - 186
christian.schlechtriem@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Rotary evaporator suitable for radiolabelled material.

Figure 2: Common carp (Cyprinus carpio).

PRIORISIERUNG VON BIOZID-WIRKSTOFFEN FÜR EIN UMWELTMONITORING

PRIORITISATION OF BIOCIDAL SUBSTANCES FOR AN ENVIRONMENTAL MONITORING

Hintergrund und Ziele

Die europäische Biozidprodukte-Richtlinie (BPD, 98/8/EC), in Deutschland 2002 im Rahmen einer Neufassung des Chemikaliengesetzes umgesetzt, verursacht Änderungen bei der Anwendung von Bioziden. Das Inverkehrbringen einiger biozider Wirkstoffe wurde bereits beendet, und weitere werden bald als Konsequenz europäischer Nichtaufnahmeentscheidungen vom Markt genommen. So kann erwartet werden, dass Emissionen der betroffenen Wirkstoffe in die Umwelt abnehmen. Diese Hypothese kann durch ein Umweltmonitoring überprüft werden. Um ein Konzept für die Auswahl von Bioziden für ein solches Monitoring zu entwickeln, wurde vom Umweltbundesamt ein Projekt beauftragt.

Beschreibung des Vorgehens

Im ersten Schritt wird die Emissionscharakteristik ausgewertet. Da keine Biozid-Verbrauchsmengen für Deutschland verfügbar sind, wird die Auswertung anhand der Anzahl der beabsichtigten Anwendungen in BPD-Produktarten (PA) durchgeführt. Außerdem wird die Zahl registrierter Biozidprodukte berücksichtigt, die den jeweiligen Wirkstoff in Deutschland enthalten, sowie die EU-weit produzierte bzw. importierte Menge. Der zweite Schritt der Priorisierung umfasst mögliche ökotoxikologische Effekte. Bewertet werden z. B. die aquatischen PNEC-Werte, Ergebnisse von PEC/PNEC-Bewertungen biozidspezifischer Anwendungsszenarien und Biokonzentrationsfaktoren (BCF, um Risiken der Sekundärvergiftung abzubilden). Das kombinierte Ergebnis beider Schritte wird benutzt, um die relevantesten Wirkstoffe zu identifizieren. Zuletzt wird untersucht, in welchen Umweltkompartimenten das Monitoring dieser Stoffe erfolgen sollte. Dazu werden Biozid-Anwendungsmuster (PA-spezifische Emissionen ins jeweilige Kompartiment) und Stoffeigenschaften, die für Verbleib und Verteilung in der Umwelt relevant sind (z. B. Persistenz, Adsorptionskoeffizient, BCF, Dampfdruck), ausgewertet und gewichtet. Das Priorisierungskonzept wurde mit ca. 50 bioziden Wirkstoffen, die bereits zugelassen wurden oder aktuell im

BPD-Reviewprogramm bearbeitet werden, geprüft. In den Fällen, wo Wirkstoffe persistente Transformationsprodukte (TP) bilden, werden diese genauso wie die Ausgangssubstanz bewertet. Biozidwirkstoffe, die derzeit auch als Wirkstoffe in Pflanzenschutzmitteln zugelassen sind, wurden ausgeschlossen, da mögliche Rückstände in der Umwelt meistens nicht eindeutig Biozid- oder Pflanzenschutzmittel-Anwendungen zugeordnet werden können. Substanzspezifische Daten wurden den BPD-Stoffberichten entnommen.

Ergebnisse

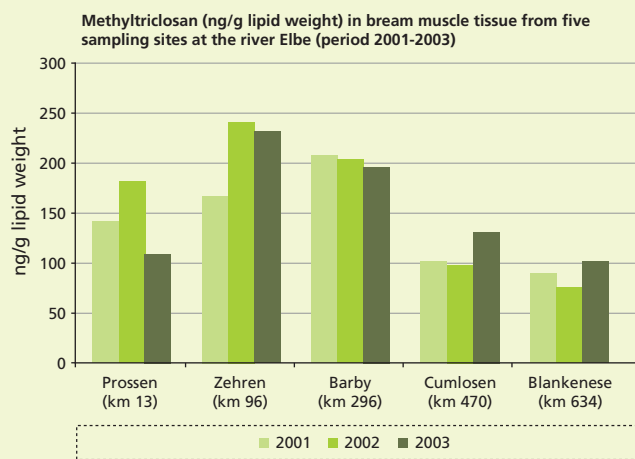
Als Ergebnis der Priorisierung auf Basis von Emissions- und Effektcharakteristika wurden ca. 25 Biozide bzw. TP aus dem Testdatensatz identifiziert, die vermutlich relevant für ein Umweltmonitoring sind (z. B. Difethialon, Dichlofluanid, Flocoumafen, Methyltriclosan als Triclosan-TP). Daraus wurden Listen für das Monitoring in Gewässern (Wasserphase, Sediment, Biota), der terrestrischen Umwelt (Boden, Grundwasser, Biota), Kläranlagen und der Atmosphäre generiert. Die Plausibilität der Priorisierung wurde anhand recherchierter Monitoring-Daten und der Priorisierungsergebnisse anderer Studien diskutiert. So wurde Triclosan häufig im Oberflächenwasser nachgewiesen und ist auch hier auf der Liste für das Wassermonitoring. Hohe Priorität für ein Biotamonitoring in Gewässern ergab sich für bestimmte Rodentizide (PBT-Stoffe) und Methyltriclosan. Für Methyltriclosan ist dies auch im Einklang mit Monitoring-Ergebnissen (Beispiel in Figure 1).

Fazit

Das vorgeschlagene Konzept erlaubt die Priorisierung von Bioziden für ein Umweltmonitoring. Notwendige Daten sind in den BPD-Stoffberichten verfügbar oder können aus der Literatur oder durch QSAR-Abschätzungen erhalten werden.

Auftraggeber / Sponsor

Umweltbundesamt (UBA; Federal Environment Agency),
FG IV 1.2 - Biozide/Biocides, FKZ 360 04 036



F1

Background and aims

The European Biocidal Product Directive (BPD, 98/8/EC) causes a change in the use of biocides. The placing on the market of a number of substances has already stopped, and others will be withdrawn soon as a consequence of non-inclusion decisions. Thus it can be expected that discharges of affected biocides into the environment will decrease. This hypothesis may be proven by an environmental monitoring. Therefore, a project was initiated by the German Federal Environment Agency (Umweltbundesamt) to develop a concept for the selection of biocides for such a monitoring.

Description of the approach

First, emission characteristics of biocides are evaluated. Since no consumption figures are available for biocide usage in Germany, the evaluation is performed by considering the number of intended uses in BPD product types (PTs). Additionally, the number of registered biocidal products containing the respective compound in Germany as well as the amount produced or imported EU-wide is considered. The next step of the prioritization covers potential ecotoxicological effects. Scores are assigned, e. g. for certain classes of aquatic PNEC values, PEC/PNEC assessment results for biocide application scenarios, and bioconcentration factors (BCFs, to address risks of secondary poisoning). The scores from both steps are combined and used to identify the most relevant compounds. In a final step it is evaluated in which environmental compartment compounds should be monitored. Therefore, use patterns (PT-specific emissions) as well as substance properties relevant for fate and distribution in the environment (e. g. persistence, adsorption, BCF, vapor pressure) are evaluated.

The procedure was tested with a set of about 50 biocides which are either already authorized (BPD Annex I) or currently assessed in the BPD review program. In cases where biocides form stable transformation products (TPs) these are assessed in the same manner. Biocides also currently authorized as plant protection products in Germany were excluded since possible

residues in the environment mostly cannot be allocated to either biocidal or agricultural use.

Results

Prioritization by emission and effects characteristics resulted in a list of 25 biocides or TPs relevant for monitoring (e. g. difethialone, dichlofluanid, flocoumafen, methyltriclosan as triclosan TP). Lists were generated for biocide monitoring in surface waters (water phase, sediment, biota), the terrestrial environment (soil, groundwater, biota), sewage treatment plants (sludge, effluents) and the atmosphere.

The plausibility of the prioritization was discussed with regard to compiled monitoring data and prioritization results from other studies. For example, triclosan was often detected in surface waters and also ranked high in the here generated list for the water compartment. High scores for monitoring in aquatic biota are received by specific rodenticides (PBT classified) and methyltriclosan. The latter result was also consistent with monitoring data (see example in Figure 1).

Conclusion

The suggested prioritization approach allows the selection of biocides for a targeted environmental monitoring. Necessary data can be sourced from BPD assessment reports, the scientific literature or QSAR estimations.

Contact / Ansprechpartner

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

Dr. Stefanie Jäger (Umweltbundesamt)
stefanie.jaeger@uba.de

Figure 1: Methyltriclosan in fish tissue. Data are from the German Environmental Specimen Bank (www.umweltprobenbank.de) operated by the German Federal Environment Agency (UBA).

TRANSFORMATION UND LÖSUNGSVERHALTEN – TESTSYSTEM UND SPEZIATIONSANALYSE

TRANSFORMATION / DISSOLUTION TESTING – TEST SYSTEM AND SPECIATION ANALYSIS

Hintergrund und Ziele

Im Rahmen der europäischen REACH- und CLP-Richtlinien ist es erforderlich, Daten zur ökotoxikologischen Relevanz von Metallen und Metallverbindungen vorzulegen. Aus diesem Grund kann eine Untersuchung des Transformations- und Lösungsverhaltens in wässrigen Lösungen gemäß OECD-Leitlinie 29 notwendig sein (Chemicals Testing Monograph No. 29: Guidance Document on Transformation / Dissolution of Metals and Metal Compounds in Aqueous Media, 2001).

Projektbeschreibung

In der OECD-Leitlinie wird ein Testsystem beschrieben, das es ermöglicht zu untersuchen, in welchem Ausmaß und mit welcher Geschwindigkeit Metalle oder schwerlösliche Metallverbindungen in wässrigen Medien lösliche Ionen oder andere metallhaltige Spezies bilden. Die Testbedingungen sollen repräsentativ für die Situation in der aquatischen Umwelt sein. Entsprechende Testmedien mit pH-Werten im Bereich von 5,5 – 8,5 basieren auf rekonstituiertem Wasser (ISO 6341). Der Test erfordert genaue und nachvollziehbare Prozeduren (z. B. exakte Einwaagen, Temperaturüberwachung, Massenbilanz am Ende des Tests). Am Fraunhofer IME wurde erfolgreich ein Testsystem etabliert, das die Untersuchung des Transformations- und Lösungsverhaltens diverser Metalle bzw. Metallverbindungen erlaubt und die Anforderungen der Leitlinie erfüllt. Die Tests erfolgen gemäß den Bedingungen der "Guten Laborpraxis" (GLP).

Angepasst an die jeweiligen Erfordernisse werden element-spezifische Bestimmungen mittels ICP-OES oder ICP-MS entwickelt und durchgeführt, um gelöste Metallionen und -spezies zu quantifizieren. Die Analysen werden mittels Messungen von zertifiziertem Referenzmaterial, mit Testsubstanzen aufgestockten Proben, Blindwerten und Rekalibrationsproben validiert.

Ergebnisse

Inzwischen wurden Tests mit einer Reihe von Metallverbindungen erfolgreich durchgeführt. Erwartungsgemäß ist die pH-Abhängigkeit häufig groß (siehe Figure 1). Im zeitlichen Verlauf zeigt sich in vielen Fällen eine Sättigung (Figure 2). Eindeutige Vorteile der eingesetzten analytischen Verfahren sind deren Möglichkeiten zur gleichzeitigen Bestimmung mehrerer Elemente (falls erforderlich), ein hoher Probandurchsatz, niedrige Bestimmungsgrenzen und ein weiter dynamischer Messbereich.

Während der Tests zum Transformations- und Lösungsverhalten können verschiedene (Redox-)Spezies entstehen. Für die erfolgreiche Trennung solcher Produkte wird zum Beispiel die Flüssigkeitschromatographie in Kopplung mit einer ICP-MS verwendet (siehe Figure 3). In solchen Fällen muss im Vorfeld auch häufig eine für die entsprechenden Metallspezies geeignete Methode zur (Redox-)Stabilisierung entwickelt werden.

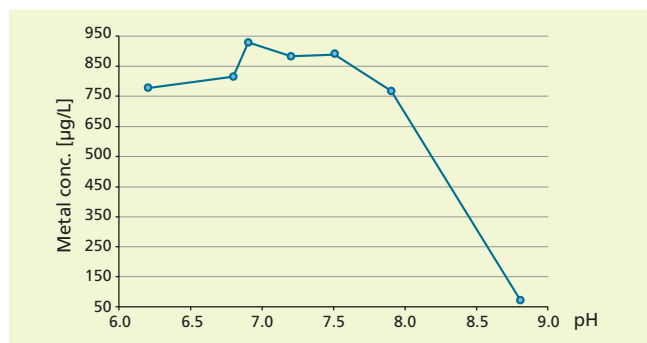


Figure 1: An example showing that the dissolution of a test substance (metal compound) is pH-dependent.

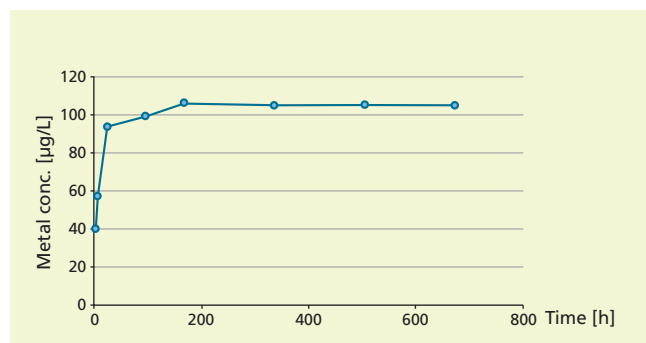


Figure 2: Example of the concentration of a dissolved metal measured over time (test performed in triplicate vessels).



F4



F5

Background and aims

The European REACH and CLP regulations will inevitably require the submission of data concerning the ecotoxicological potential of numerous metals and metal compounds. Therefore, it may be necessary to test such compounds according to Chemicals Testing Monograph No. 29: Guidance Document on Transformation / Dissolution of Metals and Metal Compounds in Aqueous Media (2001).

Approach

The guidance document describes a test system that determines the rate at which and the extent to which metals and sparingly-soluble metal compounds can produce soluble, available ionic and other metal-bearing species in aqueous media. The test conditions should be representative of the aqueous environment, and the test media are therefore based on reconstituted water according to ISO 6341 with a pH range of 5.5 to 8.5. The guidance document also demands accurate and comprehensible procedures (e. g. exact loadings, temperature monitoring, and mass balance analysis at the test endpoint). A system was developed that fulfills these test requirements for the transformation / dissolution of various metal substances and also redox-sensitive metals. The tests were carried out in accordance with the requirements of good laboratory practice (GLP). We developed and implemented methods adapted for particular needs for the quantitation of dissolved metal ions and species by ICP-OES or ICP-MS. These methods were validated by measuring certified reference materials, fortified samples, reagent and method blanks and recalibration samples along with the test samples.

Results

Successful tests were carried out on a number of metal compounds. As expected, dissolution tended to be clearly dependent on pH (Fig. 1) and saturation was often observed during testing (Fig. 2).

The available analytical instruments are advantageous because they allow multi-element analysis if required, high sample throughput, low limits of quantification and a wide linear dynamic range. Different (redox) species may be formed during the transformation / dissolution tests and these must be stabilized, and can then be separated by coupling liquid chromatography to ICP-MS (Fig. 3).

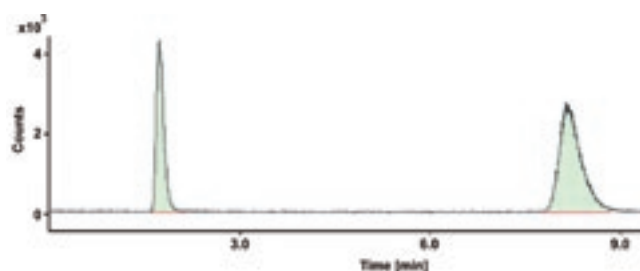


Figure 3: Example of liquid chromatography used to separate two metal species from the OECD 29 test, followed by detection using ICP-MS.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Heinz Rüdell

Tel: +49 2972 302 - 301

heinz.ruedel@ime.fraunhofer.de

Dr. Thorsten Klawonn

Tel: +49 2972 302 - 119

thorsten.klawonn@ime.fraunhofer.de

Sponsor / Auftraggeber

Consultants and industry

Figure 4: Liquid chromatography coupled to ICP-MS.

Figure 5: Transformation/dissolution testing at Fraunhofer IME.

WIRKUNG VON NANOSILBER AUF FRÜHE LEBENSSTADIEN VON FISCHEN

FISH EARLY LIFE STAGE TOXICITY OF NANOSILVER

Hintergrund und Ziele

Im Auftrag des Umweltbundesamts wurde ein Fisch-Early-Life-Stage-Test mit Nanosilber durchgeführt. Ziel war neben der Erhebung bewertungsrelevanter Daten zur Wirkung auf die empfindlichsten Lebensstadien von Fischen die Anpassung des Testprotokolls der OECD 210 für die Prüfung von Nanomaterialien. Dabei sollte eine möglichst homogene und konstante Partikelkonzentration sichergestellt sein, auch wenn im Falle von Nanosilber von einer Wirkung durch gelöste Silberionen auszugehen ist.

Projektbeschreibung

Vorliegende Erfahrungen bei der Dosierung von Nanopartikeln zeigten, dass die Homogenität der Exposition im Durchfluss nicht gegeben ist. Wir entschieden uns daher für ein ausreichend großes statisches System (270 L-Aquarien) mit Wasserbewegung, die durch jeweils vier Strömungspumpen in den Aquarienecken bodennah erzeugt wurde. In je ein Becken pro Testkonzentration wurden vier Käfige aus Edelstahl gehängt, in denen je 20 befruchtete Zebraabrlingseier exponiert wurden. Ein Vorversuch über eine Woche zeigte, dass Gesamtsilberkonzentration und Partikelgrößenverteilung über sieben Tage in Beckenmitte und in den Einhängekäfigen hinreichend konstant waren. So wurden jeweils nach sieben Tagen die Käfige in gereinigte und neu mit Testdispersion gefüllte Aquarien überführt. NOEC und LOEC dieses Versuchs wurden in einem zweiten Test mit je zwei Becken pro Konzentration und sechs Einhängekäfigen pro Becken verifiziert. Die Testkonzentrationen wurden mit einem Fischembryotest ermittelt, der eine 48 h-NOEC bezüglich Mortalität von 200 µg/L und bezüglich der Herzschlagfrequenz von 100 µg/L zeigte. So wurden im ersten Test Nominalkonzentrationen an Gesamtsilber von 200, 100, 50, 25 und 12,5 µg/L eingesetzt und mit ICP-MS jeweils vor und nach dem Wechsel überprüft. Der Anteil gelösten Silbers wurde durch Ultrazentrifugation ermittelt.

Ergebnisse

Die Schlupfrate war nicht durch Nanosilber beeinträchtigt. Bei 200 µg/L starben alle Tiere innerhalb weniger Tage nach dem Schlupf. Da im ersten Test einzelne Becken durch eine Kontamination der Wasserleitungen mit erhöhtem Chlorgehalt inkonsistente Effekte zeigten, wurde der zweite Test mit 100, 50 und 12.5 µg/L durchgeführt. Die Exposition bewegte sich während des ersten Tests um 70 % der Nominalkonzentration, im zweiten Test, vermutlich wegen Pumpenermüdung, um 50 %. Der Anteil gelösten Silbers betrug etwa 3 %.

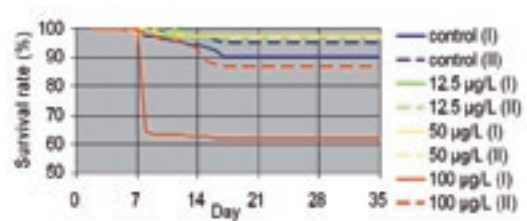


Figure 1: Post-hatch survival of zebrafish early life stages exposed to nanosilver in test 2. Lines = vessel means of 6 pseudo-replicates, I and II indicate replicates.

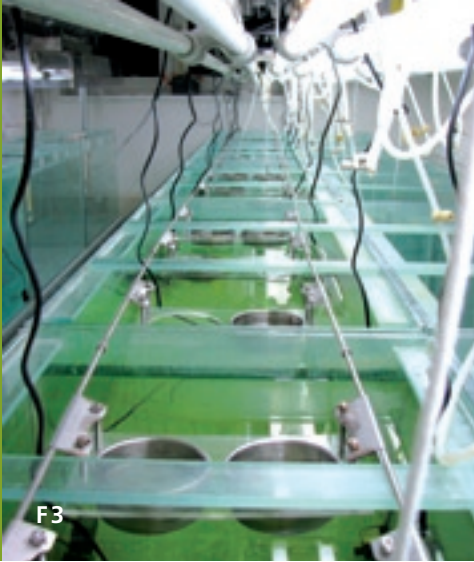
Die Überlebensraten (Figure 1) zeigten eine signifikante Wirkung bei nominal 100 µg/L (NOEC: 50 µg/L, gemessen 23 µg/L). Die Längenmessungen (Figure 2) ergaben in Test 1 eine Wirkung ab nominal 25 µg/L (gemessen: 18 µg/L) und in Test 2 ab nominal 50 µg/L (gemessen: 23 µg/L), in beiden Fällen eine NOEC von nominal 12.5 µg/L (gemessen: 6 - 9 µg/L).

Fazit

Die frühen Lebensstadien von Fischen erweisen sich gegenüber Nanosilber als vergleichsweise sehr empfindlich. Mit populationsrelevanten Wirkungen ist oberhalb von 10 µg Gesamtsilber/L zu rechnen. Das Testverfahren ist mit Nanopartikeln wie beschrieben durchführbar. Die Verwendung echter Replikate bei Verwendung kleinerer Becken sollte erprobt werden.

Auftraggeber / Sponsor

Umweltbundesamt (UBA), FKZ 3709 65 418



Background and aims

We carried out a zebrafish early life stage (ELS) test on behalf of the German Federal Environment Agency to determine the effects of silver nanomaterials. The objectives were to generate hazard assessment data for the most sensitive life stages of the fish, and to adapt the OECD TG 210 protocol to allow the testing of nanomaterials. We therefore tried to achieve a homogeneous particle concentration even though the effects of nanosilver are thought to be caused mainly by dissolved silver ions.

Approach

Experience has shown that flow-through systems often fail to achieve homogenous exposure to nanomaterials. We therefore used a large static system (270 L aquaria), with an agitated water movement generated by four flow pumps placed in the corners at the base of each vessel. In the first test, one vessel per treatment was equipped with four ELS cages (constructed from stainless steel) placed close to the water surface. Each was stocked with 20 fertilized zebrafish eggs at the beginning of the test. A one-week pre-test showed that the particle size distribution and total silver concentration was sufficiently constant across the four cages and the middle of the vessel. Every seven days, the cages were transferred to cleaned vessels containing freshly-prepared test dispersion. The NOEC and LOEC values were verified in a second test with two vessels and six cages per vessel. As a range finder for the test concentrations, we carried out a fish embryo test that generated 48 h NOEC

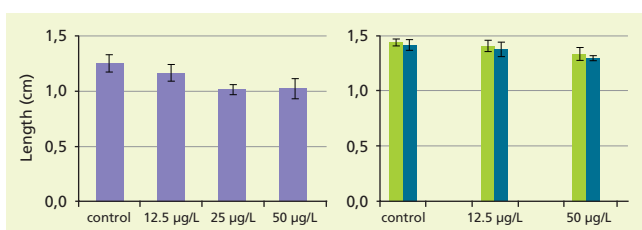


Figure 2: Growth of zebrafish early life stages depending on the nominal nanosilver concentration. Left: test 1, right: test 2. Bars represent means per replicates, error bars indicate standard deviations.

values of 200 µg/L for survival and 100 µg/L for heartbeat frequency. We therefore dosed the vessels with 200, 100, 50, 25 and 12.5 µg total silver per litre, which was verified by ICP-MS before and after each medium exchange. The proportion of dissolved silver was measured after ultracentrifugation.

Results

Hatching was not affected at any of the test concentrations, but all larvae died within few days after hatching when exposed to nanosilver at a concentration of 200 µg/L in the first test. Because some vessels in this test showed inconsistent results due to contamination of the tap water pipe with chlorine, the second test was performed with doses of 100, 50 and 12.5 µg/L. The mean total silver concentrations were approximately 70% of nominal values during the first test and approximately 50% during the second test. The proportion of dissolved silver was approximately 3%. Survival rates (Fig. 1) were significantly affected by nominal nanosilver concentrations of 100 µg/L (NOEC: 50 µg/L, mean measured 23 µg/L). Growth (Fig. 2) was inhibited from nominal 25 µg/L (mean measured: 18 µg/L) in test 1 and nominal 50 µg/L (mean measured: 23 µg/L) in test 2, both tests resulting in a nominal NOEC of 12.5 µg/L (mean measured: 6 - 9 µg/L).

Conclusion

The early life stages of fish are particularly sensitive to silver nanomaterials. We cannot exclude population-relevant effects at concentrations greater than 10 µg total silver per litre. The testing approach we developed is feasible. The use of true replicates with smaller vessels should be tested.

Contact / Ansprechpartner

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

Figure 3: Static test system for ELS testing.

BIOMAGNIFIKATIONSSTUDIEN NACH OECD-RICHTLINIE 305

BIOMAGNIFICATION STUDIES ACCORDING TO OECD TEST GUIDELINE 305

Bioakkumulationsstudien

Bioakkumulationsstudien befassen sich mit der Anreicherung von Chemikalien im Organismus. Dabei wird in der Regel die Aufnahme von Substanzen über die Nahrung (Biomagnifikation) von der direkten Anreicherung aus der abiotischen Umwelt (Biokonzentration) unterschieden. Experimentell bestimmte Bioakkumulationsfaktoren sind ein wichtiges Element der Bewertung stofflicher Risiken. Basis für die Durchführung von Biokonzentrationsstudien an Fischen ist die momentan in Revision befindliche Richtlinie OECD 305 (Flow-through fish test).

Bioakkumulation hoch-lipophiler Substanzen

Insbesondere für Chemikalien hoher Lipophilität ($\log P_{ow} > 5$) stellt die Durchführung von Biokonzentrationsstudien häufig ein Problem dar. Die schlechte Wasserlöslichkeit lipophiler Substanzen beeinträchtigt die Einstellung stabiler Testkonzentrationen und kann unter bestimmten Bedingungen zu unpräzisen Messungen der Testsubstanz im Medium führen. Zudem reichern sich Chemikalien mit steigender Lipophilität in der Umwelt verstärkt über die Nahrungskette an, so dass den Biomagnifikationsprozessen eine höhere Beachtung geschenkt werden müsste. Für Chemikalien mit schlechter Wasserlöslichkeit wird daher in der revidierten Richtlinie OECD 305 ein alternatives Testdesign zur Durchführung von Bioakkumulationsstudien auf Basis von Fütterungsexperimenten zur Wahl stehen. Ziel dieser Studien ist die Bestimmung eines Biomagnifikationsfaktors (BMF).

Biomagnifikationsstudien

Der Fütterungstest besteht aus zwei Phasen. Während der 7-14 Tage dauernden Aufnahmephase wird den Versuchstieren (z. B. Zebrafisch, Regenbogenforelle oder Karpfen) täglich ein mit einer Testsubstanz angereichertes kommerzielles Fischfutter verabreicht. In der anschließenden Ausscheidungsphase erhalten die Tiere bis zu 28 Tage das reine, nicht kontaminierte Futtermittel, um die Abnahme der zuvor im Gewebe ange-

reicherten Testsubstanz zu untersuchen. Auf Basis der ermittelten Ausscheidungsrate, der Assimilationseffizienz sowie der Wachstumsrate der Tiere wird ein kinetischer Biomagnifikationsfaktor berechnet.

Ringtest

Die Durchführung von Biomagnifikationsstudien gemäß der revidierten Richtlinie wurde 2011 in einem internationalen Ringtest validiert, um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und mögliche Abweichungen in den erzielten Ergebnissen der beteiligten Labore zu bestimmen. Dafür wurden Biomagnifikationsstudien mit Regenbogenforellen durchgeführt. Neben dem Fraunhofer IME waren neun weitere Labore aus den USA, Kanada, Japan, England, Frankreich, Norwegen, der Schweiz und Deutschland an der Studie beteiligt. Der Ringtest hat die Eignung des neuen Testdesigns zur Durchführung von Biomagnifikationsstudien mit Fischen unter Beweis gestellt.

Ausblick

Die im Auftrag der OECD von den nationalen Umweltbehörden aus Deutschland (Umweltbundesamt), England (Environment Agency) und den Niederlanden (RIVM) koordinierte und durch ein internationales Expertenteam unterstützte Revision der Richtlinie wird voraussichtlich im Frühjahr 2012 zum Abschluss kommen. Die revidierte Richtlinie OECD 305 wird es ermöglichen, die stoffspezifischen Expositionspfade der Testsubstanzen bei der Durchführung von Bioakkumulationsstudien stärker zu berücksichtigen. Das Fraunhofer IME hat die Revision der Richtlinie OECD 305 intensiv durch Gutachten und Laborstudien begleitet. Neben den herkömmlichen Biokonzentrationsstudien wird das Fraunhofer IME zukünftig auch Biomagnifikationsstudien gemäß den Bedingungen Guter Laborpraxis (GLP) nach der neuen OECD Richtlinie anbieten.

Auftraggeber / Sponsor

Umweltbundesamt (UBA), DEFRA



Bioaccumulation studies

Bioaccumulation studies investigate the accumulation of chemicals in living organisms, usually distinguishing between the uptake of chemical compounds from the diet (biomagnification) and direct accumulation from the abiotic environment (bioconcentration). Experimentally-determined bioaccumulation factors play an important role in the environmental risk assessment of chemicals. Bioconcentration studies using fish are carried out according to technical guideline OECD 305 (flow-through fish test) which is currently under revision.

Bioaccumulation of highly lipophilic chemicals

Bioconcentration studies involving strongly lipophilic substances ($\log P_{ow} > 5$) are technically challenging because the low solubility in water may obstruct the adjustment of stable test concentrations and thus generate inaccurate measurements. The most lipophilic environmental chemicals tend to accumulate in the food web, so biomagnification processes need to be taken into account especially when assessing the environmental risk of highly lipophilic compounds. The revised technical guideline OECD 305 will provide an alternative test design for a dietary bioaccumulation approach that provides estimates of biomagnification factors (BMFs).

Biomagnification studies

The feeding approach comprises two phases. During the uptake period (lasting 7 - 14 days) experimental animals such as zebrafish, rainbow trout and carp are fed a commercial fish feed that has been fortified with the test substance. Following the uptake period, animals are fed with clean feed for up to 28 days to investigate the depuration of the accumulated chemical. The estimated depuration rate, assimilation efficiency and growth rate can then be used to calculate a kinetic BMF.

Ring test

To validate the dietary exposure method, we carried out ring testing to demonstrate the reproducibility of our results and to estimate the inter-laboratory variation. The Fraunhofer IME collaborated with nine other international laboratories to carry out dietary bioaccumulation studies on rainbow trout. The ring test confirmed the suitability of the new test design for biomagnification studies.

Outlook

The revision of OECD technical guideline 305 was coordinated by the national environmental protection agencies of Germany (Umweltbundesamt), the UK (Environment Agency) and The Netherlands (RIVM), and was supported by an international expert group. The revised guideline is due to be published in Q1 2012 and will allow the investigation of substance-specific exposure pathways as part of an environmental risk assessment.

Fraunhofer IME contributed to the revision of OECD technical guideline 305 with laboratory studies and technical reports. The institute offers bioconcentration and biomagnification studies in compliance with good laboratory practice (GLP) and thus provides comprehensive services in this research area.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Christian Schlechtriem

Tel: +49 2972 302-186

christian.slechtriem@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Flow-through facility.

AQUATISCHE MAKROPHYTENTESTS UNTER DER NEUEN PFLANZENSCHUTZMITTELREGULATION

AQUATIC MACROPHYTE TESTS UNDER THE NEW PLANT PROTECTION REGULATIONS

Die Prüfung der Gefährdung aquatischer Makrophyten durch Pflanzenschutzmittel ist in den letzten Jahren verstärkt diskutiert und weiterentwickelt worden. Die Datenanforderungen in der neuen europäischen Pflanzenschutzmittelregulation (EG Nr. 1107/2009) werden voraussichtlich erweitert, neue OECD Testrichtlinien sind in Vorbereitung und Makrophyten werden häufiger in höherstufigen Tests eingesetzt.

Das Fraunhofer IME ist durch Gremienarbeit (z. B. SETAC Advisory Group on Aquatic Macrophyte Ecotoxicology) und Teilnahme an Ringtests maßgeblich an diesen Weiterentwicklungen beteiligt.

Neue Standarddatenanforderungen

Während nach der alten Direktive 91/414 bei Herbiziden nur Tests mit Wasserlinsen (*Lemna* sp.) gefordert waren, sollen in Zukunft unter bestimmten Bedingungen auch Tests mit anderen Makrophyten (Tausendblatt, *Myriophyllum* sp. oder Wasserschwaden, *Glyceria maxima*) vorgelegt werden. Für *Myriophyllum* sp. sind zwei verschiedene Testdesigns für die Einreichung bei der OECD vorgesehen, ein Test in einem Sediment-Wassersystem mit *M. spicatum* oder *M. aquaticum* und ein Test in einem reinen Wassersystem mit *M. spicatum*. Das IME hat an den Ringtests für beide Testvorschriften teilgenommen. Für einen Test mit *Glyceria maxima* gibt es noch keinen Ringtest; das IME hat aber auch hier erste Erfahrungen mit der Kultivierung und Testung dieser Art gesammelt.

Test mit weiteren Arten

Die Unsicherheit bei der Extrapolation von ein oder zwei getesteten Arten auf die Vielfalt der im Freiland möglicherweise exponierten Arten kann durch das Testen weiterer Arten verringert werden. Das IME hat bisher zusätzlich zu *Lemna* sp., *Myriophyllum* sp. und *Glyceria maxima* auch Tests mit *Ceratophyllum demersum*, *Chara globularia*, *Egeria densa*, *Elodea canadensis*, *Heteranthera zosterifolia*, *Hygrophila polysperma*, *Potamogeton natans* und *Vallisneria spiralis* durchgeführt und mit Hilfe von Art-Sensitivitäts-Verteilungen ausgewertet.

Mesokosmenstudien

Prinzipiell bestehen zwei Möglichkeiten, Effekte auf Makrophyten unter realitätsnahen Freilandbedingungen in Mesokosmen zu testen: Monitoring von frei im Mesokosmos wachsenden Pflanzen (im Sediment wurzelnde Pflanzen und Schwimmpflanzen) und das Einbringen von Makrophyten in Pflanzgefäße. Die erste Variante beinhaltet natürliche Konkurrenz verschiedener Pflanzen um Raum (und somit Licht). Das Wachstum der Pflanzen kann aber während des Versuchs nur über den Bedeckungsgrad relativ grob erfasst werden, eine Biomassebestimmung des Bestandes ist nur nach Ende des Versuchs möglich. In der zweiten Variante kann durch Platzierung der Pflanzgefäße die zwischenartliche Konkurrenz verringert werden, und die Töpfe können während des Versuchs entnommen werden, um Pflanzen zu vermessen oder auch – bei ausreichender Anzahl eingesetzter Töpfe – die Biomasse zu bestimmen. Je nach der Geometrie der Mesokosmen sind viele emerse Pflanzen auch nur mit eingehängten Gefäßen in der richtigen Wassertiefe zu kultivieren.

In Kooperation mit der Mesocosm GmbH in Homberg und gaia in Aachen wurden Herbizide mit natürlich in den Systemen vorkommenden Makrophyten (z. B. *Ceratophyllum*, *Chara*, *Potamogeton*, *Zannichellia*) und mit in Töpfen eingesetzten Arten wie *Myriophyllum*, *Mentha*, *Potamogeton*, *Chara*) getestet. Als schwimmende Arten wurden *Lemna* und *Stratiotes* verwendet.

Ausblick

Das IME wird sich auch weiterhin aktiv an der Weiterentwicklung der Effektbewertung für aquatische Makrophyten beteiligen, beispielsweise bei der Testrichtlinienentwicklung für *Myriophyllum* und *Glyceria*, der Testung und Bewertung in Mesokosmen sowie der Entwicklung von Effektmodellen für Makrophyten zur besseren Extrapolation zwischen verschiedenen Umweltbedingungen inklusive Expositionsmustern.



Aquatic macrophytes are becoming increasingly important for the assessment of plant protection products. This reflects the anticipated broadening of data requirements under Regulation (EC) No 1107/2009 and the likely adoption of new OECD test guidelines for the use of aquatic macrophytes in higher-tier assessments. Fraunhofer IME has been involved in these developments by participating in ring tests and expert panels (e.g. the SETAC Advisory Group on Aquatic Macrophyte Ecotoxicology).

New standard data requirements

The original EU legislation governing plant protection products (Directive 91/414/EEC) recommended the use of *Lemna* spp. for macrophyte risk assessments. For its successor, Regulation (EC) No 1107/2009, a draft version of the annex on data requirements suggests additional tests using *Myriophyllum* spp. or *Glyceria maxima* under specific conditions. Two protocols for *Myriophyllum* spp. tests are likely to become OECD test guidelines, a water-sediment system with *M. spicatum* or *M. aquaticum*, and a water-only system with *M. spicatum*. We have participated in ring tests using both protocols. We have also cultivated *G. maxima* and initial tests have been conducted, but ring tests have not been implemented.

Testing additional species

To reduce the uncertainty introduced into macrophyte risk assessments by extrapolating results from one or two test species to the large number of species potentially exposed in the field, we have carried out further laboratory single species tests on *Ceratophyllum demersum*, *Chara globularia*, *Egeria densa*, *Elodea canadensis*, *Heteranthera zosterifolia*, *Hygrophila polysperma*, *Potamogeton natans* and *Vallisneria spiralis*. The uncertainty of the macrophyte assessment could be reduced by using a species sensitivity distribution.

Mesocosm studies

Macrophytes can be tested under more realistic outdoor conditions in mesocosms by (1) monitoring plants growing in the sediment or floating at the water surface, or (2) monitoring potted plants. The first option considers natural competition for space and light, but biomass can only be determined at the end of the study. The second option allows competition to be reduced by the placement of the pots and the withdrawal of pots for sampling during the study. Depending on the geometry of the mesocosm, emergent plants can only be placed at the optimum water depth by the use of suspended pots. We cooperated with Mesocosm GmbH (Homburg) and gaic (Aachen) to apply these options alone and in combination. The mesocosms included naturally-occurring *Ceratophyllum*, *Chara*, *Potamogeton* and *Zannichellia* species and *Myriophyllum*, *Mentha*, *Potamogeton* and *Chara* species introduced in pots. *Lemna* and *Stratiotes* species represented floating plants.

Outlook

Fraunhofer IME will continue to promote the improvement of macrophyte risk assessments by participating in the development of test guidelines, macrophyte testing protocols and mesocosm studies as well as the development of macrophyte effect models that will improve extrapolations between environmental conditions including exposure patterns.

Contact / Ansprechpartner

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

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

Figure 1: *Myriophyllum aquaticum* in laboratory test.

Figure 2: Mesocosms at the Mesocosm GmbH, Homburg.

ERFOLGREICHER ABSCHLUSS DES PHARMA-PLANTA-PROJEKTS IN EINER KLINISCHEN STUDIE DER PHASE I

THE PHARMA-PLANTA PROJECT CONCLUDES SUCCESSFULLY WITH A PHASE I CLINICAL TRIAL

Pharma-Planta – Durchbruch in der Herstellung pharmazeutischer Produkte

Pharma-Planta war ein vom IME koordiniertes Projekt des sechsten EU-Rahmenprogramms mit einer Laufzeit von 2004 bis 2011. Hauptziel war die Etablierung einer zulassungsfähigen pflanzenbasierten Produktionsplattform für pharmazeutische Proteine (PDPs) am Beispiel eines Produktkandidaten von der Expression über Aufschluss und Reinigung bis hin zur Durchführung einer europäischen Phase I-Studie. Beim Abschluss des Projekts umfasste das Pharma-Planta-Konsortium mehr als 40 Partner aus 32 öffentlichen Institutionen, KMUs und größeren Industriepartnern aus insgesamt 11 EU-Ländern und Südafrika. Zusätzliche Projektziele waren die Entwicklung von Leitlinien zur Risikobewertung pflanzenbasierter Pharmazeutika, die Ausarbeitung einer Intellectual Property-Strategie, welche für Entwicklungsländer ein „Freedom to operate“ gewährleistet, aber auch die Entwicklung der technologischen Voraussetzungen für neue Pharmaka aus Pflanzen gestattet.

Das Projekt war in sechs interaktive Bereiche eingeteilt:

(1) Zielmoleküle, Expressionsvektoren, Assays für die Detektion der Zielsubstanzen in transgenen Pflanzen; (2) Umwelteinflüsse und Abstimmung mit Behörden; (3) Expressionssysteme zur Herstellung der Zielmoleküle in Pflanzen; (4) Optimierungszyklen zur Entwicklung neuer Technologien; (5) Extraktions- und Reinigungsmethoden für pflanzenbasierte Pharmazeutika; (6) präklinische und klinische Tests.

Die frühen Projektschritte

Zu Projektbeginn wurden acht Zielmoleküle für die vier Krankheitsgebiete HIV / AIDS, Tuberkulose (TB), Tollwut und Diabetes definiert. Diese Kandidaten umfassten zwei HIV-neutralisierende Antikörper, zwei HIV-Antigene, zwei Tollwut-Antikörper, ein TB-Antigen und ein Diabetes-Autoantigen. Daneben wurden verschiedene Expressionssysteme getestet, wie z. B. transgener Tabak, transgener Mais sowie Tomate oder Salat mit genetisch modifizierten Plastiden. Schon früh im ersten

Jahr wurde entschieden, die beiden HIV-Antikörper in einem beschleunigten Entwicklungsverfahren (Fast Track) zu bearbeiten, das exemplarisch alle Produktionsschritte erfassen sollte. Hierdurch sollten auch die Schlüsselfelder Risikomanagement, Herstellung der Pflanzen, Scale-up und Abstimmung mit Behörden erstmals abgedeckt werden mit dem Ziel, zumindest mit einer klinischen Evaluation zu erreichen. Im dritten Jahr wurde ein zusätzlicher HIV-Antikörper in den „Fast Track“ aufgenommen. Dies erhöhte die Anzahl der Zielmoleküle auf neun. Mittels Optimierungszyklen sollten Ausbeute und Produktqualität optimiert werden, wobei die Herstellung von Produkten der zweiten Generation (HIV-Antigene sowie Tollwut, TB und Diabetes-Zielmoleküle) sowie innovative Technologien zu deren Produktion in Pflanzen im Vordergrund standen.

Der „Fast Track“

Aufgrund der gegen Ende des vierten Jahres abgeschlossenen umweltbezogenen Beratungen wurde die Produktion in geschlossenen Anlagen durchgeführt. Als Produktionssystem wurde Tabak ausgewählt, da dieser eine effiziente Maßstabsvergrößerung innerhalb der verbleibenden Projektzeit gewährleistete. Als Zielmolekül für die klinische Studie wurde der HIV-neutralisierende Antikörper 2G12 ausgewählt. Der „Fast Track“ konzentrierte sich damit auf die Produktion des monoklonalen Antikörpers 2G12 in transgenem Tabak und dessen Kultivierung im Gewächshaus des IME in Aachen. Neben diesem auf transgenem Tabak basierenden System wurde in Zusammenarbeit mit südafrikanischen Partnern eine alternative, auf Mais beruhende Produktionsplattform entwickelt, die sich besonders für einen Einsatz in Entwicklungsländern eignen könnte.

Optimierungszyklus

Während man sich am IME darauf konzentrierte, transgene Biomasse zur Produktion ausreichender Mengen des Antikörpers 2G12 herzustellen, beschäftigten sich die Projektpartner im Arbeitsbereich Optimierungszyklus mit innovativen Hilfsttechnologien zur Steigerung der Expression der



Pharma-Planta – breaking new ground in pharmaceutical manufacturing

Pharma-Planta was an EU Sixth Framework Integrated Project that ran from 2004 to 2011 under the coordination of Fraunhofer IME. The primary goal was to develop an approved production pipeline for plant-derived pharmaceutical proteins by taking candidate pharmaceutical molecules from the expression platform through all stages of production, processing and regulatory development, ultimately to initiate phase I clinical trials in Europe. At the end of the project, the Pharma-Planta Consortium comprised more than 40 interacting groups representing 32 public institutes, SMEs and larger industrial collaborators from 11 European Member States and South Africa. Additional project goals included the development of risk assessment practices for plant-derived pharmaceuticals, the establishment of an intellectual property management program focusing on freedom to operate in developing countries and the development of novel enabling technologies for pharmaceutical production in plants.

The project was divided into six interacting components to provide: (1) target molecules, expression vectors and assays for target molecule detection in transgenic plants; (2) environmental impact assessments and regulatory interactions; (3) expression platforms to generate plant biomass expressing the target molecules; (4) a development loop for new technologies; (5) processing and purification methods suitable for plant-derived pharmaceuticals; and (6) preclinical and clinical testing.

Early progress

At the beginning of the project, eight target molecules were selected representing four key indication areas – human immunodeficiency virus / acquired immunodeficiency syndrome (HIV / AIDS), tuberculosis (TB), rabies and diabetes. These molecules comprised two HIV-neutralizing antibodies, two HIV antigens, two rabies antibodies, a TB antigen and a diabetes autoantigen. A number of different expression platforms were

also considered, including transgenic tobacco, transgenic maize, and tomato and lettuce plants with genetically modified plastids. Early in the first project year, the two HIV-neutralizing antibodies were selected for fast-track production, meaning that these molecules would be taken through production as pioneers. They would be the first to enter key areas such as risk assessment, plant production, scaling up and regulatory development, with the aim of submitting at least one of them for clinical evaluation. In the third year, an additional HIV antibody was added to the fast-track program, bringing the total number of target molecules to nine. As well as the fast-track, there was also a development loop of enabling technologies to improve product yield and quality. The development loop focused on the second generation of products (HIV antigens, and the rabies, TB and diabetes target molecules) and novel technologies for their production in plant-based systems.

The fast-track

The environmental consultations resulted in a decision to restrict production to contained facilities. Transgenic tobacco plants were chosen as the fast-track production platform because these offered the best opportunity for scale up in the remaining project time, and this led to the selection of the HIV-neutralizing monoclonal antibody 2G12 as the principal fast-track product. The Pharma-Planta fast-track subsequently focused on the production of 2G12 in transgenic tobacco plants grown in the Fraunhofer IME containment greenhouses in Aachen. An alternative platform based on maize was also developed, in concert with a South African consortium partner, and this could be deployed in developing countries in the future.

The development loop

While the Fraunhofer fast-track team began producing the tobacco biomass for the extraction and purification of 2G12, the development loop teams worked on a range of enabling technologies to enhance recombinant protein expression in



F2

rekombinanten Zielproteine. Dieser Projektteil war von Anfang an als Sprungbrett konzipiert, um neue Technologien als Basis für weitere Entwicklungen und Innovationen bereit zu stellen. Highlights in diesem Bereich sind die Entwicklung eines neuen, schon kommerziell erfolgreichen transienten Expressionssystems (eine auf der *Cowpea mosaic virus* RNA-2 beruhende Hypertranslation), neue Fusionsprotein-Strategien für eine höhere Proteinstabilität sowie ein verbessertes Verständnis des intrazellulären Transports und der Proteinmodifikation in Pflanzen. Hieraus entstanden neben vielen bedeutenden Veröffentlichungen auch mehrere Nachfolgeprojekte.

Prozessierung und Reinigung

Das fünfte Projektjahr war nahezu ganz der vom Leiter der Qualitätskontrolle, Dr. Jürgen Drossard, geleiteten Entwicklung eines Reinigungsverfahrens für den in Tabak produzierten monoklonalen Antikörper 2G12 gewidmet. Dies erforderte intensive und langwierige Verhandlungen mit EU-Aufsichtsbehörden, im Besonderen mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), der britischen Medicines and Healthcare Regulatory Agency (MHRA), die die klinischen Studien in Großbritannien reguliert, sowie mit den für die Produktion von Pharmazeutika verantwortlichen deutschen Stellen. Dabei stellte sich der Erlass einer neuen Verordnung zur Herstellung von Arzneimitteln als ein unerwartetes Hindernis heraus, da die GMP (Good Manufacturing Practice)-konforme Herstellung für alle bei klinischen Studien der Phase I verwendeten Wirkstoffe gefordert wurde. Diesbezügliche Genehmigungsverfahren dauerten länger als erwartet, und das IME musste erhebliche Zusatzinvestitionen zur Errichtung einer GMP-konformen Anlage in Aachen leisten. Zudem wurde eine Pilotanlage entwickelt, die den Aufschluss großer Mengen an Blattmaterial sowie die Reinigung mittels mehrerer maßgeschneiderter Filtrations- und Chromatographieschritte gestattete, um eine Antikörperlösung von hoher Reinheit zu erhalten.

Vom Gewächshaus zur Klinik

Höhepunkt im fünften Jahr war die Durchführung mehrerer Musterprozesse mit dem Ak. 2G12 im Vollmaßstab. Hiermit wurde der Nachweis für einen verlässlichen Prozessablauf und für die Reproduzierbarkeit erbracht. Schließlich erfolgte die Herstellung einer präklinischen Charge zur Prüfung der Produktsicherheit im Tierversuch. Nach Erteilung der Produktions-erlaubnis wurde eine klinische Charge hergestellt und bezüglich vorher anerkannter Qualitäts- und Stabilitätskriterien getestet. Dies war zur Einhaltung des „Investigational Medicinal Product Dossier“ (IMPD), das einen zentralen Teil bei der Durchführung klinischer Studien bildet, notwendig. Die Projektpartner an der St. Georges Hospital Medical School (London) und am University of Surrey Clinical Studies Center (CRC) erarbeiteten zusammen mit dem IME das Protokoll für die klinischen Studien. Das CRC fungierte auch als Sponsor für die klinischen Studien und komplettierte die gesamte übrige Dokumentation wie Prüfbuch oder Informations- und Einverständnisunterlagen. Zudem wurde der Antrag gemäß dem „Integrated Research Applications System“ formalisiert und ein obligatorisches elektronisches Portal zur Registrierung der klinischen Studien eingerichtet.

Die klinische Studie bei Pharma-Planta

Die Anmeldung für die Studie wurde im April 2011 bei der MHRA eingereicht, und trotz des gänzlich neuen Produktionsverfahrens wurden nur wenige Fragen aufgeworfen. Ein im Juni eingereichter Zusatzantrag ermöglichte das sofortige Anwerben von Studienteilnehmern. Die Studie erhielt den Titel: „A double-blind, placebo-controlled, randomized, dose-escalation phase I safety study of a single vaginal administration of P2G12 antibody in healthy female subjects“. Sie umfasste elf Personen in drei Kohorten, die mit ansteigenden Dosen des Antikörpers bzw. mit einem Placebo behandelt wurden. Die Studie wurde am 30. September 2011 ohne größere Probleme abgeschlossen. Das Medikament wurde gut vertragen



plants. This component of the project was envisaged as a springboard to launch new technology platforms and stimulate additional research, development and innovation. Highlights include the development of a novel transient expression system (the hyper-translation system based on Cowpea mosaic virus RNA-2) which is already commercially successful, novel fusion-protein strategies to increase protein stability, and a better understanding of protein trafficking and modification in plants, leading to a number of follow-on projects and many high-impact publications.

Processing and purification

The fifth year of the project was devoted almost entirely to the development of a pilot-scale recovery and purification process for 2G12 produced in tobacco, led by Dr. Juergen Drossard, head of Quality Control at the Fraunhofer IME. This required intensive and prolonged interactions with European regulatory bodies, principally the European Medicines Agency (EMA), the UK's Medicines and Healthcare Regulatory Agency (MHRA) which governs UK clinical trials, and the German authorities responsible for pharmaceutical manufacturing. One of the unexpected hurdles during these interactions was the introduction of a new clinical directive that required all material for phase I clinical trials to be produced according to good manufacturing practice (GMP). The negotiations therefore took longer than expected and significant additional investment into the project was provided by Fraunhofer IME, which commissioned and built a new GMP production facility in Aachen. A process was developed that involved customized equipment for shredding tobacco leaves and several bespoke filtration and chromatography steps to yield an exceptionally pure antibody solution.

From greenhouse to clinic

The fifth year culminated in the manufacture of several engineering batches of antibody 2G12 at full production scale to ensure satisfactory process operation and reproducibility, then

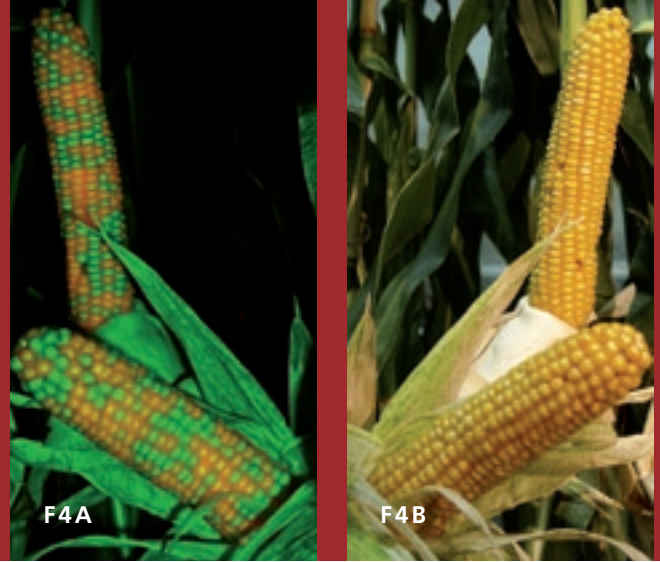
the production of a preclinical batch for safety testing in animals. After manufacturing authorization was granted, a clinical batch of 2G12 was manufactured and tested for quality and stability against agreed specifications. These steps were required to complete the investigational medicinal product dossier (IMPD) as part of the clinical trial application (CTA). Consortium partners at St Georges Hospital Medical School in London and the University of Surrey Clinical Studies Center (CRC) worked alongside Fraunhofer IME to develop the clinical trial protocol. The University of Surrey CRC acted as the sponsor of the clinical trial and completed the remaining documentation, i.e. the Investigator Brochure, the Information and Consent Sheets and the Case Report Forms, as well as formalizing the application on the Integrated Research Applications System, a mandatory electronic portal for the registration of clinical studies.

The Pharme-Planta clinical trial

The clinical trial application was submitted to the MHRA in April 2011, raising only a small number of technical issues. This was considered highly encouraging because the application featured an entirely novel pharmaceutical manufacturing process. An amended application was submitted in June and was accepted, allowing recruitment to begin. The title of the study protocol was: "A double-blind, placebo-controlled, randomized, dose-escalation phase I safety study of a single vaginal administration of P2G12 antibody in healthy female subjects". It involved 11 subjects in three cohorts treated with escalating doses of the antibody (or a placebo). The clinical trial was completed on 30th September 2011 and no major safety issues were identified. The drug was well tolerated and safe. The final Clinical Study Report will be available in spring 2012.

The Pharma-Planta legacy

Pharma-Planta was an extraordinarily successful project with impressive human capacity and dissemination activities



und war sicher. Der Abschlussbericht wird voraussichtlich im Frühjahr 2012 zur Verfügung stehen.

Das Vermächtnis von Pharma-Planta

Pharma-Planta war ein außergewöhnlich erfolgreiches Projekt mit beeindruckenden personellen Kapazitäten und enormer Breitenwirkung. Das Projekt vereinigte in sich die Ausbildung von acht Doktoranden und 39 Postdocs, die Ausrichtung von drei internationalen Workshops, die Veröffentlichung von etwa 150 originären peer-reviewed Wissenschaftsartikeln sowie von 50 Übersichtsartikeln, die Präsentation von 200 Postern, Abstracts und Vorträgen auf Konferenzen, weiterhin die Einreichung von neun Patenten über neue Verfahrenstechniken, einige aus den Innovationen abgeleitete lizenzierte Produkte, zwei größere Medienkonferenzen sowie eine Firmengründung. Die Mitglieder des Konsortiums unterzeichneten eine Absichtserklärung zur humanitären Nutzung, die einen humanitären Zwecken verpflichteten Technologietransfer in Entwicklungsländer sicherstellt. Das Erbe des Projekts umfasst die Ausbildung junger Wissenschaftler, die Einführung neuer, die Produktion von Pharmazeutika in Pflanzen verbessernden Technologien, weiterhin die Schaffung von rechtlichen Rahmenbedingungen für pflanzenproduzierte Pharmazeutika, eine in Europa einzigartige GMP-Infrastruktur und schließlich ein Portefeuille von für klinische Studien bereitstehenden Pharmazeutika der zweiten Generation. Am 25.10.2011 fand eine Woche vor dem offiziellen Ende des Projekts das letzte Projektmeeting in Brüssel statt. Es umfasste eine Sitzung für Pharma-Planta-Mitarbeiter, Medienvertreter und Repräsentanten der EU-Kommission, die sich mit den Projektergebnissen und deren Auswirkung auf die zukünftige Entwicklung des „Molecular Farming“ in Europa höchst zufrieden zeigten. Seit dem Projektende konnte Pharma-Planta noch auf der EU Innovation Convention 2011 präsentiert werden. Zudem haben Prof. Dr. Rainer Fischer (Institutsleiter des IME) und Prof. Julian Ma (St. Georges Hospital Medical School, London, UK) gemeinsam einen ERC Advanced Grant erhalten, um die klinischen Studien mit dem Ak.2G12 aus Pflanzen und anderen Pharmazeutika

der zweiten Generation weiterzuführen. Das Pharma-Planta-Projekt und der neue ERC Advanced Grant entwickeln starke Synergieeffekte mit anderen IME-Projekten wie etwa CoMo-Farm oder dem Fraunhofer-Stiftungsprojekt zur Malariaforschung, die beide die Entwicklung von pflanzenbasierten Produktionssystemen für pharmazeutische Proteine voranbringen werden.

Auftraggeber / Sponsor

Das Projekt Pharma-Planta wurde vom 6th EU Framework Programme finanziert.

Kooperationspartner / Cooperation partner

Siehe Homepage Pharma-Planta:

<http://www.pharma-planta.net/index.php?pg=60>



including the training of eight PhD students and 39 post-doctoral scientists, the hosting of three international workshops, the publication of approximately 150 peer-reviewed original research articles, 50 reviews, more than 200 posters, abstracts and oral presentations at scientific conferences, nine patent applications representing major new technologies, a number of licensed products resulting from technological innovations, two major media briefings and one spin-off company. The consortium partners also signed up to a Statement of Intent for Humanitarian Use guaranteeing technology transfer for humanitarian purposes in developing countries. The legacy of the project includes a generation of young researchers, novel technologies that improve the production of pharmaceuticals in plants, a working regulatory framework for pharmaceuticals that did not exist seven years ago, a new GMP manufacturing infrastructure that is unique in Europe, and a pipeline of second-generation products ready for clinical development. A final project meeting was held on 25th October 2011, one week before the official closure of the project. This meeting was held in Brussels and included an open session attended by Pharma-Planta personnel, the media and European Commission representatives, who were forthright in their praise and admiration for the project's achievements and impact on future activities in the field of European molecular farming. Since the completion of the project, Pharma-Planta has been showcased at the 2011 EU Innovation Convention, and the project coordinators Prof. Dr. Rainer Fischer (Senior Executive Director of the Fraunhofer IME) and Prof. Julian Ma (St Georges Hospital Medical School, London, UK) have been jointly awarded an ERC Advanced Grant to further the clinical development of plant-derived 2G12 as well as additional second-generation products. The Pharma-Planta project and the new Future-Pharma ERC Advanced Grant provide extensive synergy with other ongoing Fraunhofer IME projects including CoMoFarm and the Fraunhofer Malaria Project, both of which promote the development of high-quality plant-based manufacturing systems for pharmaceutical proteins.

Contact / Ansprechpartner

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

Prof. Dr. Rainer Fischer
Tel: +49 241 6085-11020
rainer.fischer@ime.fraunhofer.de

Dr. Jürgen Drossard
Tel: +49 241 6085-13060
juergen.drossard@ime.fraunhofer.de

Dr. Thomas Rademacher
Tel: +49 241 6085-13041
thomas.rademacher@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Purification of the target protein starts with homogenization of harvested tobacco leaves.

Figure 2: Chromatography device in action.

Figure 3: Use of non-invasive macroscopic DsRed fluorescence for simple detection of protein accumulation in tobacco.

Figure 4: Use of non-invasive macroscopic DsRed fluorescence for simple detection of protein accumulation in maize.

Figure 5: Conventional green house cultivation of tobacco.

DAS MALARIAPROJEKT DER FRAUNHOFER-ZUKUNFTSSTIFTUNG

THE FRAUNHOFER FUTURE FOUNDATION MALARIA PROJECT

Malaria

Malaria ist eine verheerende Infektionskrankheit, die durch Parasiten der Gattung *Plasmodium* hervorgerufen wird. Sie betrifft jährlich mehr als 200 Millionen Menschen weltweit und fordert über 700.000 Todesopfer, insbesondere Kinder in Entwicklungsländern. Bis heute sind keine Malaria-Impfstoffe auf dem Markt verfügbar und existierende medikamentöse Behandlungen verlieren aufgrund zunehmender Resistenzbildung der Erreger ihre Wirksamkeit. Darüber hinaus gehen mit der Krankheit schwerwiegende Auswirkungen auf das Gesundheitswesen und das wirtschaftliche Wohlergehen einher, was den allgemeinen Fortschritt in den betroffenen Endemiegebieten stark behindert. Um den weltweiten Kampf gegen Malaria voranzutreiben, sind daher dringend neue Forschungsansätze erforderlich.

Die Fraunhofer-Zukunftsstiftung

Die Fraunhofer-Zukunftsstiftung ist ein neues Fraunhofer-Förderinstrument zur Unterstützung vielversprechender interner Forschungs- und Entwicklungsprojekte mit hoher gesellschaftlicher Relevanz. Sie fördert gezielt die anwendungsorientierte Vorlauforschung und schafft beste Voraussetzungen für die Generierung projektbasierter Patentportfolios, welche wiederum als Grundlage für externe Kooperationen genutzt werden können.

Multidisziplinäres Projektkonsortium

Das Fraunhofer IME initiierte das Malariaprojekt der Fraunhofer-Zukunftsstiftung, um den weltweiten Kampf gegen Malaria voranzutreiben und gleichzeitig die Erreichung der UN-Millennium-Entwicklungsziele zu unterstützen.

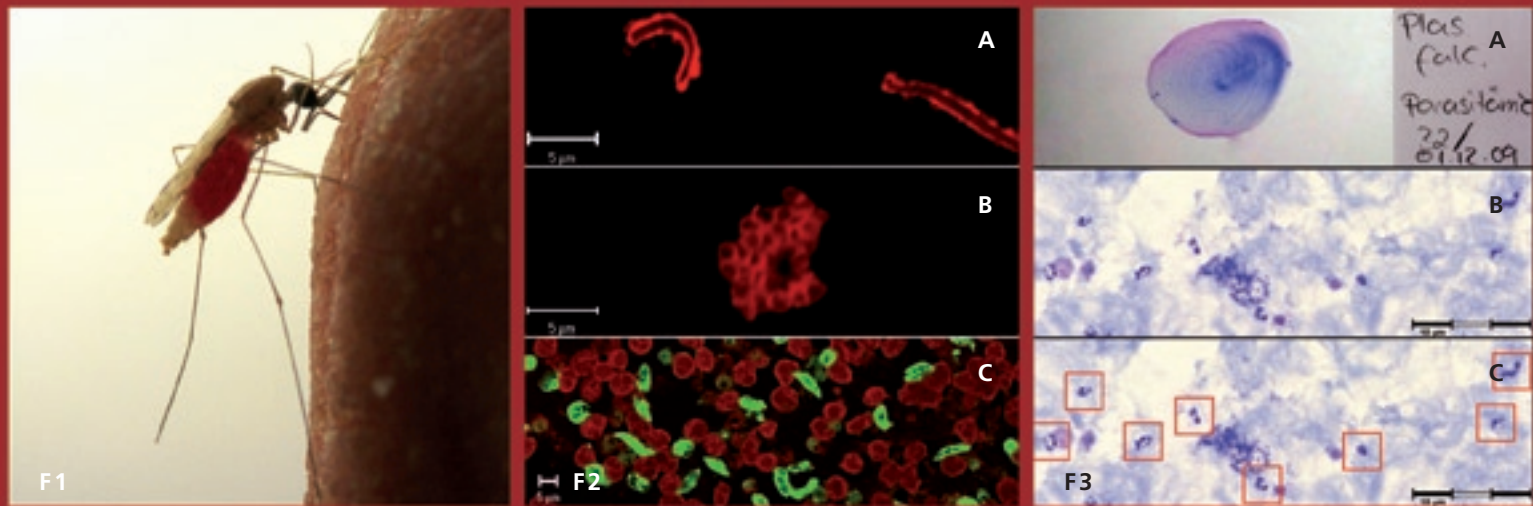
Neben dem IME umfasst das Projektkonsortium ebenfalls das Fraunhofer-Institut für Integrierte Schaltungen IIS und das Fraunhofer-Institut für Produktionstechnologie IPT. Die Projektleitung erfolgt durch das IME, welches mit dreien seiner Abteilungen (Integrierte Produktionsplattformen, Pflanzenbiotech-

nologie und Pharmazeutische Produktentwicklung) aktiv in die Projektarbeit eingebunden ist. Das multidisziplinäre Fraunhofer-Team vereint synergistisch Expertisen aus den Bereichen der Lebenswissenschaften, der Ingenieurwissenschaften sowie der Medizintechnologie und bietet ideale Bedingungen für eine innovative angewandte Forschung.

Ganzheitliches Konzept des Fraunhofer-Malariaprojektes

Das Fraunhofer-Malariaprojekt startete im August 2009 und ist auf mindestens acht Jahre ausgelegt. Die Laufzeit ist in drei Projektphasen unterteilt und beinhaltet regelmäßige Meilensteinevaluierungen. Nach positiver Evaluierung der frühen Meilensteine in 2011 nähert sich das Projekt der nächsten Meilensteinevaluierung am Ende der ersten Projektphase. Ziel des Malariaprojektes ist die Entwicklung wirksamer Mehrstufen-Malaria-Impfstoffkandidaten und therapeutischer Antikörper gegen den gefährlichsten Malariaerreger *Plasmodium falciparum*. Aktuell werden am IME verschiedene vielversprechende Impfstoffkandidaten aus der F&E-Pipeline evaluiert. Die besten Kandidaten werden bis in die klinische Phase vorangetrieben.

Dieser therapeutische Ansatz wird durch eine neuartige diagnostische Plattform des Fraunhofer IIS komplementiert. Basierend auf proprietären Algorithmen wird das diagnostische System imstande sein, automatisch mikroskopische Bilder zu analysieren, die Parasitämie zu berechnen und die zugrunde liegende *Plasmodium*-Art zu bestimmen. Das endgültige System wird zudem über eine automatisierte Hochdurchsatz-Bilderfassung verfügen, so dass Zeitaufwand und Fachpersonalbedarf zur Durchführung der Malariadiagnostik signifikant verringert werden können. Neben der eigentlichen Impfstoffentwicklung stellt die Produktion der Impfstoffkandidaten ein weiteres entscheidendes Projektziel dar. Das IME bringt hierfür seine herausragende Expertise im Bereich der Produktion rekombinanter Proteine in das Malariaprojekt ein und wird die Prozessentwicklung bis hin zur GMP-gerechten Herstellung der Malaria-Impfstoffkandidaten im Großmaßstab durchführen. Da das Institut über eine Herstellerlaubnis für



Malaria

Malaria is a devastating infectious disease caused by parasites of the genus *Plasmodium*. It affects more than 200 million people worldwide and causes approximately 700,000 deaths every year, primarily children in developing countries. Effective vaccines against malaria are not yet available and anti-malarial drugs are becoming less effective because the parasites develop resistance. Malaria also has a severe impact on public health and economic welfare, hindering progress in countries where the disease is endemic. Urgent research is therefore required to address the global burden of malaria.

The Fraunhofer Future Foundation

The Fraunhofer Future Foundation is a new Fraunhofer funding initiative that supports promising internal research and development (R&D) projects with strong societal relevance. The foundation promotes pioneering applied research within its IP-relevant funding program and paves the way for external collaborations that can build on these research projects.

Multidisciplinary project consortium

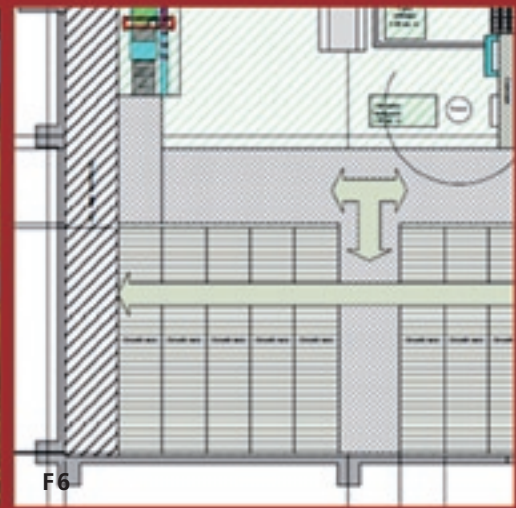
The Fraunhofer IME has embarked on the Fraunhofer Future Foundation Malaria Project to support the global fight against malaria and contribute towards the achievement of the UN Millennium Development Goals. The project consortium also includes the Fraunhofer Institute for Integrated Circuits IIS and the Fraunhofer Institute for Production Technology IPT. The Malaria Project is coordinated by the IME and three of its departments (Integrated Production Platforms, Plant Biotechnology and Pharmaceutical Product Development) are involved in the project work. The multidisciplinary Fraunhofer team provides synergistic expertise in the life sciences, engineering and medical technology fields and creates the ideal environment to support innovative applied research.

Holistic concept of the Fraunhofer Malaria Project

The Fraunhofer Malaria Project began in August 2009 and is scheduled to last at least eight years. It is divided into three project phases with periodic milestone evaluations. After positive evaluation of the early milestones in 2011, the project is now heading towards the next milestone evaluation at the end of the first project phase.

The Malaria Project aims to develop efficacious multi-stage malaria vaccine candidates as well as therapeutic antibodies against the most dangerous malaria parasite, *Plasmodium falciparum*. Several promising vaccine candidates in the R&D pipeline are currently undergoing evaluation at the IME. The best candidates will be advanced to the clinical trial stage. This therapeutic approach is complemented by a novel diagnostic platform which is being developed by Fraunhofer IIS. Based on proprietary algorithms the diagnostic system will be able to automatically analyze microscope images, calculate the parasitemia and determine the underlying *Plasmodium* species.

Figure 1: *A. stephensi* mosquito during blood meal on human host. Figure 2: Immunofluorescence assays of different *P. falciparum* life stage forms including salivary gland sporozoites (A, rabbit α -CSP), schizonts (B, mouse α -MSP1-19) and activated gametocytes (C, rabbit α -Pfs25 (green), Evans Blue-labeled red blood cells (red)). Figure 3: Giemsa-stained thick blood film (A) and corresponding microscope image showing blood stage forms of *P. falciparum* without (B) and with annotation (C); blood films kindly provided by BNI, Hamburg.



gentechnisch hergestellte Wirkstoffe aus mikrobiellen Stämmen und Pflanzen verfügt, werden innerhalb des Projektes beide Produktionsprozesse für größtmögliche Flexibilität etabliert. Die GMP-gerechte mikrobielle Produktion erfolgt in Bioreaktoren bis zu 350 L im IME-Reinraumbereich mit angeschlossener Aufarbeitungs- und Reinigungsanlage.

Für den pflanzenbasierten Produktionsprozess wird am Aachener IME-Standort in enger Kooperation mit den Ingenieuren des Fraunhofer IPT eine neue, wegweisende Pflanzenproduktionsanlage errichtet. Die automatisierte Anlage verfolgt ein neuartiges Konzept zur vertikalen Pflanzenanzucht („vertical farming“) und wird ein optimales Verhältnis von produzierter Pflanzenbiomasse pro Raumeinheit nutzen. Zusätzliche Online-Prozessüberwachung in Verbindung mit einem neuartigen Pflanzenscanner des Fraunhofer IIS soll einen neuen Maßstab für die pflanzenbasierte Produktion von Biopharmazeutika setzen. Hierbei stellt der Pflanzenscanner eine regelmäßige Erfassung der Wachstumsparameter und des Gesundheitszustandes der Pflanzen sicher. Die gesamte Anlage ist als geschlossenes System konzipiert und ermöglicht die automatisierte Produktion der Impfstoffkandidaten in stabil transgenen Pflanzen oder in Wildtyp-Pflanzen mittels transienter Expression. De facto wird die automatisierte Anlage zur Produktion jeglicher Biopharmazeutika genutzt werden können und dank des modularen Mehrzweck-Konzeptes ebenfalls Anwendungsmöglichkeiten in den Bereichen der Pflanzenzüchtung und -phänotypisierung bieten. Der Bau der automatisierten Pflanzenproduktionsanlage begann im ersten Quartal 2012.

Jede der beiden Pflanzenplattformen wird an separate Aufarbeitungs- und Reinigungseinheiten gekoppelt sein, die hochreine Mengen der Impfstoffkandidaten in GMP-Qualität zur Verfügung stellen können. Nach präklinischer Evaluierung werden die vielversprechendsten Kandidaten in klinischen Studien am Menschen getestet.

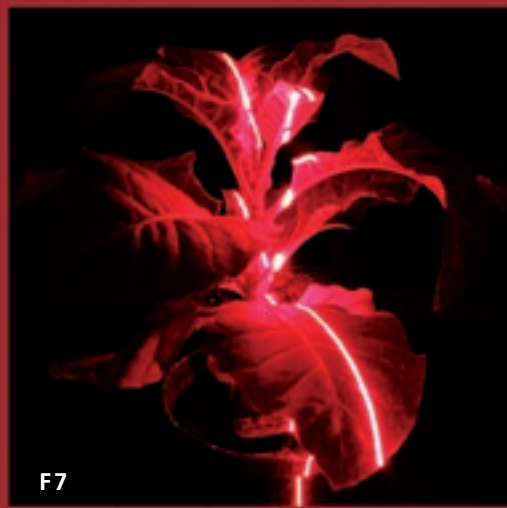
Um den Kampf gegen Malaria und andere Infektionskrankheiten darüber hinaus zu unterstützen, entwickelt das IME ebenfalls eine Pflanzenplattform zur Produktion zertifizierten, transgenen Saatguts. Dieser Ansatz wird insbesondere den Entwicklungsländern helfen, eine Basis für die kontrollierte

und lokale Produktion wichtiger Biopharmazeutika zu schaffen.

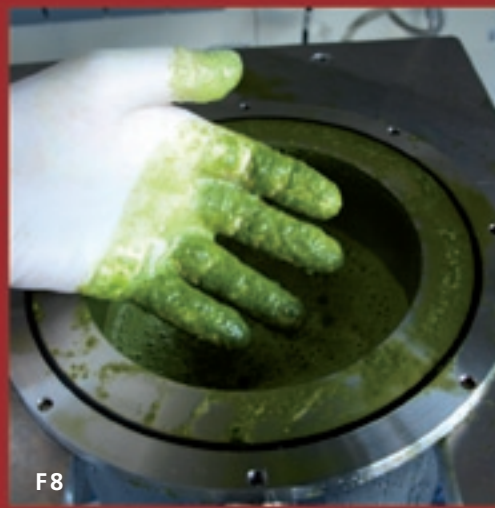
Letztlich bietet das Fraunhofer-Malariaprojekt ein ganzheitliches Konzept, das die Eliminierung der Malaria nicht nur durch die Generierung geeigneter Impfstoffkandidaten unterstützt, sondern auch durch die Etablierung der für die Produktion notwendigen Befähigungstechnologien. Hierbei ermöglicht die flexible Ausrichtung der entwickelten Technologie auch eine Anwendung in anderen Forschungsbereichen. Dem erfolgreichen Fraunhofer-Modell folgend wird das breite Technologiespektrum aus dem Malariaprojekt zukünftig in Form neuer Geschäftsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.

Fraunhofer IME Malaria-Netzwerk

Während der letzten drei Jahre konnte das IME ein wertvolles Netzwerk von Malariaspezialisten einschließlich verschiedener Forschungsinstitute in endemischen Malariagebieten aufbauen (s. Liste der Kooperationspartner). In Kombination mit der etablierten Malaria-Expertise am Standort Aachen bildet dieses Netzwerk eine solide Grundlage für die Malaria-Impfstoffentwicklung. Vor allem gewährleistet es die umfassende funktionelle Testung der Impfstoffkandidaten und bereitet somit den Weg für zukünftige klinische Studien am Menschen.



F7



F8



F9

The final system will also facilitate automatic high-throughput image acquisition, and thus significantly reduce the operating time for microscopy-based malaria diagnostics as well as the need for local expert personnel.

In addition to the vaccine development component, the Fraunhofer Malaria Project also focuses on the development of a suitable production process. The IME is therefore applying its outstanding expertise in recombinant protein production to carry out full process development and GMP-compliant large-scale manufacturing of the malaria vaccine candidates. The institute has been awarded a manufacturing license for the production of active pharmaceutical ingredients (APIs) in genetically modified microbes and plants, therefore both production processes will be developed within the project for maximum flexibility. GMP-compliant microbial production is carried out in the IME cleanroom facility providing up to 350 L bioreactors and matching downstream processing equipment.

Production in plants will be established in a new ground-breaking plant-based production facility on the IME site in Aachen in close collaboration with engineers from Fraunhofer IPT. The automated facility will include a novel vertical farming concept and will use an optimal ratio of produced plant biomass per unit of space. Additional online process monitoring combined with a novel Fraunhofer IIS plant scanner will set new standards for the plant-based production of biopharmaceuticals. The plant scanner is designed to regularly assess the basic growth parameters and health status of the plants. The entire facility will be self-contained and facilitate the automated production of the vaccine candidates in either stable transgenic plants or in wild-type plants via transient expression. In fact, the automated facility can be used for the production of any biopharmaceutical and, due to the modular multi-purpose concept, will also allow other applications such as plant breeding and phenotyping. The construction of the automated plant-based production facility commenced in Q1 2012. Each of the two plant production platforms will be connected to separate downstream purification units providing highly-purified, GMP-grade quantities of the vaccine candidates. After pre-clinical evaluation, the most promising candidates

will be tested in human clinical trials.

To further support the battle against malaria and other infectious diseases IME is also developing a plant-based platform for the production of certified transgenic seeds. This approach will particularly benefit developing countries and provide a basis for the controlled local production of key biopharmaceutical products.

Ultimately, the Fraunhofer Malaria Project will provide a holistic concept to support the elimination of malaria by focusing not only on the generation of suitable vaccine candidates but also on the enabling technologies required for manufacturing. The flexibility of the developed technology will allow the underlying concept to be used also in other research areas. Following the successful Fraunhofer model, the broad technology spectrum within the Malaria Project will be made available in the future as new business opportunities.

Figure 4: Applikon Biotechnology 140 L fermenter.

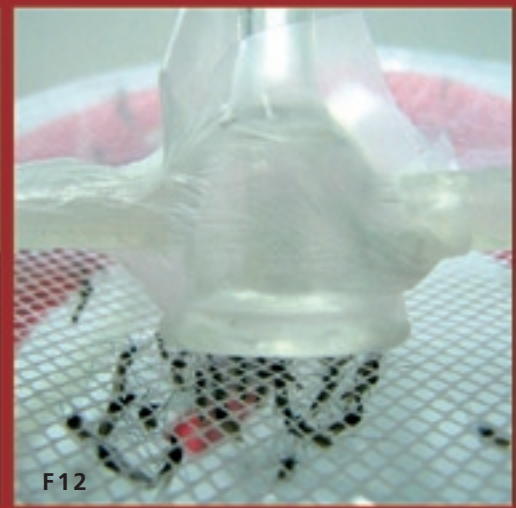
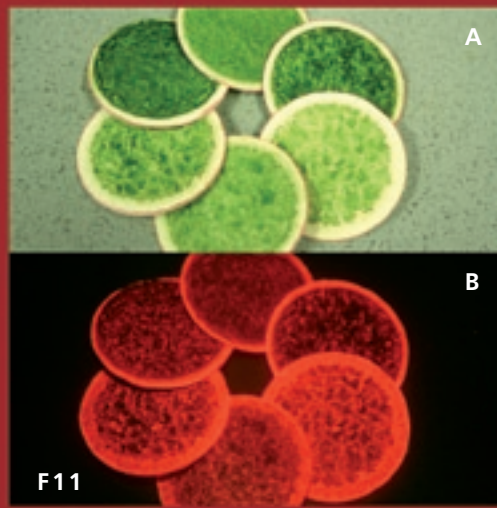
Figure 5: Transgenic tobacco plants being misted in the greenhouse.

Figure 6: Detail of construction sketch based on a concept idea for the plant production facility.

Figure 7: Tobacco plant being scanned by laser beam.

Figure 8: Consistency of tobacco extract after tobacco homogenization in a bench-scale homogenizer.

Figure 9: Volunteer blood samples from malaria-endemic region in Madagascar, Mahajanga.



Auftraggeber / Sponsor

Fraunhofer-Zukunftsstiftung

Kooperationspartner / Cooperation partners

Prof. Dr. Rolf Horstmann, Prof. Dr. Egbert Tannich,
Dr. Tim Gilberger, Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin
(BNI), Hamburg

Prof. Dr. Jörg Vogel, Dr. Matthias Scheuermayer, Zentrum
für Infektionsforschung (ZINF), Julius-Maximilians-Universität
Würzburg

Prof. Dr. Peter G. Kremsner, Dr. Benjamin Mordmüller, Institut
für Tropenmedizin, Eberhard-Karls-Universität Tübingen

Dr. Gabriele Pradel, Dipl.-Biol. Markus Sack, Institut für
Molekulare Biotechnologie, Rheinisch-Westfälische Technische
Hochschule (RWTH) Aachen

Dr. Bart W. Faber, Dr. Edmond J. Remarque, Biomedical
Primate Research Centre (BPRC) Rijswijk, Niederlande

Thomas van Kampen, Kumasi Centre for Collaborative
Research (KCCR), Ghana

Prof. Dr. Margaret T. Frempong, Komfo Anokye Teaching
Hospital (KATH), Kwame Nkrumah University of Science and
Technology, College of Health Sciences (KNUST), Kumasi,
Ghana

Prof. Dr. Raphaël Rakotozandrindrainy, Laboratoire de Micro-
biologie et de Parasitologie, ESSAGRO-Faculté de Médecine,
Université d'Antananarivo, Madagascar

Prof. Dr. Andrianaivo Ralison, Centre Hospitalier Universitaire
(CHU) d'Androva Majunga, Madagascar

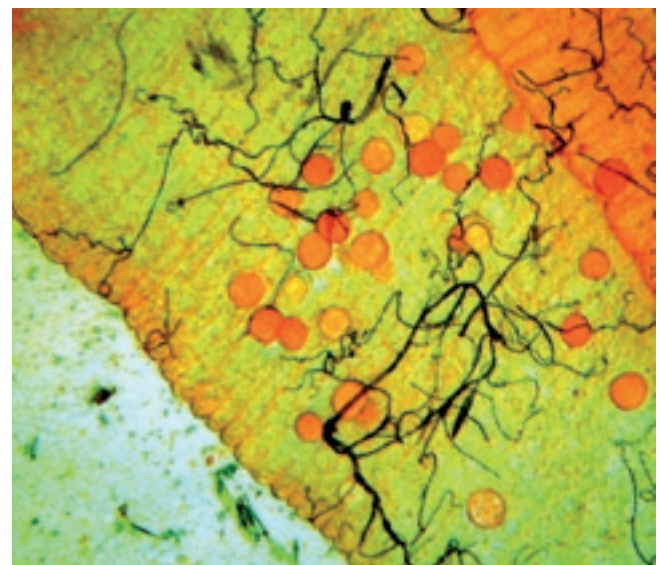
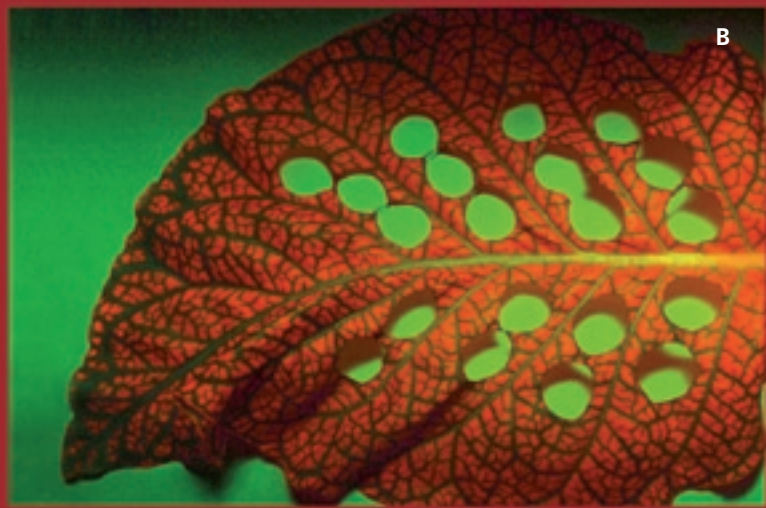


Figure 13: Oocysts of *P. falciparum* in midgut section of *A. stephensi* mosquito 12 days after infected blood meal.



Fraunhofer IME malaria network

Over the last three years, the IME has established a valuable network of malaria specialists including research institutions in malaria-endemic areas (see list of cooperation partners). This network, together with the established in-house malaria expertise, provides a solid foundation for the malaria vaccine development. Most important, it ensures the thorough functional testing of the vaccine candidates, paving the way for human clinical trials.

Contact / Ansprechpartner

Dipl.-Biol. Andreas Reimann
 Tel: +49 241 6085- 11272
 andreas.reimann@ime.fraunhofer.de



Figure 14: Dipl.-Biol. Andreas Reimann, project leader of the Fraunhofer Future Foundation Malaria Project.

Figure 10: 400-L-plant chamber, part of the transient plant expression platform at IME Aachen.

Figure 11: Depth filter after filtration of plant extract containing red fluorescent marker protein under white light (A) and green light (B).

Figure 12: Glass feeder for artificial blood-feeding of *A. stephensi* mosquitoes with *Plasmodium*-infected blood at ZINF.

Figure 15: Transgenic *N. tabacum* leaf containing red fluorescent marker protein after leaf sampling under white light (A) and green light (B).

DIE FRAUNHOFER-PROJEKTGRUPPE TRANSLATIONALE MEDIZIN & PHARMAKOLOGIE (TMP)

THE FRAUNHOFER TRANSLATIONAL MEDICINE AND PHARMACOLOGY GROUP (TMP)

Trotz exponentiell steigender Ausgaben für die Entwicklung neuer Arzneimittel und wachsender wissenschaftlicher Erkenntnisse ist die Zahl der Zulassungen neuer Arzneimittel in den letzten zehn Jahren stetig gesunken. Vor allem bei innovativen Wirkstofftargets, die einen wirklichen therapeutischen Fortschritt für bisher nicht oder unzureichend behandelbare Krankheiten ermöglichen, sind hohe Investitionen und hohe Ausfallraten in der klinischen Entwicklung zu verzeichnen, da Modelle zur Vorhersehbarkeit von Wirksamkeit und Sicherheit oft fehlen. Künftige wegweisende Fortschritte in der Arzneimittelforschung sind abhängig von einem umfassenden Verständnis der komplexen klinischen Grundlagen von bisher nicht oder nur unzureichend behandelbaren Erkrankungen. Die neue Fraunhofer-Projektgruppe Translationale Medizin und Pharmakologie (TMP) wird mit Unterstützung der Landes-Offensive zur Entwicklung Wissenschaftlich-ökonomischer Exzellenz (LOEWE) im Rahmen des Schwerpunkts „Anwendungsorientierte Arzneimittelforschung“ in Frankfurt angesiedelt. Diese Forschungsinitiative führt die auf den Gebieten Wirkstoffforschung, präklinische und klinische Modellentwicklung und klinische Forschung etablierten Arbeitsgruppen an der Goethe-Universität Frankfurt am Main zusammen. Die Gruppe verfolgt das Ziel, prädiktive pharmakologische Modelle zu entwickeln, um frühestmögliche Aussagen über die Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneistoffen treffen zu können, um Fehlentwicklungen und Nebenwirkungen schon vor Beginn kostenintensiver klinischer Phasen zu erkennen und hohe Ausfallraten zu vermeiden. Die Indikationsschwerpunkte der Projektgruppe orientieren sich an der historisch gewachsenen Expertise der Goethe-Universität auf den Therapiefeldern Entzündung inklusive Rheumatologie und Schmerz, neurodegenerative Erkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen und Krebs.

Präklinische Forschung

Die Projektgruppe erforscht u. a. eine neue Strukturklasse anti-entzündlicher Verbindungen, ein neues Therapiekonzept für die Sepsis sowie ein orales Wirkprinzip zur Therapie der Multiplen Sklerose. In Kooperation mit Professor Andreas Vilcinskas

(Projektgruppe Bioressourcen, Gießen) ist u. a. die systematische Erforschung und funktionale Charakterisierung neuer, biologisch aktiver Moleküle aus Insekten für die Schmerztherapie geplant.

Pharmakologische Modelle

Ein Misserfolg in späten Phasen der klinischen Entwicklung ist für Pharmafirmen aufgrund der kumulativen Kosten mit immensen wirtschaftlichen Einbußen verbunden, die für kleinere Firmen oft das Ende der Geschäftstätigkeit bedeuten. Gleichermäßen ermöglichen effektive, aussagekräftige Modelle fundierte Entscheidungen und einen kürzeren „time-to-market“-Prozess. Die Projektgruppe etabliert deshalb eine Plattform präklinischer (*in vitro* und *in vivo*) und klinischer Modelle (am gesunden Probanden) für die bessere Vorhersagbarkeit von Sicherheit und Wirksamkeit neuer Substanzen in der klinischen Entwicklung, um Fehlentwicklungen und Nebenwirkungen schon vor Beginn kostenintensiver klinischer Phasen zu erkennen und hohe Ausfallraten zu vermeiden. Partner profitieren von fundierter medizinischer Expertise, dem Zugang zu Gewebeprobe und translationalen Forschungsprojekten zur Beschreibung der Kongruenz zwischen Human- und Tiermodellen, zur Identifikation von Biomarkern und Etablierung von *ex vivo*-Assays. Der synergistische Nutzen von präklinischen und klinischen aussagekräftigen Modellen unter einem Dach ermöglichen frühe „Go / No-go“-Entscheidungen. Die Expertise an validierten Krankheitsmodellen umfasst die Fachgebiete kardiovaskuläre Erkrankungen, Zentralnervensystem, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Schmerz (entzündlicher Schmerz, neuropathischer Schmerz, Tumorschmerz, postoperativer Schmerz), Knochen- und Gelenkerkrankungen, Hauterkrankungen und allgemeine Entzündungsmodelle. Im eigenen Studienzentrum mit Phase I-Station werden neben Untersuchungen am gesunden Probanden auch Patientenuntersuchungen in speziellen Populationen (HIV-Patienten, Tumorpatienten) durchgeführt. Im Rahmen dieses Geschäftsfelds wird u. a. an aussagekräftigen humanexperimentellen Schmerzmodellen gearbeitet mit dem Ziel, diese für eine



F 1

Pharmaceutical research promotes the development of new drugs and enhances our understanding of how they work. However, R&D costs have increased exponentially whereas the number of new drug registrations has declined steadily over the last 10 years. One critical factor is that the identification of drug targets for inadequately understood diseases requires more extensive investment in discovery research but has a high attrition rate. This reflects the lack of validated clinical models for efficacy and safety, and intensive efforts are currently underway to develop new disease models and preclinical / clinical biomarkers, allowing R&D projects to be translated into benefits for patients. The Fraunhofer Translational Medicine and Pharmacology project group in Frankfurt focuses on applied drug research and is supported by the Hesse State Offensive for the Development of Scientific-Economic Excellence (LOEWE). The initiative brings together drug research groups from Goethe University Frankfurt working on preclinical studies, clinical model development and clinical research. We aim to promote drug development by collaborating with the Fraunhofer IME and industry partners to introduce predictive experimental and clinical models for the early assessment of drug efficacy and safety. Drawing on cutting-edge research activities and intellectual property within Goethe University Frankfurt, we will apply the latest technology and research concepts in our collaborative projects, with pre-competitive research focusing on the treatment of chronic inflammatory joint disease, pain, neurodegenerative disorders and cardiovascular disease.

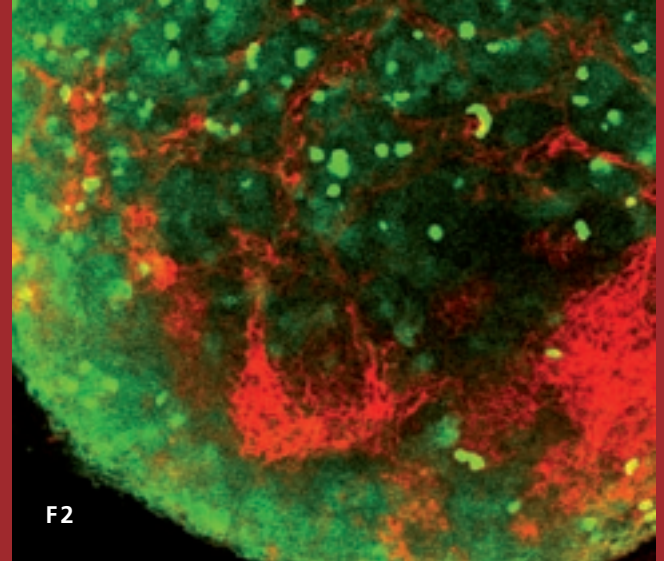
Preclinical Research

Our current preclinical research program includes the investigation of a new structural class of anti-inflammatory drugs, a new therapeutic concept for sepsis and an orally active agent for the treatment of multiple sclerosis. We are also collaborating with Professor Andreas Vilcinskis (Bioresources Project Group) in systematic research to develop a novel screening system for drug toxicity and to identify and characterize new bioactive molecules from insects that could be developed into analgesics.

Pharmacological Models

Project failures in the late stages of clinical development are highly damaging to pharmaceutical companies because costs accumulated over many years need to be written off. For small or medium-sized companies, this generally means closing down or selling off ("If you fail, fail early!"). The early introduction of selective, discriminative models and biomarkers not only improves the quality of the decision-making process but also shortens the time-to-market. We are therefore establishing a platform of preclinical (*in vitro* and *in vivo*) and clinical models (in healthy volunteers) to predict the efficacy and safety of new compounds more accurately, reducing the number of late-stage dropouts by catching toxicity issues earlier in development. Our partners will gain access to extensive biomedical expertise, tissue and cell samples, research projects dealing with the translation of animal data to human models, and novel biomarkers and *ex vivo* models. The synergy generated by housing predictive preclinical and clinical models under one roof will make it easier to take early go / no go project decisions. We have developed validated disease models covering the fields of cardiovascular, neurodegenerative and chronic inflammatory gastrointestinal diseases, acute inflammation and pain (inflammatory, neuropathic, oncological and post-operative), arthritic and skin disorders. Clinical investigations are carried out in an internal study centre with facilities for phase 1 trials, including both healthy volunteers and special patient populations (e. g. HIV and tumour patients). In this context, a predictive human model for pain assessment has been developed that enables new analgesics to be discovered and established drugs to be repositioned for more personalized indications.

Figure 1 (from left to right): Prof. Dr. R. Fischer (IME), Prof. Dr. W. Müller-Esterl (president, Goethe-Univ.), E. Kühne-Hörmann (Hessian Minister of Science & Arts), Prof. Dr. Dr. G. Geisslinger (Goethe-Univ., IME-TMP), Prof. Dr. A. Vilcinskis (Univ. Gießen, IME-BR), Prof. Dr. H. Burkhardt (Goethe-Univ., IME-TMP).



mehr patientenindividualisierte Entwicklung neuer Analgetika bzw. Repositionierung bekannter Substanzen einzusetzen.

Klinische Forschung

Im Bereich der klinischen Forschung wird der Schwerpunkt auf inflammatorische und (auto)immun-vermittelte Erkrankungen gelegt, deren komplexe Natur die Entwicklung wirksamer Therapien erschwert. Wachsende Patientenzahlen und der Bedarf nach besseren Behandlungsoptionen sind die treibende Kraft dieses stetig wachsenden Marktes. Wegen der Heterogenität der autoimmun-vermittelten, inflammatorischen Erkrankungen, die sich in individuell schwer vorhersehbaren Therapieerfolgen widerspiegeln, wird der Trend zur individualisierten Therapie die Arzneimittelentwicklung der Zukunft prägen. Gerade vor dem Hintergrund der hohen Kosten innovativer Therapien stellt die Entwicklung prädiktiver Biomarker für das Therapieansprechen eine große Marktchance dar.

Partner profitieren von der international sichtbaren Expertise in der Planung und Durchführung klinischer Studien in den Indikationen autoimmun-vermittelter und entzündlich-rheumatischer Erkrankungen. Die Projektgruppe vereint das „Know-How“ und die Infrastruktur für klinische Studien mit innovativen Designs, epidemiologischen Studien, Rationalisierung und Optimierung der Datenerstellung und ermöglicht Prozesse von „bedside-to-bench“ über wissenschaftliche Begleitprogramme. Unter anderem arbeitet die Gruppe an transkutanen Applikationsverfahren zur Therapie entzündlicher Erkrankungen der Haut und des Bewegungsapparates.

Pharmastandort Frankfurt

In Hessen bildet die Region Rhein-Main ein einzigartiges regionales Cluster im Bereich der Arzneimittelforschung. Der Pharmastandort Frankfurt hat unter Berücksichtigung des vorhandenen wissenschaftlichen und klinischen „Know-Hows“ sowie der Dichte an Unternehmen der pharmazeutischen Industrie in der Region das Potenzial, auf dem Gebiet der Arzneimittelentwicklung in Europa eine Vorreiterrolle zu übernehmen. Neben

Unternehmen der pharmazeutischen Industrie ist auch der Großteil der über 250 Firmen der Biotechnologie-Branche in Hessen auf dem Gebiet der medizinischen Therapien und Diagnostik tätig. Das gründerfreundliche Umfeld in der Region Rhein-Main und das breite Portfolio an Starhilfen für Entrepreneure bietet das optimale Umfeld für die Ausgründung innovativer Geschäftsideen aus der Projektgruppe heraus. Um das Potenzial an Ideen langfristig am Standort Deutschland stärker zu nutzen und die Entwicklung neuer Therapien hierzulande weiter voranzutreiben und zu beleben, sind neue Ansätze für eine intelligente Verzahnung aller relevanter Akteure der biopharmazeutischen Wertschöpfungskette dringend notwendig. Somit setzt die pharmazeutische Industrie zur Deckung dieses Innovationsbedarfs zunehmend auf vertikale Desintegration, die Auslagerung von Forschung und Entwicklung und kooperative Ansätze zur Entwicklung präkompetitiver Technologien („open innovation“). Die Projektgruppe wird sich dementsprechend positionieren, um auf struktureller Ebene neue Impulse für den Pharmastandort Deutschland zu setzen.

Sie baut auf die etablierte Expertise der Goethe-Universität in der biomedizinischen Forschung auf. Der Standort Frankfurt ist für den Aufbau der Projektgruppe prädestiniert, da die Goethe-Universität als forschungsstarke Universität über die erforderliche Kompetenz in den Lebenswissenschaften verfügt und die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Forschungsdisziplinen und Fachbereichen in den letzten zehn Jahren forciert hat.

Auftraggeber / Sponsor

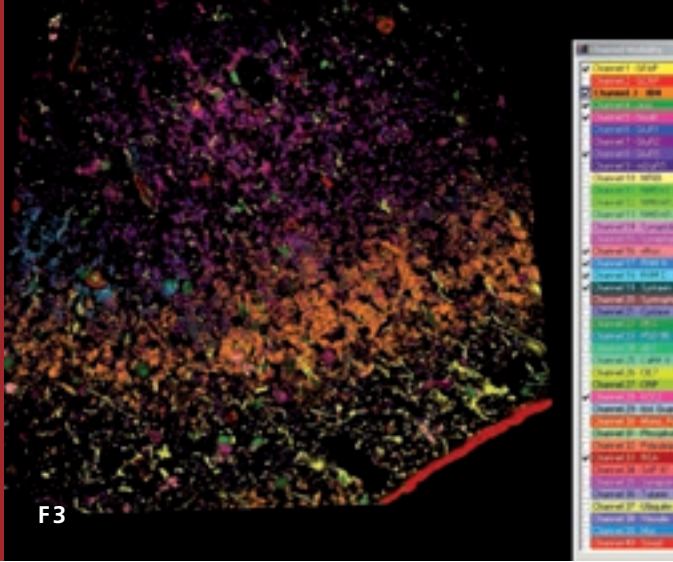
Hessisches Ministerium für Wissenschaft und Kunst

Ansprechpartner / Contact

Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger

Tel: +49 696301-7619

gerd.geisslinger@ime.fraunhofer.de



Clinical Research

Our clinical research focusses on inflammatory and (auto) immune diseases that are becoming more prevalent in society but remain stubbornly difficult to treat. The uncertain aetiology and heterogeneity of chronic inflammatory disorders make it difficult to predict a general therapeutic outcome, and personalized therapies will therefore be important in the future. Innovative drugs are expensive, so the development of predictive biomarkers for personalized treatment options will help to enhance both drug selection and therapeutic success. Our partners will also benefit from the international recognition of our excellence in the planning and performance of clinical studies in the area of chronic inflammatory diseases. We bring together scientific know-how, an innovative clinical study infrastructure, epidemiological studies, the rational collection and optimization of data, as well as making the transfer from “bench to bedside” a two-way, iterative process by drawing on other innovative research programmes. For example, we are working on a new transcutaneous drug administration technique for the treatment of inflammatory skin and joint conditions.

Frankfurt as a Drug Research Hub

The Rhine-Main region represents a unique cluster of excellence in drug research within the State of Hesse. Frankfurt is a centre of pharmaceutical innovation, with a concentration of scientific and clinical know-how and a large number of pharmaceutical companies, and therefore has the potential to be a leading centre for drug research in Europe. The State of Hesse also hosts more than 250 biotechnology companies focusing on diagnostics and therapeutics. The Rhine-Main region is attractive for start-up companies and the broad portfolio of seed money offered to entrepreneurs provides an optimal environment for spin-off companies to be created from the project group. In order to make full use of innovative ideas generated within German research centres and to facilitate the domestic development of new therapies, we urgently require

novel approaches for the intelligent networking of all relevant biopharmaceutical centres. In response to this situation, the pharmaceutical industry is downsizing its in-house R&D capacities and turning increasingly to long-term collaborations with academic organizations concentrating on pre-competitive technologies (“open innovation”). Our group is fully in-line with these developments and will provide new initiatives for applied drug research in Germany.

The Translational Medicine and Pharmacology project group builds on the existing excellence in biomedical research at Goethe University Frankfurt, our competence in the life sciences and our interdisciplinary collaborations, which have been intensively pursued within the university over the last 10 years. Frankfurt therefore provides the ideal location for the project group to grow and flourish.

Cooperation partners / Kooperationspartner

Goethe-Universität Frankfurt am Main (u. a. / inter alia):

Dr. Frank Behrens, Prof. Dr. Harald Burkhardt
(Medizinische Klinik II)

Prof. Dr. Bernhard Brüne (Institut für Biochemie I)
Prof. Dr. Gerd Geisslinger, Prof. Dr. Jörn Lötsch,
PD Dr. Klaus Scholich, Prof. Dr. Irmgard Tegeder
(Institut für Klinische Pharmakologie)

Prof. Dr. Josef Pfeilschifter (Institut für Allgemeine
Pharmakologie und Toxikologie)

Prof. Dr. Manfred Schubert-Zsilavecz, Prof. Dr. Holger Stark,
Prof. Dr. Dieter Steinhilber (Institut für Pharmazeutische
Chemie)

Prof. Dr. Ulf Ziemann (Klinik für Neurologie)

Prof. Dr. Andreas Vilcinskas (IME-BR, Gießen)

Figure 2: Confrontation assay, HepG2-cells (green) and murine embryonal stem cells (red), CD31-staining.

Figure 3: Visualization of the localization of 40 proteins in spinal cord of rats arranged by the MELC technology. Selected fluorescence signals are indicated miscolored.

FCR – CENTER FOR SYSTEMS BIOTECHNOLOGY GESCHÄFTSFELDER

FCR – CENTER FOR SYSTEMS BIOTECHNOLOGY BUSINESS AREAS

Im Oktober 2010 gründete die Fraunhofer-Gesellschaft ein erstes Forschungszentrum in Südamerika. Die Stiftung „Fraunhofer Chile Research“ mit Hauptsitz in Santiago hat es sich zum Ziel gesetzt, deutsch-chilenische Kooperationen im Bereich der angewandten Forschung zu fördern und das Fraunhofer Innovations-Modell in Chile zu etablieren. Gefördert wird das internationale Exzellenzzentrum durch Innova-Chile. Das Programm wurde von der staatlichen Wirtschaftsförderbehörde CORFO mit dem Ziel initiiert, exzellente internationale Forschungsinstitutionen für gemeinsame Forschungs- und Entwicklungskooperationen in Chile anzusiedeln. Das Center for Systems Biotechnology ist die erste Einrichtung unter dem Dach der Stiftung. Die Systembiotechnologie ist der angewandte Teilbereich der Systembiologie, einem aufstrebenden Gebiet der Lebenswissenschaften. Sie zielt darauf ab, die komplexen und dynamischen Vorgänge in Zellen, Organismen oder Ökosystemen mit Hilfe von Systemanalyse zu verstehen. Systembiotechnologie beinhaltet die Entwicklung von Computermodellen und mathematischen Simulationen, die nachfolgend auf reale Probleme der Industrie übertragen werden. Das Fraunhofer IME hat Anfang Januar 2011 gemeinsam mit seinen chilenischen Partnern von der Katholischen Universität Valparaíso, der Universität Talca sowie der privaten gemeinnützigen Einrichtung Fundación Chile die Forschungsarbeiten am Center for Systems Biotechnology aufgenommen. Zurzeit forschen wir an verschiedenen Projekten in den Geschäftsfeldern Aquakultur, Erneuerbare Bioressourcen, Intelligente Polymere und Biocomputing.

Aquakultur

Die chilenische Aquakultur ist ein großer und international relevanter Industriesektor. Beeindruckende Wachstumsraten von bis zu 19,8 % pro Jahr konnten über die letzten zwei Jahrzehnte erreicht werden, aber der Sektor stagnierte aufgrund von Virus- und bakteriellen Fischkrankheiten in den letzten Jahren. Der Atlantische Lachs ist einer der am intensivsten kultivierten Fische weltweit, mit Chile als dem nach Norwegen zweitgrößten Erzeuger. In allen Formen intensiver Kultur, in

denen einzelne Arten in hoher Dichte gezüchtet werden, sind Infektionskrankheiten unvermeidlich. Um die Krankheiten zu bekämpfen, benötigen Züchter und Tierärzte Werkzeuge, die wirksam sowie im Hinblick auf die Umwelt und Verbraucher verantwortlich und für die Öffentlichkeit akzeptabel sind.

Die FCR-Projekte im Geschäftsfeld Aquakultur konzentrieren sich auf zwei industriell relevante Aspekte. Zum einen entwickeln wir Methoden zur Früherkennung von Krankheiten, die auf der Verwendung von Biomarkern basieren. Dies sind objektiv messbare und auswertbare Indikatoren für normale biologische Prozesse, pathogene Vorgänge oder Antworten auf therapeutische Maßnahmen. Biomarker, die eine spezifische physikalische Eigenschaft besitzen oder eine messbare biologische Veränderung im Organismus in Hinblick auf z. B. Krankheit anzeigen, sind wertvolle Instrumente, um Vorhersagen zum Verständnis der Ursache, zur Diagnose oder zum Ergebnis einer Behandlung zu ermöglichen. Dies erlaubt der Industrie, schneller auf einen Krankheitsausbruch zu reagieren und so massive Verluste wie im Fall der Infectious Salmon Anemia (ISA)-Virus Epidemie zu verhindern.

Zum anderen entwickeln wir Strategien zur Bekämpfung von Fischkrankheiten. Impfstoffe werden von der Industrie genutzt, um den Ausbruch von Fischkrankheiten zu unterbinden. Wir entwickeln neue, effektive Impfstoffe mit Hilfe einer Pflanzen-Produktionsplattform. Eine weitere Strategie basiert auf der Herstellung und Verwendung von therapeutischen Peptiden, die Schlüsselemente in der Entwicklung der Viren und Bakterien blockieren und so eine weitere Möglichkeit bieten, Krankheiten zu kontrollieren.



October 2010, the Fraunhofer-Gesellschaft launched its first research center in South America. The Fraunhofer Chile Research (FCR) foundation, with its head office in Santiago de Chile, aims to promote German-Chilean cooperation in applied research and to establish the Fraunhofer Innovation Model in Chile. The international center of excellence is funded by InnovaChile, a program created by the government's economic promotion society CORFO to attract world-class international research organizations to Chile for joint research and development partnerships.

The first research center under the FCR umbrella is the Center for Systems Biotechnology. Systems biotechnology is the applied discipline of systems biology, an emerging field in the life sciences that aims to increase our understanding of the complex and dynamic processes in cells, organisms and ecosystems by systems level analysis. Systems biotechnology involves the creation of computer models and mathematical simulations, which can then be applied to real life problems encountered in the relevant industries.

The Fraunhofer IME began joint research projects with Chilean partners from the Catholic University of Valparaiso, the University of Talca, and the private non-profit organization Fundación Chile in January 2011. Currently we are developing projects in the business fields of aquaculture, renewable bioresources, smart polymers and biocomputing.

Aquaculture

Chilean aquaculture is a major and internationally-relevant industry sector, with impressive growth rates of up to 19.8% per annum over the last two decades. However, the industry has stagnated more recently due to the emergence and spread of viral and bacterial fish diseases. Atlantic salmon is one of the most intensively farmed fish in the world, with Chile second only to Norway as a leading producer. Intensive culture involves the rearing of fish in high-density populations, and infectious diseases are inevitable. Farmers and veterinarians therefore require fish health management tools that are effective, environmentally responsible and acceptable to the public.

FCR projects in the aquaculture business field focus on two critical areas to provide solutions to the industry. First, we are developing methods for the early detection of diseases using biomarkers, i.e. characteristics that can be measured and evaluated objectively as indicators of normal or pathogenic processes, or pharmacological responses to a therapeutic intervention. Biomarkers that represent a specific physical trait or a measurable biological change connected with health or disease are powerful diagnostic tools that can identify the cause of a disease and predict the outcome of treatments. This will allow the industry to respond more quickly to disease outbreaks and prevent the massive losses that occur e.g. during the ISA virus epidemics. Second, we are developing strategies for the prevention and treatment of fish diseases. Vaccination is used by the industry to prevent major disease outbreaks, and we are developing novel efficacious oral vaccines produced in plants. Another strategy is the design and testing of therapeutic peptides that block key steps in virus development thereby offering an alternative route to controlling the disease.

Renewable Bioresources

Chile relies predominantly on the import of fossil fuels for its energy needs. To meet increasing domestic energy demands while reducing dependence on imported resources, the Chilean government has acted to diversify its energy mix with additional renewable resources. Plant biomass is a highly abundant renewable energy source that may also reduce the emission of greenhouse gases.

The Renewable Bioresources business area is focusing on the development of three alternative plant-based biofuel crops, in each case attempting to improve both the plants and the fuel extraction process to maximize productivity, efficiency and exploit any useful byproducts. The three crops are microalgae, jatropha and dandelion, and they have been selected because none of them grow on arable land which means they will not compete with food and feed production.

Improved strains of microalgae are being developed for carbon

Erneuerbare Bioressourcen

Zur Deckung des Energiebedarfs setzt Chile hauptsächlich auf den Import von fossilen Energieträgern. Um den steigenden Bedarf für die wachsende Wirtschaft zu decken und gleichzeitig die Abhängigkeit von den Importen zu verringern, beschloss die chilenische Regierung, den Energiemix verstärkt durch erneuerbare Energien zu diversifizieren. Pflanzliche Biomasse stellt eine alternative, reichlich vorhandene Energiequelle dar, die zudem zur Reduktion von Treibhausgasen beitragen kann. Dieses Geschäftsfeld konzentriert sich auf die Entwicklung von drei alternativen pflanzenbasierten Biokraftstoffquellen. Sowohl die Pflanzen als auch die entsprechenden Extraktionsprozesse werden optimiert, um maximale Produktivität und Effizienz zu erreichen sowie die gleichzeitige Nutzung von Nebenprodukten zu erlauben.

Die Organismen – Mikroalgen, Jatropha und Löwenzahn – wurden ausgewählt, da sie nicht auf landwirtschaftlichen Nutzflächen angebaut werden und so nicht mit der Nahrungsmittel- bzw. Futterproduktion konkurrieren. Mikroalgenarten werden im Hinblick auf Kohlenstofffixierung, Biomasseproduktion, Bioenergienutzung und der Bandbreite an Zusatzprodukten, wie z. B. Additive für die Lebensmittel- und Futtermittelindustrie, optimiert. Jatropha-Samen enthalten reichlich Öl, das zur Biokraftstoffproduktion eingesetzt wird. Wir evaluieren verschiedene Jatropha-Varietäten für den Einsatz in der chilenischen Biodieselproduktion. Löwenzahnwurzeln speichern große Mengen an Inulin, das nach Abbau zu Zuckern in Bioethanol umgesetzt wird. Zudem enthalten die Wurzeln bestimmter Löwenzahn-Arten Latex, der hohe Kautschukgehalte aufweist und als wertvolles Zusatzprodukt genutzt werden kann.

Diese Arbeiten werden durch verfahrenstechnische Projekte ergänzt, in denen die Extraktionsbedingungen für die Biomaterialien optimiert werden.

Intelligente Polymere

Nanotechnologie gilt als einer der Innovationsmotoren, der in Zukunft viele industrielle Zweige beeinflussen wird.

Das Ziel des Geschäftsfeldes ist es, mit rationalem Design und Screening Nanomaterialien zu entwickeln sowie deren selektive Bindungseigenschaften zu untersuchen. So werden intelligente Polymere hergestellt, die spezifisch an ausgewählte Zielsubstanzen binden, die als Verunreinigung bzw. Schadstoffe in Getränken und industriellen Abwässern vorkommen, insbesondere Substanzen, die schädlich für die Konsumenten sind. In diesem Geschäftsfeld werden die Kompetenzen der chilenischen Kollegen zur chemischen Zusammensetzung und Analyse von Wein und zur Synthese und Analyse von intelligenten Polymeren mit der analytischen Infrastruktur und der Kompetenz zum Screening am Fraunhofer IME verknüpft.

Biocomputing

Die großen und komplexen Datenmengen, die in den anderen FCR-Geschäftsfeldern generiert werden, erfordern eine hochentwickelte wissenschaftliche Infrastruktur für Archivierung, Data-Mining und Analyse. Der Kern des Biocomputing-Geschäftsfelds ist eine Gruppe von professionellen Bioinformatikern, die Hochleistungscomputer für innovative Lösungen zur biologischen Datenverarbeitung, Analyse und Visualisierung nutzen. Die Cyber-Infrastruktur wird zusätzlich für Datenbankenverwaltung und Modellierungen genutzt mit dem Ziel, Strategien zur rationalen Entscheidungsfindung und technischen Unterstützung bereitzustellen.

Auftraggeber / Sponsors

In Deutschland: Fraunhofer-Gesellschaft

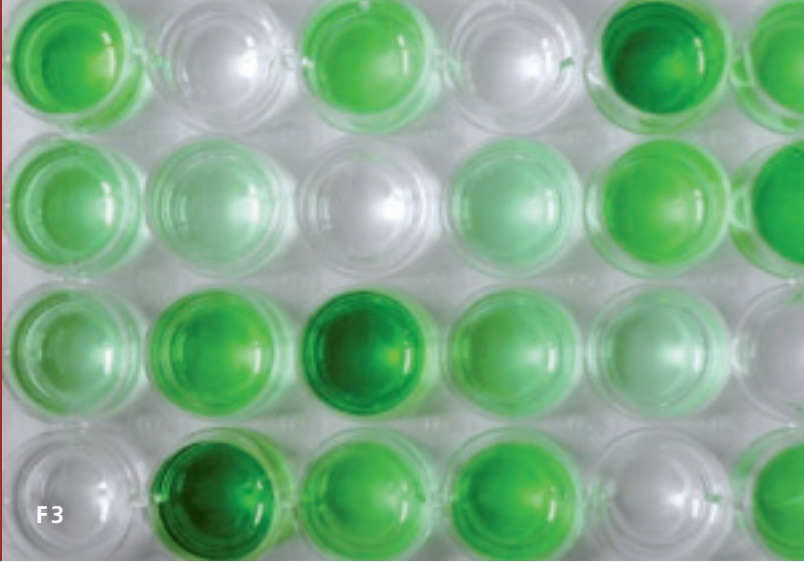
In Chile: InnovaChile, CORFO

Kooperationspartner / Cooperation partners

Prof. Rolando Chamy, Pontificia Universidad Católica de Valparaíso, Núcleo Biotecnología Curauma

Prof. Fernando Danilo Gonzalez Nilo, Universidad de Talca
Paola Dell'Orto, Fundación Chile

Prof. Sergio H. Marshall, Pontificia Universidad Católica de Valparaíso, Núcleo Biotecnología Curauma



capture, biomass and bioenergy generation, and the production of a range of non-fuel products such as additives for the food and feed industry. *Jatropha* seeds are a rich source of oil which can be used as biofuel. We are testing different *jatropha* accessions in order to determine their potential for biodiesel production in Chile. Dandelion roots are abundant sources of inulin, which can be converted into sugars and then into bio-ethanol. Furthermore, the roots of certain dandelion species also produce latex containing large amounts of natural rubber, which can be extracted as an added-value byproduct. The improvement of these biofuel plants will be complemented by engineering projects that aim to improve the efficiency of biomass processing and biofuel extraction.

Smart Polymers

Nanotechnology is an innovative discipline that will have a dramatic impact on many industry fields in the future. The overall goal of the Smart Polymers business area is to generate nanomaterials by rational design and screening, and study their selective binding properties to develop smart polymers that bind uniquely to particular target compounds that are found as contaminants in beverages and residual waste from industrial processes. We focus on pollutants and substances found as residues in beverages (particularly wine and fruit juices) that are harmful to consumers.

The Smart Polymers business area will combine the unique competence and knowledge of the Chilean partners (particularly the composition and analysis of beverages and their liquid wastes, the synthesis and analysis of smart polymers, and the modeling of their interactions) with the knowhow, analytical infrastructure and screening technologies available at the Fraunhofer IME.

Biocomputing

The large and complex datasets generated in the other FCR business areas require sophisticated computing infrastructure for archiving, mining and analysis. The core of the Biocomputing business area is a group of professional bioinformaticians using high-performance computers to generate innovative solutions for biological data processing, analysis and visualization. The cyber-infrastructure can also be used for database management and modeling, with the goal of providing rational decision-making strategies and technical support.

Contact / Ansprechpartner

In Germany:

Prof. Dr. Rainer Fischer

Tel: +49 241 6085 - 11020

rainer.fischer@ime.fraunhofer.de

Dr. Birgit Orthen

Tel: +49 241 6085 - 12421

birgit.orthen@ime.fraunhofer.de

In Chile:

Dr. Wolfgang Schuch

Tel: +56 2378 - 1652

wolfgang.schuch@fraunhoferchile.cl

Figure 1: Fish tanks at the Quillaipe Experiment Station of Fundación Chile.

Figure 2: Cultivation of microalgae in a vertical photobioreactor.

Figure 3: Identification of binding properties in a microplate format.

NAMEN, DATEN, EREIGNISSE

NAMES, DATES, EVENTS

FRAUNHOFER CENTER FOR MOLECULAR BIOTECHNOLOGY (CMB)

Pflanzenbiotechnologie für Vakzine und Therapeutika

Das Fraunhofer USA Center for Molecular Biotechnology (CMB) ist eine in ihrer Art einmalige Einrichtung für Forschung und Entwicklung auf dem Gebiet der pflanzlichen und mikrobiellen Biotechnologie. Ihr Schwerpunkt liegt in der Nutzbarmachung pflanzenbasierter Produktionssysteme zur schnellen und kostensparenden Produktion von Polypeptiden zur Verwendung als Impfstoffe, Arzneimittel und Diagnostika. In den letzten Jahren erweiterte das Center sein Themenspektrum auf die Identifikation neuer Mikroben, die interessante Anwendungsmöglichkeiten in der Industrie oder in der Medizin versprechen. Das CMB nutzt derzeit eine Anlage mit einer Gesamtfläche von 5200 m². Davon entfallen etwa 1100 m² auf eine Pilotanlage zur GMP-konformen Produktion von Bulk-Proteinen für die Frühphase klinischer Studien. Das Center hat einen Mitarbeiterstab mit umfassender Expertise auf den Gebieten Virologie der Pflanzen, Molekularbiologie, Pflanzenbiologie, Biochemie sowie Immunologie aufgebaut. Es besitzt Arbeitsgruppen, die spezialisiert sind auf Expressionstechnologien, Protein-Design, Pflanzenzellkultur, Biomasseproduktion, Downstream-Prozessierung, analytische Biochemie sowie auf Immunologie und Formulierung von Pharmazeutika. Das CMB optimierte seine Kompetenzen in seiner Kerntechnologie. Diese besteht in der transienten Genexpression und in deren Anwendung auf die Entwicklung neuer Leitsubstanzen. Um auf das Bedrohungspotential von sich schnell ausbreitenden Krankheiten oder auch auf Marktanforderungen angemessen reagieren zu können, verfeinerte das CMB seine außergewöhnliche pflanzenbasierte Proteinproduktionsplattform und verfolgte zuletzt ein Scale-up seiner Kapazitäten. Die ständig weiterentwickelte Kerntechnologie fußt auf der Verwendung von Vektoren, die eine schnelle Produktion der Zielproteine in nicht gentechnisch veränderten Pflanzen mit

hoher Ausbeute induzieren. Die zentralen Vorteile dieser Technologie bestehen darin, dass sie im Vergleich zu fermentbasierten Produktionssystemen mit Mikroben oder Tierzellen vergleichsweise preisgünstig ist, dass sie eine sicherere Proteinquelle darstellt als beispielsweise die aus natürlichen Systemen oder aus tierzellbasierter Fermentation und dass im Gegensatz zu transgenen Pflanzen oder Tieren große Mengen eines Zielproteins innerhalb weniger Tage hergestellt werden können.

Forschung und Entwicklung

Innovative Lösungen für viele der noch ungelösten Herausforderungen in der Medizin zu entdecken und zu entwickeln, ist der zentrale Anspruch des CMB. Um diesem Anspruch zu genügen, hat das Center in den letzten zehn Jahren eine pflanzenbasierte Expressionsplattform aufgebaut, angefangen bei der Vektorentwicklung über die Implementierung technischer Verbesserungen sowie einer Vergrößerung der zur Verfügung stehenden Systeme bis hin zur Validierung der entwickelten Plattform durch umfangreiche präklinische Studien, mit dem Resultat, dass sich nun bereits Leitsubstanzen in der klinischen Phase befinden. Im Besonderen hat das CMB Impfkandidaten gegen Malaria, Anthrax und Pest sowie gegen diverse Grippestämme entwickelt. Außerdem arbeitet das Center an einem veterinär einsetzbaren Impfkandidaten gegen die afrikanische Schlafkrankheit, der sich derzeit in Studien am Zielorganismus (Rind) befindet. Parallel dazu entwickelt das CMB monoklonale Antikörper mit therapeutischer und diagnostischer Anwendung bei Anthrax und Grippe. Finanziell wird das Center bei seinen Arbeiten hauptsächlich durch die Bill & Melinda Gates Foundation (BMGF), durch das Verteidigungsministerium der USA (DoD) sowie durch die iBio Inc. unterstützt.



F1

FRAUNHOFER CENTER FOR MOLECULAR BIOTECHNOLOGY (CMB)

Plant biotechnology for vaccines and therapeutics

The Fraunhofer USA Center for Molecular Biotechnology (CMB) is a unique research center that carries out research and development projects in the areas of plant and microbial biotechnology. The CMB focuses primarily on the use of plant-based systems for the rapid and inexpensive production of polypeptide vaccines, drugs and diagnostic reagents. The center has also recently expanded into the identification of new microbes with potential industrial and medical applications. The CMB currently occupies a 5200 m² facility including 1100 m² dedicated to a cGMP pilot plant for the production of bulk proteins for early phase clinical trials. The center has assembled a diverse staff, with expertise in plant virology, molecular biology, plant biology, biochemistry and immunology, and has core research groups specializing in expression technologies and protein target design, plant tissue culture, engineering and biomass production, downstream processing and analytical biochemistry, and immunology and formulations. The CMB has continued to improve its core technology for transient gene expression which is used to develop novel lead products.

To respond to rapidly emerging disease threats and market needs, the CMB has further refined and scaled up its unique, accelerated plant-based protein production platform. The core technology uses 'launch vectors' to rapidly produce large amounts of target proteins in non-genetically modified plants. Key advantages of the technology include the low cost compared to microbial and animal cell bioreactors, the proteins are safer than those extracted from native sources or produced in animal cells, and (in contrast to transgenic plants and animals) a relatively large amount of target protein can be produced in a few days.

Research and development

The CMB focuses on the discovery and development of innovative solutions for many of the world's unmet medical needs. In pursuit of this goal, the center has over the last 10 years taken its plant-based expression platform from early vector development, through technological improvements and scale up, to platform validation in extensive pre-clinical studies, so that lead candidates are now in clinical development. The center has developed vaccine candidates against malaria, diverse strains of influenza, anthrax and plague. The CMB has also developed a veterinary vaccine candidate against African trypanosomiasis that is currently being evaluated in cattle trials. In parallel, the center is developing diagnostic and therapeutic monoclonal antibodies for influenza and anthrax. The center receives funding from the Bill & Melinda Gates Foundation (BMGF), the US Department of Defense (DoD), and iBio, Inc.

Figure 1: Nicotina benthamiana plants growing in stainless steel growth racks at Fraunhofer CMB's automated pilot production facility.



Das Center verfügt über ein breit aufgestelltes Team von Experten, die die Gebiete Target Engineering, Expression sowie Aufreinigung, Produktion im Großmaßstab, Qualitätssysteme, Medikamentenformulierung, Wirkungsstudien, klinische Studien sowie Zulassungsfragen abdecken. Das Team führte bereits einige Leitsubstanzen bis in klinische Studien der Phase I. Unverzichtbar dafür ist die mittlerweile voll einsatzfähige GMP-Pilotanlage, mit der nun der volle Umfang der technischen Ausstattung zur Verfügung steht, die benötigt wird, um einen durchgehenden Dienstleistungsbereich von der Targetexpression bis hin zur klinischen Produktentwicklung in Phase I- und II-Studien anbieten zu können. Mit seinen breit gefächerten Ressourcen, die sich bei den vor kurzem abgeschlossenen Phase I-Studien bewährt haben, ist das CMB gut aufgestellt, um seine Kernaufgabe auf einem expandierenden Markt erfolgreich zu vertreten.

GMP-Einsatzmöglichkeiten

Das CMB hat seine GMP-Pilotanlage bereits im Laufe des Jahres 2008 errichtet und anschließend mit dem Ziel validiert, geeignete biopharmazeutische Leitsubstanzen in klinische Studien überführen zu können. Die Anlage ist geeignet, öffentlichen Partnern sowie Kooperationspartnern aus der Industrie eine ausreichende Menge an GMP-konformem Material zur Durchführung von Phase I- und II-Studien zur Verfügung zu stellen. Somit besitzt das Center ausreichende Möglichkeiten, Proteine für die Produktion und für Studien von neuen Pharmazeutika anzubieten. Die dabei eingesetzte enorm leistungsfähige Technologie ist relativ kostengünstig. Dadurch eignet sie sich besonders zur Entwicklung und Herstellung von Impfstoffen oder Therapeutika, die sich gegen Krankheiten richten, welche typisch für Entwicklungsländer sind. Die Technologie erlaubt zudem eine schnelle Reaktion z. B. auf sich schnell ausbreitende pandemische Infektionskrankheiten und bioterroristische Bedrohungen und ermöglicht eine rasche jährliche Formulierung von Pharmazeutika, wie sie etwa bei der saisonalen Grippe erforderlich ist. Von den Wissenschaftlern am CMB sind mehrere Substanzen ent-

wickelt worden, die in der Pilotanlage zur pflanzenbasierten Produktion hergestellt wurden. Das Center hat schließlich eine Infrastruktur zur Produktion bakterieller Master- und Workingzellbanken etabliert.



Our diverse and unique team of experts provides expertise in target engineering, expression and purification, scaled up manufacturing and quality systems, formulation and efficacy testing, and regulatory and clinical affairs. This team has guided several lead candidates into phase 1 clinical trials. The center has a pilot-scale GMP production facility, which completes our full suite of capabilities spanning the continuum from target expression through to phase 1 and 2 clinical studies. This end-to-end capability, as shown by our recent completion of two phase 1 clinical trials, places the center in an ideal position to meet the needs of expanding markets while focusing on the core mission.

GMP capabilities

The CMB constructed and validated a GMP pilot manufacturing facility in 2008 to advance lead biopharmaceutical products into clinical trials. The facility has the capacity to provide government and industry partners with sufficient bulk quantities of GMP material to perform phase 1 and 2 clinical trials. The center therefore has the potential to both produce and test new pharmaceutical products. The high-performance technology is relatively inexpensive, making it particularly applicable for vaccines and drugs that combat diseases prevalent in developing countries. It is also ideal for rapid responses, e. g. for emerging pandemics and bioterrorist threats, and diseases such as seasonal influenza which require new formulations every year. A number of product candidates have been developed by the center's research scientists and transferred to the pilot plant for production. The CMB has also established infrastructure and capacity for the production of bacterial master and working cell banks.

Contact / Ansprechpartner

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

Figure 2: Plants entering the vacuum infiltration chamber at Fraunhofer CMB's automated pilot production facility.

Figure 3: Robotic seeder in Fraunhofer CMB's automated pilot plant facility.



GRÜNDUNG DER PROJEKTGRUPPE BIOLOGICAL OPERATING SYSTEMS

Im August 2011 wurde die Projektgruppe Biological Operating Systems (B-OS) am Fraunhofer IME in Aachen etabliert. Die Projektgruppe unter der Leitung von Dr. Sabine Breun und Dr. Jörg Baumann untersucht die vielfältigen Wechselwirkungen von unterschiedlichen viralen Pathogenen mit ihren jeweiligen Wirtsorganismen auf verschiedenen zellulären Ebenen – von der Zellmembran bis zum Zellkern. Dabei kommen molekularbiologische, zellbiologische, biochemische, immunologische und virologische Methoden und Plattformen zum Einsatz, um den Lebenszyklus von Viren in seiner ganzen Komplexität zu erfassen. Diese Komplexität spiegelt sich im Namen B-OS der Projektgruppe wieder, die die unterschiedlichen Ebenen der Zelle und die zur Anwendung kommenden Plattformen systematisch miteinander vernetzt und gruppiert (daher der Begriff Operating Systems).

Neue Ansatzpunkte für antivirale Interventionsstrategien

Viren sind als obligat intrazelluläre Parasiten auf den zelleigenen Stoffwechsel ihrer Wirtsorganismen angewiesen. Dazu übernimmt ein Virus nach erfolgreicher Infektion einer Zelle die Kontrolle über die notwendigen zentralen zellulären Funktionen. In der Folge wird die Zelle zur Fabrik für die Produktion von zahllosen neuen Viruspartikeln, die abhängig von der viralen Spezies über verschiedene Wege die Zelle verlassen, um neue Zielzellen zu infizieren, wodurch sich der Lebenszyklus schließt. Eine solche Abhängigkeit von zellulären Mechanismen eröffnet vielseitige Möglichkeiten zur gezielten Intervention in den viralen Lebenszyklus. Aus den in diesen Studien gewonnenen Informationen werden neuartige Therapieansätze gegen Virusinfektionen entwickelt.

Ein zentraler Aspekt ist dabei die Identifikation und Charakterisierung von Resistenzen gegen virale Erkrankungen. Für diese

Entwicklungen wurde eine Projektfinanzierung der Fraunhofer-Zukunftsstiftung gewonnen.

Ziel für 2012 ist es, Kooperationspartner aus Wissenschaft und Industrie für die Entwicklung neuartiger Therapieformen für virale Infektionskrankheiten zu gewinnen. Dabei werden neben langfristigen Kooperationen auch kurz- und mittelfristige Partnerschaften angestrebt, um neben der Entwicklung neuer Therapieansätze auch eine verbesserte Diagnostik sowie Untersuchungen zur Prädisposition für die unterschiedlichsten Viruserkrankungen zu entwickeln.

Ansprechpartner / Contact

Dr. Sabine Breun

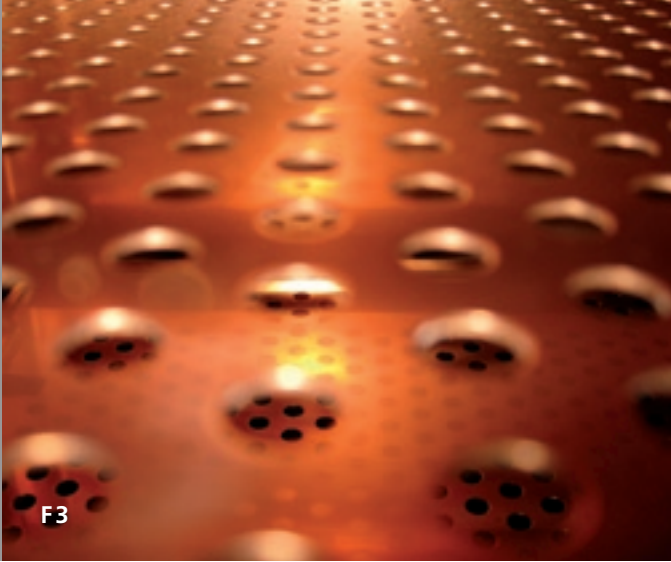
Tel: +49 241 6085 - 13430

sabine.breun@ime.fraunhofer.de

Dr. Jörg Baumann

Tel: +49 241 6085 - 13440

joerg.baumann@ime.fraunhofer.de



THE NEW BIOLOGICAL OPERATING SYSTEMS PROJECT GROUP

The Biological Operating Systems Project Group (B-OS) led by Dr. Sabine Breun and Dr. Jörg Baumann was established at the Fraunhofer IME in Aachen in August 2011. The new project group investigates the complex interactions between viral pathogens and their hosts at different cellular levels – from the plasma membrane to the nucleus.

Molecular biology, cell biology, virology, immunology and biochemistry are being combined to investigate the viral infection and replication cycle in all its complexity. This is reflected in the name of the project group: Biological Operating Systems refers to the diverse levels of cellular mechanisms that are systematically interconnected with appropriate method platforms (hence the term operating systems).

New targets for the development of antiviral intervention strategies

Viruses are obligatory intracellular parasitic entities. As such, they are fully dependent on the host metabolism and must subvert all the necessary cellular functions according to their needs. Viruses therefore reprogram the host cell, modifying endogenous metabolic pathways to produce progeny virus particles that can infect new target cells, thereby completing the cycle. This dependence on the host cell allows the virus infection and replication cycle to be targeted for disruption on several levels. The insights gained in these studies will be used to develop novel antiviral intervention strategies.

The identification and characterization of pathogenesis and resistance mechanisms will play a central role in these studies, and to that end project funding has been secured from the Fraunhofer Zukunftsstiftung.

In 2012, we will focus on our cooperations with partners from science and industry to develop novel therapies against viral diseases. This will involve short, medium and long-term collaboration agreements that will enable the development of novel therapies as well as improved diagnostic tools and assays that reveal predispositions for specific viral diseases.

Figure 1: Dr. Sabine Breun.

Figure 2: Dr. Jörg Baumann.

Figure 3: Copper interior of a tissue culture incubator, close-up view.



F1

AUSZEICHNUNG FÜR IME-WISSENSCHAFTLER

»Medizin aus Pflanzen« – da kommen einem Kräutertees oder Baldrian-Tropfen in den Sinn. Mit dem, was die Forscher am IME in Aachen betreiben, hat das allerdings nichts zu tun. Sie produzieren mit Pflanzen pharmazeutisch nutzbare Proteine, die sich nicht chemisch herstellen lassen wie viele andere Medikamente.

Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel, etwa rekombinantes Insulin oder therapeutische Antikörper zur Krebsbekämpfung, sind aus der medizinischen Praxis nicht mehr wegzudenken. Pflanzen eignen sich besonders gut, komplexe Wirkstoffe zu produzieren, denn in Pflanzen lassen sich diese Substanzen preiswert und im großen Maßstab herstellen. Gegenüber der Produktion in tierischen Zellen haben Pflanzen den Vorteil, dass sie schnell wachsen, einfach zu pflegen sind und gut gegen schädliche Einflüsse geschützt werden können.

Exakt kontrollierte Pflanzenzucht

Tabak war die Pflanze der Wahl. Den Grund erklärt Dr. Jürgen Drossard: „Tabak ist seit langem eine interessante Pflanze für die Molekularbiologen. Sie lässt sich einfach transformieren, also mit einem fremden Gen versehen. Zudem entsteht schnell viel Biomasse und damit auch eine höhere Menge an den gewünschten Proteinen.“ Die Wirkstoffe müssen absolut sicher sein. Deswegen sind die Anforderungen sowohl an die Pflanzenaufzucht als auch die Verfahren und Geräte zur Aufbereitung außerordentlich hoch. Für beides bestanden die Aachener Forscher die strengen Prüfungen der Aufsichts- und Genehmigungsbehörden. „Die Tabakpflanzen werden vor allen äußeren Einflüssen geschützt und unter genau kontrollierten Bedingungen aufgezogen. Wir lassen sie praktisch auf sterilen Substraten wachsen. Und düngen kommt natürlich überhaupt nicht in Frage“, sagt Dr. Thomas Rademacher. Mit der Aufzucht der Pflanzen war aber erst ein Teil des Problems gelöst. Denn wie bekommt man möglichst viel Protein aus den geernteten Blättern? Die geeigneten Geräte dafür

entwickelte das Team selbst, denn bestehende Verfahren etwa aus der Lebensmitteltechnologie arbeiten in einem ganz anderen Maßstab. Das komplette Aufschlussverfahren läuft nun in einem geschlossenen Kreislauf.

Biopharmazeutika für klinische Studien

Dr. Jürgen Drossard, Dr. Thomas Rademacher und Prof. Dr. Stefan Schillberg vom IME gelang es zusammen mit Prof. Dr. Wiltrud Treffenfeldt von Dow AgroSciences und Dr. Uwe Gottschalk von der Sartorius Stedim Biotech S.A., pharmazeutische Wirkstoffe in transgenen Pflanzen und Pflanzensuspensionszellen herzustellen – wirtschaftlich und sicher. Für ihre Leistung werden sie mit dem Fraunhofer-Preis „Technik für den Menschen“ ausgezeichnet. „Wir wollten zeigen, dass es machbar ist, Biopharmazeutika herzustellen, die für klinische Studien geeignet sind“, sagt Prof. Stefan Schillberg vom IME. Und genau hier steht das Team jetzt mit seiner Entwicklung. Die produzierten Proteine werden zurzeit mit dem Ziel geprüft, sie in weiteren klinischen Studien einzusetzen. Mit den Antikörpern ließe sich beispielsweise ein Vaginalgel herstellen, mit dem sich Frauen vor einer HIV-Infektion schützen können. Derzeit arbeiten die Forscher in einem neuen Projekt daran, einen Malaria-Impfstoff in Pflanzen zu produzieren.

Ansprechpartner / Contact

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



F2

AWARD FOR IME SCIENTISTS

To many people, the phrase ‘medicines from plants’ will evoke images of herbal teas and aspirin, but Fraunhofer IME researchers in Aachen have succeeded in achieving something extraordinary: ‘medicines from plants’ in their case means the production, in tobacco plants, of a human antibody that can prevent the transmission of HIV.

Antibodies belong to a class of medicines known as biopharmaceuticals, which also includes substances like insulin and growth hormone. These are complex proteins so they cannot be produced by chemical synthesis like conventional pharmaceuticals and must be produced in cells.

Biopharmaceuticals have become indispensable in many areas of medicine, particularly for the treatment of cancer and immune disorders. Plants are particularly suitable for the production of biopharmaceuticals because they are inexpensive to grow on a large scale. They also grow more quickly than animal cells (the conventional industry production system) and are easier to maintain and protect from damaging influences in the environment.

Precisely controlled cultivation

Dr. Jürgen Drossard, head of quality control at the Fraunhofer IME, explains why tobacco was chosen as the production system: “Tobacco has always been a favorite model plant for molecular biologists because it is easy to insert new genes that produce biopharmaceutical proteins, and the plants grow quickly and produce lots of biomass, therefore making large amounts of the protein.” The active substances must be absolutely safe, which means high standards are applied both during plant cultivation and the downstream extraction processes. The Aachen researchers passed stringent tests set by the regulatory authorities for both steps. Dr. Thomas Rademacher, who plays a leading role in the research, provides more details: “The tobacco plants are protected from all external influences and are grown under controlled conditions using defined and

sterile substrates – manure fertilizers are absolutely out of the question, of course!”

Another key challenge was to get as much of the antibody out of the harvested leaves as possible. For this, the Fraunhofer team had to develop a novel extraction process using custom designed equipment, because equivalent processes in the food industry work on an entirely different scale. The complete process now takes place in a closed loop.

Biopharmaceuticals for clinical studies

Dr. Jürgen Drossard, Dr. Thomas Rademacher and Prof. Dr. Stefan Schillberg from the IME, in cooperation with Prof. Dr. Wiltrud Trefffeldt from Dow AgroSciences and Dr. Uwe Gottschalk from Sartorius-Stedim Biotech S.A. succeeded in producing active substances – in transgenic plants and plant suspension cells – economically and safely. They are being honored for their achievements with the Fraunhofer Prize for “Human-Centered Technology”.

“We wanted to show that it can be done, that biopharmaceuticals suitable for clinical studies can be produced in plants,” says Prof. Stefan Schillberg. And this is exactly what the team has achieved. Proteins produced in this manner have already been tested in clinical studies, e. g. HIV-neutralizing antibodies that could be used to manufacture a vaginal gel to protect women from HIV infection. In a new project, the researchers are now working to produce a malaria vaccine in plants.

Figure 1 (from left to right): The three award winners (Prof. Dr. S. Schillberg, Dr. T. Rademacher, Dr. J. Drossard) as well as Prof. Dr. R. Fischer (IME), Prof. Dr. W. Trefffeldt (Dow AgroSciences) and Dr. U. Gottschalk (Sartorius-Stedim Biotech).

Figure 2: The three award winners in discussion.



F1

1. WORKSHOP MODERNES FOOD CHAIN MANAGEMENT

Am 8. Februar 2011 trafen sich zahlreiche Vertreter von Herstellern aus der Lebensmittelindustrie, Verbänden und der Wissenschaft im Fraunhofer-Forum, der Repräsentanz der Fraunhofer-Gesellschaft in Berlin, zu Vorträgen und intensiven Diskussionen über aktuelle Themen und Entwicklungen im Food Chain Management. Heute kommen die Lebensmittel nicht mehr nur vom Bauern nebenan sondern von Erzeugern aus Ländern rund um den Globus. Die zunehmend komplexen Warenströme auf der einen und die gestiegenen Anforderungen an Frische und Qualität von Obst, Gemüse und deren Verarbeitungsprodukten auf der anderen Seite stellen Erzeuger, Verarbeiter, Lieferanten vor neue Herausforderungen. Ängste vor Kontaminationen der Lebensmittel verstärken die Forderungen nach schärferen Kontrollen und höherer Transparenz in der Transportkette.

Gemeinsam mit Vertretern von Unternehmen und Verbänden sollte gezeigt werden, was die Forschung der Fraunhofer-Gesellschaft hierzu leisten kann. Die Fraunhofer-Allianz Food Chain Management stellte Lösungsansätze und Forschungsergebnisse vor, die sich für praktische Anwendungen eignen können. Darüber hinaus wurden auch schon Wege zur Umsetzung der Forschungsergebnisse in die Praxis aufgezeigt. Im Plenum wurde darüber diskutiert

- wie aktuelle Probleme praxisorientiert gelöst werden,
- welche bewährten Verfahren in naher Zukunft durch weitere Technologien ergänzt werden,
- wie das Zusammenspiel dieser Technologien die Food Chain verändert,
- welche neuartigen Anwendungen in Zukunft Einsatz in der Lebensmittelbranche finden können.

Besonders wichtig waren dabei für die weitere Arbeit der Allianz Food Chain Management die Erfahrungen, Einschätzungen und Anregungen aus den Unternehmen.

FORTBILDUNGSVERANSTALTUNGEN FÜR BEHÖRDEN UND WIRTSCHAFT

Der Bereich Angewandte Oekologie des Fraunhofer IME hat auch 2011 wieder zu verschiedenen Themen der Risikobewertung von Chemikalien Schulungsveranstaltungen für Mitarbeiter deutscher und europäischer Behörden durchgeführt. Ziel solcher Veranstaltungen ist zum einen, Behördenvertretern einen Einblick in die Praxis der Studiendurchführung zu geben, so dass Prüfverfahren mit ihren Schwierigkeiten besser verstanden und Studienberichte besser bewertet werden können. Zum anderen erhält das IME so direkte Rückkopplung von den Behördenmitarbeitern zu möglichen kritischen Punkten in Studiendesigns und Berichten bezüglich der Adressierung bewertungsrelevanter Fragen.

Am Umweltbundesamt in Dessau wurden beispielsweise Fortbildungsveranstaltungen zu Testverfahren für den Bereich Exposition und Abbau von Substanzen sowie zur Bioakkumulation durchgeführt. Sechs Mitarbeiter der Europäischen Chemikalienbehörde ECHA mit Sitz in Helsinki verbrachten eine Woche am Institut in Schmallenberg, um sich einen Einblick in die Praxis von ökotoxikologischen Tests mit Wasserorganismen, so wie sie unter der Chemikaliengesetzgebung REACH verlangt werden, zu verschaffen. Weiterhin wurden regulationsrelevante Fortbildungen für Consultants und Firmen zu den Themen Expositionsmodellierung und Mechanistische Effektmmodellierung durchgeführt.

Die Nachfrage zeigt die Bedeutung des Instituts als wissenschaftlicher Vermittler zwischen Behörden und Industrie in Fragen der Stoffregulation.



FIRST WORKSHOP ON MODERN FOOD CHAIN MANAGEMENT

On 8 February 2011, representatives from the food industry and food associations met with academic experts at the Fraunhofer Forum (which represents the Fraunhofer-Gesellschaft in Berlin) to present lectures and discuss current topics in food chain management.

In the past, food was grown and consumed locally, but today our food is not sourced only from the farm next door, but from producers around the world. The increasingly complex flow of goods combined with consumer demand for fresh, high-quality fruits, vegetables and processed foods, provides an enormous challenge for food producers, processors and retailers. Complete transparency throughout the transport chain is also necessary to prevent the fear of food contamination dominating public perception.

The Fraunhofer Food Chain Management Alliance therefore collaborates with the food industry, food associations and consumer representatives to maintain direct contact with stakeholders throughout the production and supply chain. Discussions in the forum included:

- Practical solutions to current problems
- The use of novel technologies to augment traditional methods
- The impact of new technologies in the food production and supply chain
- The choice of novel technologies to apply in the food industry in the near future.

There were also demonstrations to show how the results of recent research projects can be applied in the food industry in practice, with interesting contributions from many of the industry representatives.

TRAINING COURSES FOR AGENCIES AND INDUSTRY

As in previous years, the Fraunhofer IME Applied Ecology Division offered training courses for the employees of German and European regulatory bodies, covering the environmental risk assessment of chemicals. The courses aimed to provide enrollees with a better understanding of different test procedures, how tests are carried out, specific challenges associated with each method, and information necessary for the detailed assessment of study reports. In return, the Fraunhofer IME received direct feedback from the regulatory authorities on potential critical aspects of study designs and reports when addressing assessment problems.

As examples, training courses focusing on "the exposure and degradation of chemical substances", and on "bioaccumulation" were held at the German Federal Environment Agency in Dessau. Six employees from the European Chemicals Agency (ECHA) in Helsinki stayed in Schmallenberg for one week to gain insight into aquatic ecotoxicology testing as required under REACH legislation. Training courses were also offered to consultants and representatives from the chemical industry focusing on "exposure modeling" and "mechanistic effect modeling".

The need for these training courses reflects Fraunhofer IME's important role as a scientific mediator between industry and the regulatory authorities when considering the legislation governing substance regulation.

Figure 1: Workshop Food Chain Management, Fraunhofer-Forum Berlin.

Figure 2: Training course on aquatic ecotoxicology testing - participants from ECHA and Fraunhofer IME.



**NETZWERKE UND
KOOPERATIONEN
IN WISSENSCHAFT
UND INDUSTRIE**

**NETWORKS AND
COOPERATIONS
IN SCIENCE
AND INDUSTRY**



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 mehr als 80 Forschungseinrichtungen, davon 60 Institute. Mehr als 20 000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, überwiegend mit natur- oder ingenieurwissenschaftlicher Ausbildung, bearbeiten das jährliche Forschungsvolumen von 1,8 Milliarden €. Davon fallen 1,5 Milliarden € auf den Leistungsbereich Vertragsforschung. Über 70 % dieses Leistungsbereichs erwirtschaftet die Fraunhofer-Gesellschaft mit Aufträgen aus der Industrie und mit öffentlich finanzierten Forschungsprojekten. Knapp ein Drittel wird von Bund und Ländern als Grundfinanzierung beigesteuert, damit die Institute Problemlösungen bearbeiten können, die erst in fünf oder zehn Jahren für Wirtschaft und Gesellschaft aktuell werden.

Internationale Niederlassungen in Europa, USA, Südamerika, Asien und im Nahen Osten sorgen für Kontakt zu den wichtigsten gegenwärtigen und zukünftigen Wissenschafts- und Wirtschaftsräumen.

Mit ihrer klaren Ausrichtung auf die angewandte Forschung und ihrer Fokussierung auf zukunftsrelevante Schlüsseltechnologien spielt die Fraunhofer-Gesellschaft eine zentrale Rolle im Innovationsprozess Deutschlands und Europas. Die Wirkung der angewandten Forschung geht über den direkten Nutzen für die Kunden hinaus: Mit ihrer Forschungs- und Entwicklungsarbeit tragen die Fraunhofer-Institute zur Wettbewerbsfähigkeit der Region, Deutschlands und Europas bei. Sie fördern Innovationen, stärken die technologische Leistungsfähigkeit, verbessern die Sicherheit und 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 an Fraunhofer-Instituten wegen der praxisnahen Ausbildung und Erfahrung hervorragende Einstiegs- und Entwicklungschancen in Unternehmen.

Die Verbünde der Fraunhofer-Gesellschaft

Die Institute der Fraunhofer-Gesellschaft kooperieren in Verbänden oder bündeln je nach Anforderung unterschiedliche Kompetenzen in flexiblen Strukturen. Fachlich verwandte Institute organisieren sich in derzeit sieben Forschungsverbänden und treten gemeinsam am FuE-Markt auf. Sie wirken in der Unternehmenspolitik sowie bei der Umsetzung des Funktions- und Finanzierungsmodells der Fraunhofer-Gesellschaft mit.

Forschungsverbände gibt es zu den Themen:

- Informations- und Kommunikationstechnologie
- Life Sciences
- Light and Surfaces
- Mikroelektronik
- Produktion
- Verteidigungs- und Sicherheitsforschung
- Werkstoffe, Bauteile - MATERIALS

Fraunhofer-Allianzen

Institute oder Abteilungen von Instituten mit unterschiedlichen Kompetenzen kooperieren in Fraunhofer-Allianzen, um ein Geschäftsfeld gemeinsam zu bearbeiten und zu vermarkten. Die Fraunhofer-Allianzen erleichtern den Kundenzugang zu Ergebnissen und Diensten der Fraunhofer-Gesellschaft. Mehr Informationen:

www.fraunhofer.de/institute/allianzen/index.jsp



FRAUNHOFER

The Fraunhofer-Gesellschaft is a recognized non-profit organization which takes its name from Joseph von Fraunhofer (1787-1826), the illustrious Munich researcher, inventor and entrepreneur. All Fraunhofer-Gesellschaft research activities lead towards practical applications. The organization was founded in 1949, and undertakes applied research that drives economic development and serves the wider benefit of society. Fraunhofer's services are solicited by customers and contractual partners in industry, the service sector and public administration.

The Fraunhofer-Gesellschaft currently maintains more than 80 research units in Germany, including 60 Fraunhofer Institutes. There are more than 20,000 staff, most of whom are qualified scientists and engineers, and they work with an annual research budget of €1.8 billion, €1.5 billion of which is generated through contract research. More than 70% of Fraunhofer's contract research revenue is derived from contracts with industry and publicly-financed research projects. The remaining 30% is contributed by the German federal and Länder governments in the form of base funding, enabling the institutes to develop solutions to problems that will not become acutely relevant to industry and society for the next 5 – 10 years. Affiliated international research centers and representative offices in Europe, USA, South America, Asia and in the Middle East provide contacts with the most important regions for present and future scientific progress and economic development.

With its clearly defined mission in application-oriented research, and its focus on key technologies that will become more relevant in the future, the Fraunhofer-Gesellschaft plays a prominent role in the German and European innovation process. Applied research has a knock-on effect that extends beyond the direct benefits perceived by the customer. Through their research and development work, the Fraunhofer Institutes help to reinforce the competitive strength of the

economy in their local region, and throughout Germany and Europe. They do so by promoting innovation, strengthening industry's technological base, improving the safety and acceptance of new technologies, and helping to train an urgently needed future generation of scientists and engineers. As an employer, the Fraunhofer-Gesellschaft offers its staff the opportunity to develop the professional and personal skills that will allow them to take up positions of responsibility within their institute, at universities, in industry and in society. Students who choose to work on Fraunhofer projects have excellent academic and industry career prospects by virtue of the practical training and experience they can acquire.

Fraunhofer Groups

Institutes working in related subject areas cooperate in research groups in order to promote collaboration in related disciplines and offer customers a unique source of coordinated joint services. The seven groups are the Fraunhofer Groups for

- Information and Communication Technology
- Life Sciences
- Light and Surfaces
- Microelectronics
- Production
- Defense and Security
- Materials and Components

Fraunhofer Alliances

The Fraunhofer alliances facilitate customer access to the services and research capability of the Fraunhofer-Gesellschaft. Institutes or institute departments with complementary competencies cooperate in alliances. They provide expert advice on complex issues and coordinate the development of appropriate solutions.

For further details see:

www.fraunhofer.de/EN/institutes/alliances/index.jsp



FRAUNHOFER-VERBUND LIFE SCIENCES

Der Fraunhofer-Verbund Life Sciences ist ein kompetenter Ansprechpartner in allen Bereichen der Life Sciences. Für diesen Verbund stehen sechs Fraunhofer-Institute, jedes einzelne mit eigenen Kernkompetenzen in den Lebenswissenschaften. Jedes der beteiligten Fraunhofer-Institute betreibt Forschungs- und Entwicklungsarbeit auf höchstem Niveau. Die Institute des Verbunds sind die Fraunhofer-Institute für:

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

Über den fachübergreifenden Dialog und die vom Verbund koordinierte interne Kooperation zwischen den Instituten entsteht ein einmaliger Pool an Know-how, Methoden und apparativer Ausstattung. Darüber hinaus ermöglicht die Organisationsform als Verbund den Kunden aus der Großindustrie und aus Kleinen und Mittleren Unternehmen einen komfortablen, zentralen Zugang über die Geschäftsführung. Über seine internationalen Vertretungen in der MENA-Region, China und Japan, sowie über das Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology (CMB) in den USA und das Center for Systems Biotechnology in Chile hat der Verbund auch ausgezeichnete internationale Kontakte.

Geschäftsfelder des Verbunds Life Sciences

- **Medizinische Translationsforschung und Biomedizintechnik:** Herausforderung innovative Diagnostik und personalisierte Therapie
- **Regenerative Medizin:** Herausforderung qualifiziertes Biobanking und kontrollierte Selbstheilung
- **Gesunde Lebensmittel:** Herausforderung hohe Verbraucherakzeptanz und Krankheitsprävention

- **Das neue Potenzial für die Biotechnologie:**

Herausforderung Lernen von der Natur für die industrielle Nutzung

- **Sicherheit bei Prozessen, Chemikalien und Pflanzenschutzmitteln:** Herausforderung Umwelt- und Verbraucherschutz.

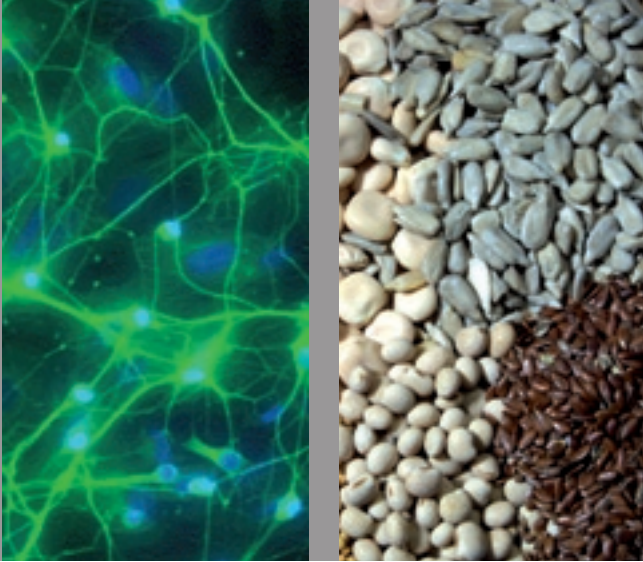
Im Kundenauftrag entstehen beim Fraunhofer-Verbund Life Sciences viel beachtete Forschungsbeiträge zu Ursachen, Diagnose und Heilung von Krankheiten sowie deren Prävention. Anwendungsnahe, ganzheitliche Forschung zu Wert erhaltenden Herstellungs- und Auslieferungsverfahren unserer Nahrungsmittel unterstützt individuelles präventives Verhalten. Auch Umwelteinflüsse beeinflussen Gesundheit und Wohlbefinden maßgeblich. Aus verschiedensten Perspektiven tragen die Forscher des Verbunds zu genaueren Kenntnissen ökologischer Zusammenhänge bei, die sowohl in die Umsetzung modernster, Ressourcen schonender Verfahren einfließen als auch zu Methoden zu ihrer Kontrolle und neuen Normierungen führen.

„Forschung für die menschliche Gesundheit und die Umwelt“ ist das gemeinsame Motto des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences. Es verbindet die Mitarbeiter aller Institute und ist ihnen Verpflichtung und Ansporn zugleich.

Im „Wissenschaftsjahr 2011: Forschung für unsere Gesundheit“ präsentierte der Fraunhofer-Verbund Life Sciences seine Kompetenzen im Bereich der Gesundheitsforschung auf verschiedenen Veranstaltungen und veröffentlichte eine Reihe besonderer Publikationen.

Der Fraunhofer-Verbund Life Sciences ist einer von sieben Fachverbänden der Fraunhofer-Gesellschaft, der größten Forschungseinrichtung für angewandte Forschung in Europa.

www.lifesciences.fraunhofer.de



THE FRAUNHOFER GROUP FOR LIFE SCIENCES

The Fraunhofer Group for Life Sciences (VLS) is a partner in all areas of the life sciences, and is represented by six Fraunhofer Institutes, each with its own core competencies in the life sciences:

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

Each of these institutes carries out research and development at the highest level, combining their unique know-how, methodology and equipment through interdisciplinary dialogue and internal cooperation coordinated by the alliance. The organization as a group provides major industrial clients and small and intermediate businesses with comfortable, central access through its management. The group has access to the global players in the life sciences through its international representatives in the MENA-region, China and Japan, as well as through the Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology (CMB) in the US and the Center for Systems Biotechnology in Chile.

Business areas of the Group for Life Sciences

- **Medical Translational Research and Biomedical Technology:** The Challenge of Innovative Diagnostics and Personalized Therapy
- **Regenerative Medicine:** The Challenge of Controlled Self-Healing and Qualified Biobanking
- **Healthy Foods:** The Challenge of Disease Prevention and High Consumer Acceptance
- **The Potential of New Biotechnology:** The Challenge to Learn from Nature for Industrial Exploitation
- **Process, Chemical and Herbicide Safety:** The Challenge of Environmental and Consumer Protection

On behalf of its clients, the Fraunhofer VLS carries out excellent research into the causes, prevention, diagnosis and treatment of diseases, and into the preservation of quality during the production, processing and transport of food. The environment influences our health and well-being, and Fraunhofer scientists are therefore dedicated to studying the environment and its impact on health, the conservation of resources and the development and control of environmentally-beneficial products.

The Fraunhofer VLS motto "Research for human health and the environment" was strongly reflected in the year 2011, named as the "Year of Science 2011: Research for our Health". This unites the employees of each institute and is the basis of their commitment and motivation. In 2011, the Fraunhofer VLS organized health-related presentations at numerous meetings to promote its research activities. The Fraunhofer VLS is one of seven professional groups in the Fraunhofer-Gesellschaft, which is the largest applied research organization in Europe.

www.lifesciences.fraunhofer.de



FRAUNHOFER-ALLIANZ FOOD CHAIN MANAGEMENT

Die Gewährleistung sicherer und qualitativ hochwertiger Lebensmittel steht immer stärker im Fokus des Verbrauchers und stellt für Unternehmen der Lebensmittelbranche die existenzielle Frage im Wettbewerb dar. Das Food Chain Management (FCM) betrachtet die Kette der Lebensmittelherstellung – von der Urproduktion über die Verarbeitung und Handel bis hin zum Verbraucher – als einen ganzheitlichen Prozess. Wesentliche Aspekte des Food Chain Managements sind:

- Lebensmittelsicherheit
- Lebensmittelqualität
- Rückverfolgbarkeit von Lebensmitteln vom Produzenten über die Verarbeiter bis zum Verkäufer.

Die in 2008 gegründete Fraunhofer-Allianz »Food Chain Management« verfolgt das Ziel, die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse durch gemeinsame Projektarbeit in neue Produkte und Problemlösungen auf diesem Gebiet einfließen zu lassen. Dafür werden die Kompetenzen von insgesamt neun Fraunhofer-Instituten im Rahmen der Plattform Food Chain Management der Fraunhofer-Gesellschaft zusammengefasst. Von großer Bedeutung sind dabei neue Ansätze in der Lebensmittelsicherheit, Mikroelektronik und Logistik, die einfach in die gesamte Lebensmittelkette integriert werden können und möglichst hohe Wertschöpfung bei geringen Kosten aufweisen. Die enge Verknüpfung dieser Disziplinen lässt neue Kompetenzen und Forschungsansätze, sowohl auf technologischer als auch auf anwenderorientierter Basis, entstehen. Dieser synergetische Ansatz zur Verbesserung der Lebensmittelsicherheit ist bisher einzigartig.

Darüber hinaus sieht sich die Fraunhofer-Allianz »Food Chain Management« als fachkundigen Ansprechpartner und Problemlöser sowohl für industrielle Partner und KMU als auch für institutionelle Fördermittelgeber auf nationaler, europäischer und globaler Ebene.

Beispielprojekte der Fraunhofer-Allianz FCM

Lebensmittelchemie

- Low-Cost-Gaschromatographie mittels Sensorarray für Lebensmittelschnelltests
- Bestimmung von Perfluorierten Tensiden (PFT) in Lebensmitteln

Verpackungstechnik

- Sauerstoffzehrende Verpackungen

Logistik

- Optimierung eines Distributionsnetzes für Tiefkühlprodukte
- ISOLDE: Innerstädtischer Service mit optimierten logistischen Dienstleistungen für den Einzelhandel

Mikrosystemtechnik

- MeatRFID: AutoID-Einsatz zur Rückverfolgbarkeit in der Wertschöpfungskette Fleisch
- Sensorik und Displays auf flexiblen Substraten

Radio Frequency Identification (RFID)

- Prozesstransparenz und -optimierung: RFID-basierte Sensorik für die Steuerung der Supply Chain; Verfolgung bei Lagerung und Transport; RFID mit Mehrwertfunktion (Data on tag); ECR (Efficient Consumer Response)

Optische Analyseverfahren

- Röntgenscanner für Lebensmittel
- Biochiptechnologie und Lab-On-Chip
- Mikrosystemtechnik und elektrische Biochip-Technologie: Herstellung und Beschichtung von biochemischen Sensoren, Nachweis mittels Biochiptechnologie für z. B. Proteine, Mikroorganismen, Haptene
- Plattform zur automatisierten Detektion, Chip-Plattform für kontinuierlich messende „Enzymsensoren“ (z. B. für Glukose, Laktat)

Dienstleistungen

- Beratung, Studien und Recherchen
- Workshops, Tagungen und Kongresse
- Produktentwicklung bis zur Serienreife

Agricultural supply dealers

Production

Food manufacturing and processing

Logistics in food chain management

Grocers and gastronomy

Consumer

THE FRAUNHOFER FOOD CHAIN MANAGEMENT ALLIANCE

Consumers are more interested in safe, high-quality food than ever before, making this a key issue for competing food companies. Food Chain Management (FCM) offers the best approach to ensure food quality and traceability, since it focuses on the entire food manufacturing chain as an integral process – starting from primary production, and including processing, trade, and the consumers. The aim is to analyze and optimize these stages in order to supply consumers with the best quality food as efficiently and reliably as possible.

Important aspects of Food Chain Management include:

- Food and feed safety
- Food quality
- Traceability of food from the producer to the retail store.

The Fraunhofer Food Chain Management Alliance which was founded in 2008 helps introduce the latest scientific know-how into new products and processes by commissioning collaborative projects with industry. The new platform merges the expertise from nine Fraunhofer institutes to develop new approaches in food safety, microelectronics and logistics, which can be integrated into the food chain to provide added value at a low cost. Our unique interdisciplinary approach brings new expertise and research methodology to the food industry, helping to advance the technology and provide skills to the people using it. In addition, the Fraunhofer Food Chain Management Alliance acts as a focal point to help industrial partners, small and medium enterprises (SMEs) and institutional funding organizations on a national, European and global level to address current challenges in the food production and processing sectors.

Example projects carried out by the Fraunhofer FCM Alliance

Food Chemistry

- Low cost gas chromatography using a sensor array for food screening tests
- Analysis of perfluorinated tensides in food

Packaging Technology

- Food packaging with active functions

Logistics

- Optimizing distribution systems for frozen food
- Innovative delivery of services for the last mile

Microsystem Technology

- AutoID, an application for traceability in the meat food chain
- Sensors and displays of flexible substrates

Radio Frequency Identification (RFID)

- Transparency and optimization of processes; RFID-based sensors for monitoring storage and transport in the supply chain; RFID with additional functions (Data-on-Tag); ECR

Optical Analysis

- X-ray Scanner for food

Biochip Technology and Lab-On-Chip

- Microsystems technology and electrical biochip technology: Manufacturing and coating of biochemical sensors, detection of haptens, proteins and microorganisms using biochip technology
- Platform for automatic detection. Chip platform for continuously measuring "enzyme sensors" (e. g. glucose, lactate)

Consulting Services

- Consulting, studies and market research
- Workshops, conferences and conventions
- Product development through to the start of production

Spokesman for the Alliance FCM / Sprecher Allianz FCM

Dr. Mark Bücking, Fraunhofer IME

Tel: +49 2972 302-304

mark.buecking@ime.fraunhofer.de

www.fcm.fraunhofer.de

FRAUNHOFER-NETZWERK „NACHHALTIGKEIT“

FRAUNHOFER SUSTAINABILITY NETWORK

Vorstandsprojekt TP3: Forschung für die Nachhaltigkeit

Im Rahmen des Forschungsprojekts „Strategie zur Umsetzung des Leitbilds Nachhaltige Entwicklung in der Fraunhofer-Gesellschaft“ bearbeiten 16 Fraunhofer-Institute gemeinsam drei Teilprojekte: „Leitbild und Strategie“, „Nachhaltige Forschung und Geschäftsprozesse“ und „Forschung für die Nachhaltigkeit“. Das dritte Teilprojekt unter Beteiligung des IME erarbeitete zunächst Nachhaltigkeitsthemen, die zukünftig mit Fraunhofer-Kompetenz besetzt werden sollten, um die Fraunhofer-Gesellschaft strategisch weiter zu entwickeln und das Angebotsportfolio im Themenfeld Nachhaltigkeit abzurufen. Die Auswertung verschiedener Foresight-Studien, der Patentdynamik, von Studien aus Entwicklungsländern und des Rankings durch die Experten der teilnehmenden Institute erbrachte die folgenden Themen, die Priorität genießen sollten: Erneuerbare Energien, Energieeffizienz, Fahrzeugtechnik und Antriebe, Ressourcen, Wasser, Landwirtschaft. Während Fraunhofer bei den ersten drei Themen bereits eine führende Rolle spielt, ist dies bei den letzten drei Themen noch bei weitem nicht der Fall. Das IME war bei der Ausarbeitung des Themas „Ressourcen“ beteiligt und hatte für das Thema „Landwirtschaft“ die Leitung.

Nachhaltige Landwirtschaft als Fraunhofer-Thema

Die Ernährung der wachsenden Weltbevölkerung ist das drängende Zukunftsthema. Durch die weltweite Limitierung landwirtschaftlich nutzbarer Flächen gewinnt neben der Sicherstellung des Zugangs zu und der Verteilung von Ressourcen ein globales Flächenmanagement, das Nutzungskonflikte austarieren muss, voraussichtlich an Bedeutung. Während die Vorgänge zur Lebensmittelgewinnung nach der Ernte bereits von der Fraunhofer-Allianz Food Chain Management (FCM) bearbeitet werden, beschäftigen sich bisher nur sehr wenige Fraunhofer-Institute mit Fragen der landwirtschaftlichen Produktion (IME: risikoarmer Pflanzenschutz). Zur Verbreiterung der landwirtschaftlichen Forschung von Fraunhofer wurden folgende zukunftsträchtige Entwicklungslinien identifiziert:

Der Entwicklungspfad „Schadstoffaufnahme in die Nahrungskette“ wird bereits durch Fraunhofer IME und IVV in Teilbereichen wie Pflanzenschutzmittel und Standarduntersuchungen zur Lebensmittelqualität bearbeitet. Daneben müssen aber standardisierbare Verfahren für andere potenzielle Schadstoffe entwickelt werden, die über die Luft, Bewässerungswasser oder als Verunreinigung von Düngemitteln Ackerböden und Pflanzen belasten. Eine wirkungsbezogene Analytik mit Biotests ist für einen verlässlichen Verbraucherschutz hilfreich.

Der Entwicklungspfad „Optimierung von Nahrungspflanzen“ zielt auf die beschleunigte Weiterentwicklung des Saatguts in Richtung Standortanpassung und qualitativer wie quantitativer Ertragssteigerung ab. Die Anstrengungen sollten auf den Bereich weniger genutzter Nahrungspflanzen fokussiert werden. Hier sind maßgeschneiderte Anspruchsprofile für spezielle Bedingungen und Kombinationsnutzungen als Nahrungs- und Rohstoffpflanze vor allem für KMUs interessant. Gleichzeitig besteht besonderer Bedarf aus Sicht der Entwicklungs- und Schwellenländer, um eine große Sortenvielfalt einheimischer Pflanzen bei gleichzeitiger Modernisierung zu erhalten.

Der Entwicklungspfad „Nachhaltige Aquakultur“ setzt an dem immer größer werdenden Anteil von Zuchtfischen an der menschlichen Ernährung an und umfasst Konzepte zur Fischernährung, Fischgesundheit, Minimierung der Umweltbelastung und Sicherung der Produktqualität. Ein Fokus sollte auf der Auswahl geeigneter pflanzlicher Futtermittelkomponenten und deren Aufbereitung liegen. Dabei sollte keine Konkurrenz zur landwirtschaftlichen Nahrungsproduktion entstehen.

Landwirtschaftliche Potenzialanalysen erfassen alle für die landwirtschaftliche Produktion entscheidenden Bedingungen standortscharf. Durch geeignete Auswerteverfahren stellen sie ein Werkzeug dar, Landnutzungsformen zu priorisieren und lokale / regionale Wirtschaftsentwicklungen zu planen und zu begleiten. Sie stellen eine Querschnittstechnologie für die Entwicklung lokaler bis regionaler systemischer Problemlösungen dar. Wir werden deshalb die Zusammenarbeit mit dem Institut für Agrarökologie der RLP Agrosience in Neustadt intensivieren.



Principal project, part 3: Research for sustainability

The Fraunhofer principal project “Strategy for implementing sustainable development at Fraunhofer” involves 16 Fraunhofer institutes working on three project components: (1) Objective and strategy; (2) Sustainable research and business processes; and (3) Research for sustainability. Fraunhofer IME has contributed to the third component, addressing future sustainability issues that may fall within Fraunhofer’s competence. The aim was to support further Fraunhofer strategic development and to complete a sustainability portfolio. The evaluation of different foresight studies, patent dynamics, studies by developing countries, and rankings by experts from the participating institutes resulted in a list of priority issues: renewable energy, energy efficiency, propulsion methods for mobility, resources, water and agriculture. Fraunhofer already plays a leading role in the first three issues but not yet in the others. Fraunhofer IME participated in discussions focusing on the priority issue “resources” and was responsible for the priority issue “agriculture”.

Sustainable agriculture as a Fraunhofer priority issue

Feeding the human population in a sustainable manner is the most urgent future issue facing our species. We have a limited amount of potential agricultural land so the challenge of resource access and distribution can only be solved by a global land management strategy that can mediate and solve conflicts of use. Whereas post-harvest issues are already covered by the Fraunhofer Food Chain Management (FCM) Alliance, few Fraunhofer institutes focus on agricultural food and feed production (Fraunhofer IME: Risk of Plant Protection). To expand Fraunhofer agricultural research in the future, we identified the following potential development lines:

The uptake of toxic substances in the food chain is considered by Fraunhofer IVV in the context of standard measurements for food quality, whereas Fraunhofer IME focuses on pesticide risk assessment. However, standardized methods and approaches are required for other potentially toxic substances

entering the food chain via soil and plants by various routes (air, irrigation water or fertilizers). Biotests for effect-based non-target analytics in particular could increase the reliability of consumer protection.

Optimized crops will involve the development of enhanced crops that can grow on marginal land and produce qualitatively as well as quantitatively higher yields. Fraunhofer should work with SMEs, focusing on less common food and feed crops that fill precise niches, e. g. those benefiting from specific environmental conditions, and those with combined uses as food and resource crops. Developing countries should be encouraged to maintain their indigenous crop varieties by modernizing their agriculture.

Sustainable aquaculture is needed because of the increased use of farmed fish rather than netted fish for human food. This development line includes fish feeding concepts, fish health, the reduction of environmental loads, and product quality / consumer safety issues. The selection and processing of appropriate agricultural feed components without competing with food production should be a priority research area.

The analysis of agricultural potential will involve the generation of site-specific data sets including all parameters that influence agricultural production, using appropriate data generation and evaluation approaches. This will provide tools for the prioritization of site-specific land use types, allowing the planning and supervision of local up to regional economic development. The analysis of agricultural potential is a cutting-edge-technology for the development of agricultural solutions on a local to regional scale.

Fraunhofer IME will therefore intensify its cooperation with RLP Agrosience in Neustadt (Weinstraße), Germany.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Christoph Schäfers

Tel: +49 2972 302-270

christoph.schafers@ime.fraunhofer.de



Fraunhofer

PHOTOKATALYSE

FRAUNHOFER-ALLIANZ PHOTOKATALYSE

Das IME ist Mitglied der Fraunhofer-Allianz Photokatalyse, die von derzeit neun Fraunhofer-Instituten gebildet wird. Ziel der Allianz ist die Entwicklung neuer Material- und Schichtkonzepte für leistungsfähigere Photokatalysatoren sowie deren Applikation auf unterschiedlichsten Substraten wie Glas, Kunststoffen und Metallen.

Das IME unterstützt Firmen, die Nanotechnologie, insbesondere Photokatalysatoren, in ihren Produkten verwenden, beim Nachweis der Wirksamkeit ihrer Produkte, bei der Optimierung der Oberflächen (z. B. selbstreinigende Wirkung) oder beim Nachweis der Unbedenklichkeit für die Umwelt beim Einsatz freier Partikel.

Geschäftsfelder der Allianz

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

Mitglieder der Allianz Photokatalyse sind die Fraunhofer-Institute für

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

www.photokatalyse.fraunhofer.de

FRAUNHOFER-FORSCHUNG IN ZUKUNFTSFELDERN

Im Jahr 2011 führte das IME folgende Fraunhofer-geförderte Projekte durch, um Grundlagen für die Erweiterung des FuE-Angebotes zu schaffen:

- Alternative zu Quantum Dots: Modifizierte lumineszierende Calciumphosphat-Nanopartikel für biomedizinische Anwendungen
- BioParticles: Herstellung und Charakterisierung von biochemisch funktionalisierten Nanopartikeln
- BioSol: Nutzung der Biodiversität der Solanaceae; Kooperation MPG und Fraunhofer
- Food Chain Management
- LionTooth: Neue Inulin- und Kautschukqualitäten aus *Taraxacum kogsaghyz*
- LOCOCHROM: Low-Cost-Gaschromatographie mittels Sensorarrays für Lebensmittelschnelltests
- LOEWE (Landes-Offensive zur Entwicklung Wissenschaftlich-ökonomischer Exzellenz)-Schwerpunkt „Insektenbiotechnologie“
- LOEWE-Schwerpunkt „Anwendungsorientierte Arzneimittelforschung“
- Namadi: Hocheffiziente Nanopartikel-basierte Malaria-Diagnostik
- Skin Heal: Entwicklung und Evaluierung neuer Therapieformen für chronische Hauterkrankungen
- UNIFISH: Entwicklung eines universellen Hochdurchsatz-Screening-Systems mit Zebrafisch: Phänotypische und molekulare Reaktionen zum Screening auf Wirkstoffe und / oder Schadstoffe sowie zur Untersuchung von Umwelt- und Lebensmittelproben
- Vintage Class Nachwuchsgruppe: Designer Biomass
- Zellfreie Biosynthese: Basismodul für die zellfreie Bioproduktion „Die Industriezelle“
- ZellPharm: Produktion pharmazeutischer Proteine in tierischen Zellen – beschleunigte Entwicklung und gesteigerte Ausbeute durch einen integrativen systembiotechnologischen Ansatz




foto: w. buetow, pixelio

FRAUNHOFER PHOTOCATALYSIS ALLIANCE

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

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

Business areas

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

Members of the Photocatalysis Alliance are the Fraunhofer Institutes for

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

PARTICIPATION IN FRAUNHOFER RESEARCH PROJECTS IN FUTURE TECHNOLOGIES

- Alternative to Quantum Dots: Modified luminescent calcium phosphate nanoparticles for biomedical applications
- BioParticles: Production and characterization of biochemically functionalized nanoparticles
- BioSol: Utilization of the biodiversity of Solanaceae; cooperation between Max Planck and Fraunhofer
- CellPharm: Production of pharmaceutical proteins in animal cells – accelerated development and enhanced yield through an integrative system biotechnological approach
- Cell free biosynthesis: Basic modul for the cell free bioproduction “the industrial cell”
- Food Chain Management
- LionTooth: New qualities of inulin and natural rubber from *Taraxacum kogsaghyz*
- LOCOCHROM: Low Cost Gas Chromatography using sensor arrays for rapid test methods for food
- LOEWE Program Insect Biotechnology
- LOEWE Program Application-oriented pharmaceutical research
- Namadi: High-efficiency nanoparticle-based malaria diagnostics
- Skin Heal: Development and evaluation of new therapies for chronic skin diseases
- UNIFISH: Development of a universal high-throughput screening system with zebrafish: Phenotypic and systemic changes used to screen for active compounds, food additives, toxicants, pharmaceutical products and for food safety
- Vintage Class: Designer biomass research group for high growth potential within Fraunhofer

INTERNATIONALE AKTIVITÄTEN DES FRAUNHOFER IME

Das Fraunhofer IME führt einen regen wissenschaftlichen Austausch mit Hochschulen und anderen Forschungseinrichtungen. Ziel der Zusammenarbeit ist es, Trends und Entwicklungen frühzeitig zu erkennen und neue Forschungsansätze und Technologien zu entwickeln und umzusetzen.

EU-Projekte

- CoMoFarm: Contained Molecular Farming – Controlled contained systems for high yield and consistency. Contract No. FP7-KBBE-2008-3-1-05
- CREAM: Mechanistic Effect Models for Ecological Risk Assessment of Chemicals. Marie Curie Initial Training Network, 7th Framework Programme. Contract No. 238148. www.cream-itn.eu
- FoodMICROSystems: Microsystems and Smart Miniaturized Systems for Food Quality and Safety Control. Contract No. FP7-ICT-2011-7
- MARINA: Managing Risks of Nanoparticles. Contract No. 263215
- Nano 3T: Biofunctionalized Metal and Magnetic Nanoparticles for Targeted Tumor Therapy. Contract GA No. 214137
- Nanomaterialien ISPRAs: Scientific and technical support on nanomaterials: Nanomaterials processing to subsamples, quality control as well as storage, selection and distribution of subsamples. Ref. IHCP/2009/1/05/73/RC
- PERFOOD: Perfluorinated Organics in Our Diet. Contract No. FP7-KBBE-2008-2B
- PHARMA-PLANTA: Recombinant pharmaceuticals from plants for humans. Contract No. LSHB-CT-2003-503465

Zusammenarbeit mit der Industrie

Im Berichtsjahr bestanden Kooperationen mit mehr als 100 nationalen und internationalen Kunden aus der Industrie sowie mit mehreren internationalen Industrieverbänden, für die vertrauliche Projekte durchgeführt wurden.

Kooperation mit der RWTH Aachen

Mit der RWTH Aachen besteht eine enge Verflechtung personeller Art sowie hinsichtlich der Arbeitsfelder und der Zukunftsentwicklung. Neben Prof. Rainer Fischer als Lehrstuhlinhaber des Instituts für Biologie VII – Molekulare Biotechnologie – an der RWTH ist Prof. Stefan Barth mit einem Lehr- und Forschungsauftrag „Experimentelle Medizin und Immuntherapie“ an der Medizinischen Fakultät der RWTH tätig. Diplom-, Master- und Doktorarbeiten werden ebenfalls am IME durchgeführt.

Mit gaiac, dem Forschungsinstitut für Ökosystemanalyse und -bewertung e.V. (Aninstitut der RWTH Aachen) werden Mesokosmosstudien und andere ökotoxikologische Tests für die Zulassung von Pflanzenschutzmitteln durchgeführt.

Lehr- und Hochschultätigkeit außerhalb der RWTH

Prof. Dr. Rainer Fischer hält am Mediterranean Agronomic Institute of Chania, Griechenland, Vorlesungen und Kurse zur Molekularen Biotechnologie.

Prof. Dr. Dirk Prüfer hat eine Professur für pflanzliche Biotechnologie an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster inne.

Dr. Nicole Raven, Dr. Andreas Schiermeyer und Prof. Dr. Stefan Schillberg halten an der Fachhochschule Aachen eine Vorlesung zur Pflanzenbiotechnologie.

Prof. Dr. Schillberg ist Honorarprofessor an der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Dr. Christoph Schäfers führt Veranstaltungen zum Thema Higher Tier Risk Assessment an der Universität Koblenz-Landau durch.

Dr. Christian Schlechtriem hat einen Lehrauftrag an der Universität Hohenheim im Modul „Intensive Aquaculture Systems“.

Prof. Dr. Andreas Vilcinskas ist Professor für Angewandte Entomologie an der Justus-Liebig-Universität Gießen.



INTERNATIONAL ACTIVITIES OF THE IME

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

EU Projects

- CoMoFarm: Contained Molecular Farming – Controlled contained systems for high yield and consistency. Contract No. FP7-KBBE-2008-3-1-05
- CREAM: Mechanistic Effect Models for Ecological Risk Assessment of Chemicals. Marie Curie Initial Training Network, 7th Framework Programme. Contract No. 238148. www.cream-itn.eu
- FoodMICROSystems: Microsystems and Smart Miniaturized Systems for Food Quality and Safety Control. Contract No. FP7-ICT-2011-7
- Nano 3T: Biofunctionalized Metal and Magnetic Nanoparticles for Targeted Tumor Therapy. Contract GA No. 214137
- Nanomaterials ISPRAs: Scientific and technical support on nanomaterials: Nanomaterials processing to subsamples, quality control as well as storage, selection and distribution of subsamples. Ref. IHCP/2009/I/05/73/RC
- MARINA: Managing Risks of Nanoparticles. Contract No. 263215
- PERFOOD: Perfluorinated Organics in Our Diet. Contract No. FP7-KBBE-2008-2B
- PHARMA-PLANTA: Recombinant pharmaceuticals from plants for humans. Contract No. LSHB-CT-2003-503465

Cooperation with Industry

In 2011, the institute co-operated with over 100 national and international clients in industry and several international industrial associations for whom confidential projects were conducted.

Cooperation with the RWTH Aachen University

Fraunhofer IME has close ties with the RWTH Aachen in terms of personnel and basic research areas. Professor Rainer Fischer is chair and director of the Institute for Molecular Biotechnology (IMB) and Professor Stefan Barth holds a lectureship and research assignment for “Experimental Medicine and Immunotherapy” at the medical faculty. Diploma, bachelors and masters degrees as well as PhDs are offered at the IME. In addition, there is a close co-operation with the research institute for ecosystem analysis and assessment of the RWTH, gaiaC, in performing mesocosm and other ecotoxicological studies for industrial clients.

Additional Lecturing Assignments

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

Prof. Dirk Prüfer is professor for plant biotechnology at the University of Münster.

Dr. Nicole Raven, Dr. Andreas Schiermeyer and Prof. Stefan Schillberg hold a lecture on Plant Biotechnology at the Fachhochschule Aachen.

Prof. Stefan Schillberg is Honorary Professor at the Justus-Liebig University of Gießen.

Dr. Christoph Schäfers holds courses in Higher Tier Risk Assessment at the University Koblenz-Landau.

Dr. Christian Schlechtriem is assistant lecturer in the module “Intensive Aquaculture Systems” at the University of Hohenheim.

Prof. Andreas Vilcinskas is Professor for Applied Entomology at the Justus-Liebig University of Gießen.

**MITARBEIT IN FACHORGANISATIONEN UND GREMIEN /
MEMBERSHIPS OF EDITORIAL BOARDS AND
COMMITTEES**

Zeitschriften / Scientific Journals

Environmental Science and Pollution Research,

Springer; Co-editor of the series "Chemical and Biological Environmental Monitoring": Dr. Heinz Rüdel

Environmental Toxicology and Chemistry,

Wiley; Editorial Board: Dr. Udo Hommen

Frontiers in Plant Biotechnology,

Frontiers Media S.A.; Associate Editor: Prof. Dr. Dirk Prüfer

Journal of Applied Ichthyology,

Wiley-Blackwell; Editorial Board: Dr. Christian Schlechtriem

Journal of Soils and Sediments,

Springer; Editorial Board: Dr. Kerstin Hund-Rinke

Plant Cell Reports,

Springer; Editorial Board: Prof. Dr. Stefan Schillberg

Recent Patents on Biotechnology, Bentham Science

Publishers Ltd.; Editorial Board: Prof. Dr. Stefan Schillberg

The Open Biotechnology Journal, Bentham Science

Publishers Ltd.; Editorial Board: Prof. Dr. Stefan Schillberg

Transgenic Research, Kluwer Academic Publishers;

Associate Editor: Prof. Dr. Stefan Schillberg

Umweltwissenschaften und Schadstoff-Forschung,

Springer; Herausgebergremium: Dr. Kerstin Hund-Rinke

Gremientätigkeit / Committees

Auswahlkommission der Studienstiftung des Deutschen

Volkes; Mitglied: Dr. Christian Schlechtriem

BioÖkonomieRat, AG Biotechnologie;

Mitglied: Prof. Dr. Rainer Fischer

BioÖkonomieRat, AG Pflanzeninnovation;

Mitglied: Prof. Dr. Dirk Prüfer

**Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR): Kommission
für Pflanzenschutzmittel und ihre Rückstände;**

Mitglied: Dr. Michael Klein

BMELV, Wissenschaftlicher Beirat für Düngungsfragen;

Mitglied: Dr. Kerstin Hund-Rinke

**BVL, Expertengruppe zur Erstellung einer Richtlinie für
Fischmetabolismusstudien;**

Mitglied: Dr. Christian Schlechtriem

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

**CEN (European Committee for Standardization) TC 383,
Sustainable Produced Biomass for Energy Applications,
WG 3, Biodiversity and Environmental Aspects;**

Member: Karlheinz Weinfurter

**DAkKS, Fachbegutachter bei der Deutschen Akkreditie-
rungsstelle DAkKS:** Dr. Kerstin Hund-Rinke, Dr. Josef Müller

DFG, Steering Group Systembiologie;

Mitglied: Prof. Dr. Rainer Fischer

DFG, Arbeitskreis Biodiversitätsforschung;

Mitglied: Dr. Christoph Schäfers

DIBT, Ad-hoc Ausschuss „Holzschutzmittel - Beurteilung des Gesundheits- und Umweltschutzes“ des Deutschen Instituts für Bautechnik; Mitglied: Dr. Andrea Wenzel

DIN NA 119 Normenausschuss Wasserwesen (NAW),

- NA 119-01-01-05 UA Eluierungsverfahren;
Mitglieder: Dr. Dieter Hennecke, Dr. Werner Kördel
- NA 119-01-02-02-53 AK Sprengstofftypische Verbindungen; Mitglied: Dr. Dieter Hennecke
- NA 119-01-02-04 UA Biologische Verfahren;
Mitglied: Dr. Kerstin Hund-Rinke
- NA 119-01-02 AA Abfall- und Bodenuntersuchung, UA 1 Probenahme; Mitglied: Karlheinz Weinfurtnner
- NA 119-01-02-06 UA Bodenschutz, Entsorgung, Altlastensanierung, UA 2 Entsorgung;
Mitglied: Karlheinz Weinfurtnner;
- NA 119-01-03-02-19 AK PFC in Wasser, Klärschlamm und Boden; Mitglied: Dr. Josef Müller
- NA 119-01-02-02-54 AK Synthetische Moschusverbindungen; Mitglied: Dr. Josef Müller
- NA 119-01-03-05-09 AK Hormonelle Wirkungen (Xenohormone); Mitglied: Matthias Teigeler

DIN NA 172-00-10 GA Gemeinschaftsarbeitsausschuss NAGUS/NAL, Nachhaltigkeitskriterien für Biomasse;

Mitglied: Karlheinz Weinfurtnner

EFSA, Scientific Panel on Plant Protection Products and their Residues; Member: Dr. Michael Klein

- Working Group on the new guidance document about persistence in soil; Member: Dr. Michael Klein
- Working Group on the new guidance document about aquatic ecotoxicology; Chair: Dr. Michael Klein
- Sub-Working Group on the new guidance document about aquatic exposure; Chair: Dr. Michael Klein

EU, High Level Expert Group, 7th Framework Programme;

Member: Prof. Dr. Rainer Fischer

Expertengremium für Chemikaliensicherheit (EfCS) der Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh) und Gesellschaft für Toxikologie (GT); Mitglied: Dr. Werner Kördel

FBU, Fachbeirat für Bodenuntersuchungen;

Mitglied: Dr. Werner Kördel

Fachbeirat Verbraucherschutz; Mitglied: Dr. Michael Klein

Fachbeirat Bodenwissenschaften der Fachhochschule Osnabrück, FB Agrarwissenschaften;

Mitglied: Dr. Kerstin Hund-Rinke

FPI e.V., Food-Processing Initiative;

Vorstandsvorsitzender: Dr. Mark Bücking

FOCUS (Forum for international coordination of pesticide fate models and their use); Work group "Version Control"; Member: Dr. Michael Klein

Forschungsausschuss des Fachverbandes „Angewandte Photokatalyse“ im Verband der Mineralfarbenindustrie;

Mitglied: Dr. Kerstin Hund-Rinke

GDCh Arbeitskreis Persistenz und Abbaubarkeit;

Mitglieder: Dr. Dieter Hennecke, Dr. Werner Kördel, Dr. Markus Simon

GDCh, Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie;

- Arbeitskreis „Bodenchemie und Bodenökologie“;
Mitglieder: Dr. Dieter Hennecke, Dr. Werner Kördel
- Arbeitskreis „Chemikalienbewertung“;
Mitglied: Dr. Martin Müller
- Arbeitskreis „Umweltmonitoring“;
Leitung: Dr. Heinz Rüdel

GDCh, Fachgruppe Wasserchemische Gesellschaft, AK Umweltchemie und Ökotoxikologie - „omics-Technologien für Wasserqualität“ (Biochemische Arbeitsmethoden); Mitglied: Dr. Martina Fenske

GDK (Gemeinschaft Deutscher Kryobanken);
Kassenprüfer: Dr. Heinz Rüdel

ILSI-HESI – Emergence of Animal Alternative Needs in Environmental Risk Assessment Project Committee,
sub-teams: Alternatives to fish chronic toxicity tests;
Alternatives to in vivo tests to identify endocrine modulators;
Member: Dr. Martina Fenske

ISO/TC 190 SC3, WG11 Explosive compounds;
Member: Dr. Dieter Hennecke

ISO/TC 190 SC7, WG6 Leaching tests;
Member: Dr. Dieter Hennecke

ISO/TC 190 SC7, WG8 Bioavailability;
Member: Dr. Dieter Hennecke

ISPE, Community of Practice: Process analytical technologies, Active Pharmaceutical Ingredients;
Member: Dr. Jürgen Drossard

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

IUPAC, Division of Chemistry and the Environment (DCE),
Subcommittee on Chemistry of Environmental Compartments;
Member: Dr. Heinz Rüdel

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

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

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

NORMAN (Network of reference laboratories for monitoring of environmental substances, work group on prioritisation of emerging substances);
Member: Dr. Heinz Rüdel

OECD Fish Drafting Group; Member: Dr. Christoph Schäfers

OECD Working Party on Manufactured Nanomaterials (WPMN) – SG4 Drafting Group for Guidance on Sample Preparation and Dosimetry (DG-GSPD);
Member: Dr. Kerstin Hund-Rinke

OECD 305, Expert Group on fish bioaccumulation;
Invited participant: Dr. Christian Schlechtriem

SETAC Advisory Group on Pharmaceuticals;
Member: Dr. Christoph Schäfers

SETAC Advisory Group on Bioaccumulation;
Members: Dr. Christoph Schäfers, Dr. Christian Schlechtriem

SETAC Europe Advisory Group on Mechanistic Effect Models for Ecological Risk Assessment of Chemicals (MEMoRisk); Co-chair: Dr. Udo Hommen

SETAC-Europe GLB (German Language Branch);
Vorstandsmitglied (2005-2011): Dr. Udo Hommen

SETAC GLB und GDCh, Postgradualstudium Ökotoxikologie; Mitglied des Leitungsgremiums (2010 / 2011):
Dr. Udo Hommen

SETAC Global Advisory Group on Aquatic Macrophytes, Ecotoxicology Group (AMEG); Steering Committee:
Dr. Udo Hommen

SETAC Global Advisory Group on Animal Alternatives in Environmental Science; Member: Dr. Martina Fenske

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

VDI-Gremium 6305 „Technische GMP“;
Mitglied: Dr. Stephan Hellwig

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

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

AUSRICHTUNG VON VERANSTALTUNGEN / ORGANIZATION OF SCIENTIFIC MEETINGS AND COURSES

Tools Course (Statistics, R, GIS) of the Marie-Curie International Training Networks CREAM, Holte, Denmark (organized with NERI, DK), 14. - 18.2.2011

Fortbildungsveranstaltung „Bioakkumulation: Mechanismen, Erfassung, Bewertung“, Umweltbundesamt, Dessau, 15.- 16.2.2011

Fortbildungsveranstaltung „Exposition und Abbau – Testverfahren“, Umweltbundesamt, Dessau, 24.2.2011

Translationsworkshop „Anforderungen an die frühe Prozessentwicklung von Wirkstoffkandidaten“ in Zusammenarbeit mit der PharmedArtis GmbH, IME Aachen, 22.3.2011

Training Course in „Aquatic Ecotoxicity Test Performance“ für Mitarbeiter der Europäischen Chemikalienbehörde (ECHA, Helsinki), IME Schmallenberg, 27.6. - 1.7.2011

9. Sitzung des DIN Arbeitskreises NA 119-01-03-02-19 AK (PFC in Wasser, Klärschlamm und Boden), IME Schmallenberg, 21.10.2011

BVL-Workshop „Fischmetabolismus“, IME Schmallenberg, 24.10.2011

Food Chain Management Technologie-Workshop der Fraunhofer-Allianz Food Chain Management, Fraunhofer IML Dortmund, 16.11.2011

Fortbildungsveranstaltung “Ecological Modelling in Chemical Risk Assessment”, Knoell Academy, Mannheim, 14.12.2011

VERÖFFENTLICHUNGEN UND PRÄSENTATIONEN

VERÖFFENTLICHUNGEN / PUBLICATIONS

MOLEKULARBIOLOGIE / MOLECULAR BIOLOGY

A

Abou-Elkacem, L., Gremse, F., Barth, S., Hoffman, R.M., Kiessling, F., Lederle, W.:

Comparison of CT, MRI and optical reflectance imaging for assessing the growth of GFP/RFP-expressing tumors.

Anticancer Research 31 (2011) No. 9: 2907-2913

Arolas, J., Bothello, T., Vilcinskas, A., Gomis-Rüth, X.:

Structural evidence for standard-mechanisms inhibition in metallopeptidases from a complex poised to resynthesize a peptide bond. Angewandte Chemie – International Edition 50 (2011) No. 44: 10357-10360

B - C

Boes, A., Spiegel, H., Delbrück, H., Fischer, R., Schillberg, S., Sack, M.:

Affinity purification of a framework 1 engineered mouse/human chimeric IgA2 antibody from tobacco. Biotechnology and Bioengineering 108 (2011) No.12: 2804-2814

Buyel, J.F., Bautista, J.A., Fischer, R., Yusibov, V.M.:

Extraction, purification and characterization of the plant-produced HPV16 subunit vaccine candidate E7 GGG. J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. Jan. 1 (2012) 880(1): 19-26; Epub 2011 Nov. 16

D

Deenen, N. van, Bachmann, A.-L., Schmidt, T., Schaller, H., Sand, J., Prüfer, D., Schulze Gronover, C.:

Molecular cloning of mevalonate pathway genes from *Taraxacum brevicorniculatum* and functional characterisation of the key enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. Molecular Biology Reports, doi: 10.1007/s11033-011-1221-4

Deenen, N. van, Prüfer, D., Gronover, C.S.:

A latex lectin from *Euphorbia trigona* is a potent inhibitor of fungal growth. Biologia Plantarum 55 (2011) No. 2: 335-339

Degenkolb, T., Düring, R.-A., Vilcinskas, A.:

Secondary metabolites released by the burying beetle *Nicrophorus vespilloides*: chemical analyses and possible ecological functions. Journal of Chemical Ecology 37 (2011) No. 7: 724-735

Dreier, A., Barth, S., Goswami, A., Weis, J.:

Cetuximab induces mitochondrial translocalization of EGFRVIII, but not EGFR: involvement of mitochondria in tumor drug resistance? Tumour Biol. 33 (2012) 1: 85-94; Epub 2011 Oct. 11

E

Engels, B., Heinig, U., Grothe, T., Stadler, M., Jennewein, S.:

Cloning and characterization of an *armillaria gallica* cDNA encoding protoilludene synthase, which catalyzes the first committed step in the synthesis of antimicrobial melleolides. The Journal of Biological Chemistry 286 (2011) No. 9: 6871-6878

Ernst, A.M., Rüping, B., Jekat, S.B., Nordzieke, S., Reineke, A.R., Müller, B., Bornberg-Bauer, E., Prüfer, D., Noll, G.A.:

The sieve element occlusion gene family in dicotyledonous plants. Plant Signaling & Behavior 6 (2011): 151-153

F - I

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

GMP issues for recombinant plant-derived pharmaceutical proteins. Published online before print (2011) doi.10.1016/j.biotechadv.2011.08.007

PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS

Fischer, J., Elsingerhorst, P.W., Bücking, M., Tholen, E., Petersen, B., Wüst, M.:

Development of a candidate reference method for the simultaneous quantitation of the boar taint compounds androstenone, 3-androstenol, 3-androstenol, skatole, and indole in pig fat by means of stable isotope dilution analysis-headspace solid-phase microextraction-gas chromatography/mass spectrometry.

Analytical Chemistry 83 (2011) No. 17: 6785-6791

Fitting, J., Killian, D., Junghanss, C., Willenbrock, S., Murua Escobar, H., Lange, S., Nolte, I., Barth, S., Tur, M. K.:

Generation of recombinant antibody fragments that target canine dendritic cells by phage display technology. Veterinary and Comparative Oncology 9 (2011)

No. 3: 183-195

J

Jäger, G., Girfoglio, M., Dollo, F., Rinaldi, R., Bongard, H., Commandeur, U., Fischer, R., Spiess, A.C., Büchs, J.:

How recombinant swollenin from *Kluyveromyces lactis* affects cellulosic substrates and accelerates their hydrolysis. Biotechnology for Biofuels 4 (2011) Art. 33

Jungk, F., Schillberg, S., Krause H.-J., Schröper, F.:

Der mobile Pflanzendoktor – Magn-I-tekt: Magnetische Immunodetektion von Pflanzenpathogenen.

GIT Labor-Fachzeitschrift 12 (2011) 870-871

K

Kensy, F., Born, O., Otte, B., Jennewein, S.:

Anaerobic high-throughput fermentation. GEN Genetic Engineering & Biotechnology News 31 (2011) No. 4: 38-39

Kirsch, R., Vogel, H., Muck, A., Pasteels, J., Vilcinskas, A., Boland, W.:

To be or not to be convergent in salicin-based defense in chrysoline leaf beetle larvae: Evidence from *Phratona vitellinae*. Proceedings of the Royal Society B (2011)

No. 278: 3225-3232

Knorr, E., Vilcinskas, A.:

Post-embryonic functions of HSP90 in *Tribolium castaneum* include regulation of compound eye development. Development, Genes and Evolution 211 (2011) No. 5-6: 357-362

Kraus, S., Kleines, M., Albers, J., Blohm, L., Piechotta, G., Püttmann, C., Barth, S., Nähring, J., Nebling, E.:

Quantitative measurement of human anti-HCV Core immunoglobulins on an electrical biochip platform. Biosensors & Bioelectronics 26 (2011) No. 5: 1895-1901

Kurz, C.M., Maurer, A., Thees, K., Schillberg, S., Velen, T., Thielecke, H.:

Impedance-controlled cell entrapment using micro-hole-array chips allows the isolation and identification of single, highly productive cells. Sensors and Actuators B 158 (2011) No. 1: 345-352

L

Lehtovirta-Morley, L., Stoecker, K., Vilcinskas, A., Prosser, J., Nicol, G.:

Cultivation of an obligate acidophilic ammonia oxidizer from a nitrifying acid soil. PNAS 108 (2011) No. 38: 15892-15897

M

Mayer, C., Vilcinskas, A., Gross, J.:

Chemically mediated multitrophic interactions in a plant-insect vector-phytoplasma system compared with a partially nonvector species. Agricultural and Forest Entomology 13 (2011) No. 1: 25-35

Mukherjee, K., Abu Mraheil, M., Silva, S., Müller, D., Cemic, F., Hemberger, J., Hain, T., Vilcinskas, A., Chakraborty, T.:

Anti-Listeria activities of *Galleria* hemolymph proteins. Applied and Environmental Microbiology 77 (2011) No. 12: 4237-4240

Munt, O., Arias, M., Hernandez, M., Ritter, E., Schulze Gronover, C., Prüfer, D.:

Fertilizer and planting strategies to increase biomass and improve root morphology in the natural rubber producer *Taraxacum brevicorniculatum*. *Industrial Crops and Products* 36 (2012) No. 1: 289-293; online first: doi.org/10.1016/j.indcrop.2011.10.14

N - Q

Noll, G.A., Müller, B., Ernst, A.M., Rüping, B., Groscurth, S., Twyman, R.M., Kawchuk, L.M., Prüfer, D.:

Characteristics of artificial forisomes from plants and yeast. *Bioengineered Bugs* 2 (2011) No. 2: 111-114

Noll, G.A., Müller, B., Ernst, A.M., Rüping, B., Twyman, R.M., Prüfer, D.:

Native and artificial forisomes: functions and applications. *Appl Microbiol Biotechnol* 89 (2011) No. 2: 1675-1682

R

Rasche, S., Martin, A., Holzem, A., Fischer, R., Schinkel, H., Schillberg, S.:

One-step protein purification: Use of a novel epitope tag for highly efficient detection and purification of recombinant proteins. *The Open Biotechnology Journal* 5 (2011): 1-6

Raven, N., Schillberg, S., Kirchhoff, J., Brändli, J., Imseng, N., Eibl, R.:

Growth of BY-2 suspension cells and plantibody production in single-use bioreactors. In: Eibl, R., Eibl, D.: *Single-use technology in biopharmaceutical manufacture*; Hoboken, N.J.: Wiley InterScience (2011) 251-261; ISBN: 978-0-470-43351-5

Recker, T., Haamann, D., Schmitt, A., Küster, A., Klee, D., Barth, S., Müller-Newen, G.:

Directed covalent immobilization of fluorescently labeled cytokines. *Bioconjugate Chemistry* 22 (2011) No. 6: 1210-1220

Richter, C., Dirks, M.E., Schulze Gronover, C., Prüfer, D., Moerschbacher, B.M.:

Silencing and heterologous expression of Toppo-2 indicate a specific function of a single polyphenol oxidase isoform in resistance of dandelion (*Taraxacum officinale*) against *Pseudomonas syringae* pv. *tomato*. *Mol. Plant. Microbe Interact.* 25 (2012) No. 2: 200-210; online first: dx.doi.org/10.1094/MPMI-04-11-0082

Röhrich, C.R., Ngwa, C.J., Wiesner, J., Schmidtberg, H., Degenkolb, T., Kollewe, C., Fischer, R., Pradel, G., Vilcinskas, A.:

Harmonine, a defence compound from the harlequin ladybird, inhibits mycobacterial growth and demonstrates multi-stage antimalarial activity. Published online before print (2011): doi.10.1098/rsbl.2011.0760

S

Safarnejad, M.R., Jouzani, G.S., Tabatabaie, M., Twyman, R.M., Schillberg, S.:

Antibody-mediated resistance against plant pathogens. *Biotechnology Advances* 29 (2011) No. 6: 961-971

Schulze Gronover, C., Wahler, D., Prüfer, D.:

Natural Rubber Biosynthesis and Physic-Chemical Studies on Plant Derived Latex. In: Elnashar, M. (ed.) *Biotechnology of Biopolymers, InTech*, July (2011): 75-88; ISBN 978-953-307-179-4

Stoger, E., Rademacher, T., Arcalis, E., Sack, M., Stiegler, G., Altmann, F., Fischer, F.:

From recombinant proteins to plant-made pharmaceuticals. *Current Opinion in Biotechnology* 22 (2011) S1: 17

T - U

Taghavian, O., Mandal, M.K., Steinmetz, N.F., Rasche, S., Spiegel, S., Fischer, R., Schillberg, S.:

A potential nanobiotechnology platform based on infectious bursal disease subviral particles. RSC Advances: doi.10.1039/C2RA00857b

Tur, M.K., Huhn, M., Jost, E., Thepen, T., Brümmendorf, T.H., Barth, S.:

In vivo efficacy of the recombinant anti-CD64 immunotoxin H22(scFv)-ETA in a human acute myeloid leukemia xenograft tumor model. International Journal of Cancer 129 (2011) No. 5: 1277-1282

V - Z

Vilcinskas, A.:

Anti-Infective therapeutics from the lepidopteran model host *Galleria mellonella*. Current Pharmaceutical Design 17 (2011) No. 13: 1240-1245

Vilcinskas, A.:

Insects emerge as valuable model hosts to explore virulence. Virulence 2 (2011) No. 5: 376-378

Vogel, H., Badapanda, C., Vilcinskas, A.:

Identification of immunity-related genes in the burying beetle *Nicrophorus vespilloides* by suppression subtractive hybridization. Insect Molecular Biology 20 (2011) No. 6: 787-800

Vogel, H., Altincicek, B., Glöckner, G., Vilcinskas, A.:

A comprehensive transcriptome and immune-gene repertoire of the lepidopteran model mini-host *Galleria mellonella*. BMC Genomics 12 (2011): 308

ANGEWANDTE ÖKOLOGIE / APPLIED ECOLOGY

A - E

Busch, W., Duis, K., Fenske, M., Maack, G., Legler, J., Padilla, S., Strähle, U., Witters, H., Scholz, S.:

The zebrafish embryo model in toxicology and teratology, September 2-3, 2010, Karlsruhe, Germany. Meeting report. Reproductive Toxicology 31 (4) (2011): 585-588

F

Fischer, J., Elsinghorst, P., Bücking, M., Tholen, E., Petersen, B., Wüst, M.:

Development of a Candidate Reference Method for the Simultaneous Quantitation of the Boar Taint Compounds Androstenone, 3 α -Androstenol, 3 β -Androstenol, Skatole, and Indole in Pig Fat by Means of Stable Isotope Dilution Analysis Headspace Solid-Phase Microextraction Gas Chromatography/Mass Spectrometry. Analytical Chemistry No. 83 (2011) 6785-6791

G

Gergs, A., Classen, S., Hommen, U., Preuss, T.G.:

Identification of realistic worst case aquatic macroinvertebrate species for prospective risk assessment using the trait concept. Environmental Science and Pollution Research International: ESPR 18, No. 8 (2011) 1316-1323; DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-011-0484-6>

H - J

Hedman, J.E., Rüdell, H., Gercken, J., Bergek, S., Strand, J., Quack, M., Appelberg, M., Förlin, L., Tuvikene, A., Bignert, A.:

Eelpout (*Zoarces viviparus*) in marine environmental monitoring. Marine Pollution Bulletin 62, No. 10 (2011) 2009-2268

K - L

Klein, C.L., Comero, S., Stahlmecke, B., Romazanov, J., Kuhlbusch, T.A.J., Van Doren, E., De Temmerman, P.-J., Mast, J., Wick, P., Krug, H., Locoro, G., Hund-Rinke, K., Kördel, W., Friedrichs, S., Maier, G., Werner, J., Linsinger, Th., Gawlik, B.M.:

NM-300 Silver - Characterisation, Stability, Homogeneity. NM-Series of Representative Manufactured Nanomaterials. Luxembourg: Publications Office of the European Union, EUR 24693 EN – 2011: 84 pp.; ISSN 1018-5593, ISBN 978-92-79-19068-1

Knauer, K., Hommen, U.:

Sensitivity, variability, and recovery of functional and structural endpoints of an aquatic community exposed to herbicides. *Ecotoxicology and Environmental Safety* (2011) Dec 5. [Epub ahead of print] DOI: 10.1016/j.ecoenv.2011.11.019

M - Q

Derz, K., Bernhardt, C.:

Evaluierung vorhandener Bewertungsansätze und Entwicklung eines Konzeptes zur integrierten Wirkungsbewertung prioritärer Schadstoffe über alle Pfade auf der Grundlage der Bioverfügbarkeit. UBA-Texte, Berlin (2011) 343 pp.; URL: <http://www.uba.de/uba-info-medien/4172.html>

R

Rüdel, H.:

Use of environmental specimen banks for investigations of emerging pollutants - recent case studies and outlook for future applications. Network of Reference Laboratories for Monitoring of Environmental Substances. *Norman Bulletin*. Online journal, No. 2 (2011) 5-7; URL: http://www.norman-network.net/newsletters/newsletter_norman_2a.pdf

Rüdel, H., Hennecke, D., Kördel, W., Fischer, K.:

Article Series: Communications from the division „Environmental Chemistry and Ecotoxicology“ of the German Chemical Society (GDCh): Statements and reports of the working groups „Environmental Monitoring“ and „Soil Chemistry and Soil Ecology“. Springer Open: *Environmental Sciences Europe* (2011) 23:35 (10 November 2011); URL: <http://www.enveurope.com/content/pdf/2190-4715-23-35.pdf>

Rüdel, H., Müller, J., Quack, M., Klein, R.:

Monitoring of hexabromocyclododecane diastereomers in fish from European freshwaters and estuaries. *Environmental Science and Pollution Research International: ESPR* (2011), Online First, DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-011-0604-3>

Rüdel, H., Müller, J., Jürling, H., Bartel-Steinbach, M., Koschorreck, J.:

Survey of patterns, levels, and trends of perfluorinated compounds in aquatic organisms and bird eggs from representative German ecosystems. *Environmental Science and Pollution Research International: ESPR* 18, No. 9 (2011) 1457-1470; DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-011-0501-9>

S - Z

Schäfers, C.:

Endocrine Disruption – German Approach to pesticide assessment. In: *Risk Assessment of Endocrine Disrupting Chemicals*, 9-10 May 2011, Florence, Workshop Report No. 21 (2011) 14-20

Schlechtriem, C., Hohgardt, K., Rauert, C.:

Bioakkumulations- und Metabolismusstudien an Fischen – aktuelle Themen in der Richtlinienentwicklung. *Mitteilungen der Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie der Gesellschaft Deutscher Chemiker*. Online journal 17, No. 1 (2011) 8-10; URL: <http://www.oekochemie.tu-bs.de/ak-umweltchemie/mblatt.php?topic=abs111#b1h211>

Singh, C., Friedrichs, S., Gibson, N., Jensen, K.A., Levin, M., Birkedal, R., Pojana, G., Wohlleben, W., Schulte, S., Wiench, K., Turney, T., Koulaeva, O., Marshall, D., Hund-Rinke, K., Kördel, W., Van Doren, E., De Temmerman, P.-J., Abi Daoud, F. M., Mast, J., Koeber, R., Linsinger, T., Klein, C.L.:

Zinc Oxide NM-110, NM-111, NM-112, NM-113. Characterisation, Stability, Homogeneity. NM-Series of Representative Manufactured Nanomaterials, Luxembourg: Publications Office of the European Union (2011) 106 pp

Turner, C., Sawle, A., Fenske, M., Cossins, A.:

Implications of the solvent vehicles dimethylformamide and dimethylsulfoxide for establishing transcriptomic endpoints in the zebrafish embryo toxicity test.

Environmental Toxicology and Chemistry (2011) Dec 14;
doi: 10.1002/etc.1718 [Epub ahead of print]

DISSERTATIONEN / DOCTORAL THESES

el-Sayed, Wael:

Production of hepatitis C virus antigens in bacteria and plants.

RWTH Aachen

Hemann, Grit:

Pflanzen-basierte rekombinante Impfstoffe.

RWTH Aachen

Mandal, Manoj:

Improving tobacco (*Nicotiana tabacum*) suspension cells as a molecular farming platform: a protease knock down approach.

RWTH Aachen

Mukherjee, Krishnendu:

Galleria mellonella as an alternative model host for the human pathogenic bacteria *Listeria monocytogenes*.

JLU Giessen

Peuscher, Anne:

High level recombinant antibody production in Chinese hamster ovary (CHO) cells and characterisation of the carcinoembryonic antigen (CEA) specific human full-size IgG1 H10.

RWTH Aachen

Rasche, Stefan:

Generierung und Charakterisierung eines immunoaffinitäts-basierten Reinigungssystems für rekombinante Proteine.

RWTH Aachen

Stahnke, Bettina:

Expression und *In-Vitro*-Charakterisierung humaner Granzym B-basierter Immuntherapeutika zum spezifischen Targeting CD 64-positiver Krebsarten.

RWTH Aachen

**DIPLOM- UND MASTER-ARBEITEN /
DIPLOMA AND MASTER THESES**

Feller, Tatjana:

Klonierung, Produktion und Reinigung des rekombinanten *Plasmodium falciparum* PF38 zur Evaluierung als potentieller Malaria-Vakzin-Kandidat.

RWTH Aachen, Diplomarbeit

Hristodorov, Dimitrij:

Generation and characterization of glycosylated and aglycosylated C4.4a antibody drug conjugates.

RWTH Aachen, Masterarbeit

Piotrkowski, Natalia:

Statistische Analyse der Akkumulation rekombinanter Proteine in Tabak und Entwicklung einer sensitiven Screeningmethode zur transienten Genexpression.

FH Aachen, Masterarbeit

Sauer, Martina Erna:

Perfluorierte Verbindungen in Lebensmitteln: Einfluss von Koch- und Verarbeitungsprozessen.

Hochschule Fresenius Idstein, Diplomarbeit

Sinha, Meenakshee:

Comparison of the secretome of different tobacco (*Nicotiana tabacum*) suspension cell lines by 2D gel electrophoresis.

IIT Kharagpur (India), Masterarbeit

Sonnack, Laura:

Untersuchungen zur Wirkung von Silber-Nanopartikeln im Zebrafisch-Embryotest unter Berücksichtigung von Kläranlagenprozessen.

Hochschule RheinMain – University of Applied Sciences, Masterarbeit

**BACHELOR-ARBEITEN /
BACHELOR THESES**

Albert, Isabella Luisa:

Molekulare und biochemische Analyse des GT-DEF-Stoffwechselweges im Chloroplasten von transgenen *Nicotiana tabacum* Pflanzen.

FH Aachen

Berens, Matthias:

Analyse von abiotischem Stress auf die phenotypische Performanz von GT-DEFp transgenen Tabakpflanzen, gewachsen in hydroponischen Kulturen. Expression und Charakterisierung von *Chlamydomonas reinhardtii* Carboanhydrase CAH1 und CAH3 in Chloroplasten von Tabakpflanzen.

RWTH Aachen

Bodewein, Lambert:

The Influence of Different Exposure Scenarios on the Sensitivity of the Zebrafish Embryo Test (ZFET) in Pesticide Testing.

RWTH Aachen

Buyel, Joschka:

Optimization of *Pseudomonas syringae* type III effector expression in *Nicotiana tabacum* for use in transient protein expression systems.

RWTH Aachen

Frank, David Jaggi:

Optimierung des humanen BACE1 für die Expression in *E. coli* – ein Ansatz mittels Bibliothekerstellung, Expression und Screening.

RWTH Aachen

Havenith, Heide:

Analyse endogener Proteasen in Tabaksuspensionszellen.

FH Aachen

Herzog, Konrad:

Strukturelle Untersuchung der P450 Monooxygenase CYP154Nf aus *Nocardia farcinica* mit verschiedenen Steroidhormon-Substraten.

RWTH Aachen

Kaever, Thomas:

Characterization of transient protein expression patterns in *Nicotiana tabacum* treated with recombinant *Agrobacterium tumefaciens*.

RWTH-Aachen

Letzian, Soriba:

Optimierung der Produktion des humanen M12 Antikörpers in Pflanzensuspensionszellen und Tabakpflanzen.

FH Aachen

Müller, Alwina:

Selektion und Regeneration hochproduzierender Protoplasten zur Optimierung der Proteinkonzentration transgener Tabakpflanzen und -suspensionskulturen.

FH Aachen

Schmitz, Stefan:

Construction of a Malaria Antigen specific Fab Phage Display Library.

RWTH Aachen

Schotik, Maria:

Klonierung des Hüllproteingens von *Potato Virus X* und Expression in *Escherichia coli*.

RWTH Aachen

Vöpel, Nadja:

Generierung, Expression, Produktion und Reinigung von „Framework1“-modifizierten IgA2-Antikörpern.

FH Aachen

Walraf, Anne-Maria:

Human surfactant protein D: molecular cloning, recombinant expression in two *Nicotiana* hosts and its purification.

RWTH Aachen

Wenge, Saskia:

Reinigung und Charakterisierung monoklonaler Antikörper gegen *Aspergillus* spp.

FH Aachen

Witteler, Melanie:

Säulenversuche zur Untersuchung der Nährstoffauswaschung bei unterschiedlichen Terra preta Substraten und Böden ehemaliger Köhlerstandorte im Rahmen des BMBF-Verbundvorhabens LaTerra.

Justus-Liebig-Universität Gießen

Ziehm, Tamar:

Charakterisierung der Bindungseigenschaften des Antikörpers H10 an CEA und Optimierung seiner Produktion in CHO Zellen.

FH Aachen

**PATENTE /
PATENTS**

In 2011 erteilte Patente / Patents issued in 2011

Achatz, G., Barth, S., Ferrera, F., Luger, E., Stöcker, M.,
Fischer, R., Huhn, M., Klockenbring, T.:
**Isolation allergenspezifischer Immunglobulin-Gene aus
humanen B-Zellen von Atopikern.**
Europäisches Patent: EP 1 749 210 B1

Finnern, R., Fischer, R.:
**A diabody which specifically binds Streptococcus surface
antigen I/II and methods of use thereof.**
Europäisches Patent: EP 1 749 030 B1

Prüfer, D., Knoblauch, M.:
**Forisomen, Verfahren zu ihrer Isolierung und ihre
Verwendung als molekulare Arbeitsmaschine.**
US-Patent: US 7,902,301 B2

**In 2011 angemeldete Patente /
Patent applications in 2011**

Barth, S., Nähring, J., Püttman, C.:
**Artifizielle Polypeptide zur Herstellung und
Verbesserung diagnostisch relevanter Antikörper.**
Europäisches Patent: 12 151 805.4

Barth, S., Kolberg, K., Püttmann, C., Schmies, S.:
Monoklonaler anti-SNAP_CLIPTag Antikörper M2D11.
Europäisches Patent: 11 190 787.9

Jennewein, S., Engels, B., Grothe, T., Stadler, M.:
**Klonierung und heterologe Expression der
Protoilluden-Synthase aus *Armillaria gallica*.**
Europäisches Patent: 10 171 576.1 und 11 157 878.7

Kirchhoff, J., Schillberg, S., Schiermeyer, A., Schinkel, H.,
Fischer, R.:
**Method for the generation of a monoclonal plant cell
line.** Europäisches Patent PCT/EP2011/002785

Müller, A., Wiesner, J., Vilcinskas, A., Fischer, R.:
**Verfahren zum Abbau eines Biofilms auf Oberflächen
und Gegenständen.**
Europäisches Patent: 11 193 581.3

Peschen, D., Schleker, S., Fischer, R., Schillberg, S.:
**Antibody-fusion-mediated plant resistance against
Oomyceta.** WO 2011/023522 A1

Trieu, H.-K., Nähring, J., Urban, G., Bunge, A., Biela, S.,
Bode, S.:
**Implantiertes medizinisches Sensorsystem zur immuno-
logischen Bestimmung von Proteinen im Blut.**
Deutsches Patent: 10 2011 081 472.8

VORTRÄGE /
PLATFORM PRESENTATIONS

MOLEKULARBIOLOGIE / MOLECULAR BIOLOGY

A - C

Barth, S.:

Targeting epidermal growth factor receptor with recombinant antibody-based fusion proteins.

Euregional PACT II, Antwerpen, Belgium, 19.5.2011

Barth, S.:

Improved development of disease-specific recombinant cytotoxic immunotherapeutics. Roche, Penzberg, 28.6.2011

Barth, S.:

Neue Medikamente aus kultivierten Zellen?

Woche der Gesundheitswirtschaft, Aachen, 1.7.2011

Barth, S.:

Development and early preclinical evaluation of recombinant immunotherapeutics. UCT, Cape Town, South Africa, 27.7.2011

Barth, S.:

Use of optical imaging to monitor tumor therapy in preclinical mouse models. Euregional PACT II: Aachen, 23.9.2011

Barth, S.:

Bioengineering of pharmaceutically-relevant proteins. Euregional PACT II Workshop: Business Meets Science, Genk, Belgium, 24.11.2011

Barth, S.:

Molekulare Sonden und Diagnostika.

ForSaTum Statustreffen, Aachen, 30.11.2011

D

Drossard, J.:

„You'll have to do the donkey work"... The road forward for plant-made pharmaceuticals in Europe. Biotecnologia Habana 2011, Havana, Cuba, 28.11.-3.12.2011

E

Engels, B., Jennewein, S.:

Cloning and characterization of the *Armillaria gallica melleolides* biosynthesis. Terpnet 2011, 10th International Meeting, Calmar, Sweden, 22.-26.5.2011

F - G

Fischer, R.:

Plant-made biopharmaceuticals: moving plant-derived antibodies and vaccines towards clinical trials.

Korea University-Symposium, Seoul, South Korea, 18.1.2011

Fischer, R.:

Development & manufacturing of modern diagnostics and therapeutics for human and veterinary applications.

Symposium on Pharmaceutical Biotechnology, Riyadh, Saudi Arabia, 23.-24.1.2011

Fischer, R.:

From innovation-driven ideas via applied R&D to marketable products. Universität Bielefeld, Bielefeld, 24.1.2011

Fischer, R.:

Innovation and knowledge-driven research & development for future agriculture and health.

European Parliament Seminar, Brussels, Belgium, 15.3.2011

Fischer, R.:

Discovery of novel biopharmaceuticals from insects and combinatorial antibody libraries and their subsequent GMP production for clinical trials.

Workshop de Biotecnologia em Produtos Farmaceuticos, Fortaleza, Brazil, 9.-10.5.2011

Fischer, R.:

Plant-made-pharmaceuticals: challenges and next generation opportunities.

PBVA 2011, Porto, Portugal, 8. - 10.6.2011;

ABIC 2011, Johannesburg, South Africa, 6. - 9.9.2011

Fischer, R.:

Innovation-driven convergence of white, green, yellow and red biotechnology. GGL-Jahrestagung, Gießen, 22.9.2011

Fischer, R.:

Innovation-driven R&D for company success. CORFO Informationsforum, Santiago de Chile, Chile, 4. - 6.10.2011

Fischer, R.:

Convergence of white, green, yellow and red biotechnology. Korea-EU S+T-Conference on Neurotechnology and Biotechnology, Seoul, South Korea, 17. - 20.10.2011

Fischer, R.:

From conventional fermentation technologies to vertical green farms. CKI-Conference 2011 – Factory of the Future, Aachen, 21.10.2011

Fischer, R.:

Recombinant pharmaceuticals from plants for human health. Final Project Report to the EU Commission, Brussels, Belgium, 25.10.2011

Fischer, R.:

Knowledge-based discovery of new chemical entities for medicine and agriculture. KAU, Saudi Arabia, 20. - 21.11.2011

Fischer, R., Ma, J.:

Recombinant pharmaceuticals from plants for human health. Pressbriefing BBC, London, UK, 19.7.2011

H - L

Hellwig, S.:

Process development & GMP production of Pf Ama1 DiCo1-3 clinical-grade API. European Vaccine Initiative

Rendez-Vous, Heidelberg, 14.11.2011

Hellwig, S., Drossard, J., Sack, M., Rademacher, T., Fischer, R.:
p2G12 – Clinical grade, plant-made. PEGS Summit, Boston, MA, USA, 9. - 13.5.2011

M - O

Muth, J.:

Tilling. Dow Jones Konferenz „Agrarmarkt 2011“, Frankfurt am Main, 22. - 23.2.2011

P - R

Peschen, D.:

AgroProtect Technology - The Future of AgroScience.

Europe Unlimited FHPF, Oslo, Norway, 14.9.2011

Peschen, D.:

AgroProtect Inside – Entwicklung neuer Produkte für den globalen Markt. GO-Bio Präsentation BMBF, Berlin, 23.9.2011

S - U

Schillberg, S.:

Screening and molecular approaches to improve protein production in animal cells. 2. Arbeitsplattform „Biopharmazeutische Prozessentwicklung und Optimierung“, Aachen, 27.1.2011

Schillberg, S.:

SEPSAPE – Safe and efficient plant systems for antimicrobial peptide production.

11th GABI Status Seminar, Potsdam, 15. - 17.3.2011

Schillberg, S.:

CoMoFarm - Contained Molecular Farming: Controllable contained systems for high yield and consistency.

COST Action Molecular Farming Meeting, Gent, Belgium, 14. - 16.9.2011;
Pharma-Planta Open Meeting, Brussels, Belgium, 25.10.2011

Schillberg, S.:

ZellPharm – Produktion pharmazeutischer Proteine in tierischen Zellen. Symposium „Netzwerk“ 2011, München, 28. - 29.11.2011

Schillberg, S.:

Plant biotechnology. Seminar der Bischöflichen Akademie des Bistums Aachen „Das Potential der Gene – Gentechnik und Gendiagnostik“, Aachen, 21.12.2011

V - Z

Vilcinkas, A.:

Nutzung der Insektenbiotechnologie im Pflanzenbau.

56. Landwirtschaftliche Woche Südhessen 2011, Gernsheim, 7.2.2011

Vilcinkas, A.:

Insect Biotechnology in Germany. Tagung der Deutschen Gesellschaft für allgemeine und angewandte Entologie, Berlin, 21. - 24.3.2011

Vilcinkas, A.:

Insect Biotechnology. University of Sheffield, Sheffield, England, 10.5.2011

Vilcinkas, A.:

Diversification and functional shifts of the IMP1 gene in the lepidopteran model host *Galleria mellonella*.

DFG SPP1399 Symposium, Berlin, 25. - 27.5.2011

Vilcinkas, A.:

Insektenbiotechnologie.

104. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Zoologie, Saarbrücken, 9. - 12.9.2011;
Universität Hamburg, Hamburg, 24.11.2011

Vilcinkas, A.:

Evolutionary plasticity of insect immunity. 6th International Symposium on Molecular Insect Science, Amsterdam, The Netherlands, 2. - 5.10.2011

Vilcinkas, A.:

Insect Biotechnology.

Harvard Medical School, Boston, MA, USA, 28.10.2011;
George Washington University, Washington DC, USA, 29.10.2011

Vilcinkas, A.:

„Bio-Ressourcen“ für den Pflanzenschutz und die Gesundheit von Tier und Mensch.

Hochschultagung 2010 – Thema: „Gesunde Lebensmittel durch Innovation in Pflanzen-, Tier- und Ernährungsforschung“, Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen, 10.11.2011

ANGEWANDTE ÖKOLOGIE / APPLIED ECOLOGY

A

Arts, G.H.P., Davies, J., Dollinger, M., Giddings, J., Hanson, M., Hommen, U., Knauer, K., Loutseti, S., Mohr, S.:

Aquatic Macrophyte Risk Assessment: Current Status and Future Challenges. Euraqua-Peer Conference, Montpellier, France, 26. - 28.10.2011

B - C

Bauersfeld, M.-L., Bücking, M., Bruckert, J., Wöllenstein, J.:

The miniaturised gas chromatographic system with metal oxide gas sensor array for fast detection of off-flavors. 16th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems, Beijing, China, 5. - 9.6.2011

Bücking, M.:

Sicherung der internationalen Obst- und Gemüseketten – ein Plus an Gesundheit. 1. Workshop Modernes Food Chain Management, Berlin, 8.2.2011

Bücking, M.:

Coffee quality innovative fast detection possibilities. Workshop „Innovative Methoden der Qualitätssicherung im Kaffeeanbau und in der Kaffeewirtschaft“, Rio de Janeiro, Brasil, 11. - 12.4.2011

Bücking, M.:

Food Chain Management – Interdisziplinäre Forschung zur Optimierung der Produktions- und Lieferkette, Qualitätssicherung in der Lebensmittelkette. Asien-Pazifik-Wochen 2011, Berlin, 8.9.2011

Bücking, M.:

Importance of Food Chain Management and the Relevance for Asia. Asien-Pazifik-Wochen 2011, Berlin, 8.9.2011

Bücking, M., Tintrup, G.:

New tools for a better coffee production. Workshop Innovative Methoden der Qualitätssicherung im Kaffeeanbau und in der Kaffeewirtschaft, Rio de Janeiro, Brasil, 11. - 12.4.2011

D - E

Delov, V., Muth-Köhne, E., Schiller, V., Wichmann, A., Schäfers, C., Fenske, M.:

The use of a transgenic fish line to refine the fish embryo test FET for vasotoxic effects. 2nd Young Environmental Scientists (YES) Meeting of the Student Advisory Council (SAC) of SETAC Europe, Aachen, 28.2. - 2.3.2011

Delov, V., Muth-Köhne, E., Wichmann, A., Schiller, V., Schäfers, C., Fenske, M.:

Transgenic Fluorescent Zebrafish – a promising tool to refine the zebrafish embryo toxicity test ZFET. 21st SETAC Europe Annual Meeting, Milan, Italy, 15. - 19.5.2011

Derz, K., Bernhardt, C., Tertytze, K., Kördel, W.:

Validation and Feasibility of Three-Phase Extraction Procedures with Tenax and HPCD. 6th International Workshop on Chemical Bioavailability in the Terrestrial Environment, Adelaide, Australia, 7. - 9.9.2011

F

Fenske, M., Delov, V., Schiller, V., Wichmann, A., Kriehuber, R., Muth-Köhne, E., Schäfers, C.:

Transkriptomanalysen und transgene Fischlinien – Neue Endpunkte für den Fischembryotest zur Ableitung subakuter und chronischer Wirkungen. 16. SETAC-GLB Jahrestagung „Grenzen überwinden: UmweltCHEMIE & ÖkoTOXIKOLOGIE“, Landau, 18. - 20.9.2011

Fenske, M., Delov, V., Schiller, V., Wichmann, A., Kriehuber, R., Muth-Köhne, E., Schäfers, C.:

Transcriptomics and transgenics – Novel endpoints for the fish embryo toxicity test (FET) to infer adverse outcomes. Society of Environmental Toxicology and Chemistry (SETAC) 32nd Annual North America Meeting, Boston, Massachusetts, USA, 13. - 17.11.2011

Fenske, M., Muth-Köhne, E., Schiller, V., Wichmann, A., Delov, V., Turner, C., Kriehuber, R., Schäfers, C.:

Exploring the potential of the ZFET beyond acute toxicity. 21st SETAC Europe Annual Meeting, Milan, Italy, 15. - 19.5.2011

G

Goeritz, I., Falk, S., Stahl, T., Schlechtriem, C.:

Biomagnifikation perfluorierter Chemikalien (PFC) in Regenbogenforellen. 16. SETAC-GLB Jahrestagung „Grenzen überwinden: UmweltCHEMIE & ÖkoTOXIKOLOGIE“, Landau, 18. - 20.9.2011

H

Hennecke, D., Simon M.:

Simulationstestverfahren zum biologischen Abbau von Substanzen. Umweltbundesamt, Dessau, 24.2.2011

Herrchen, M.:

Gestufte Verfahren zur Abschätzung von Emissionsminderungsverfahren: Möglichkeiten, Grenzen, Harmonisierungsbedarf. DBU-Workshop „Luftreinhaltung durch photokatalytisch wirksame Baustoffe“, Osnabrück, 27.6.2011

Hommen, U.:

Probabilistische Risikobewertung.
RWTH Aachen, 14.1.2011

Hommen, U.:

Introduction to statistics in ecotoxicology. 1. Basics, 2. Testing, 3. Modelling, 4. Multivariate Statistics.
CREAM Tools Course, Holte, Denmark, 14. - 15.2.2011

Hommen, U.:

Overview on Ecological Effect Modelling in Chemical Risk Assessment. Knoell Academy, Mannheim, 14.12.2011

Hommen, U., Knopf, B., Rüdell, H., Schäfers, C.:

Effects of Nickel in freshwater microcosms.
Danish EPA, Copenhagen, Denmark, 12.1.2011

Hommen, U., Schäfers, C., Rüdell, H., Knopf, B., Schlegel, C., Rogevich, E.:

Effects of chronic nickel exposure on algae, zooplankton and snails in a semi-realistic microcosm. 21st SETAC Europe Annual Meeting, Milan, Italy, 15. - 19.5.2011

Hund-Rinke, K.:

Beurteilung der Gesamtumweltexposition von Silberionen aus Biozid-Produkten. Fachausschuss 23 „Ressourcenschonende Metallbearbeitung“, Hagen, 29.3.2011

Hund-Rinke, K., Klein, C.:

Ecotoxicology – Integrated Test Strategy. 2nd Expert Consultation Meeting of the WPMN Steering Group 7 (SG 7) on Alternative Test Methods in Nanotoxicology, Paris, 18. - 20.1.2011

Hund-Rinke, K., Klein, C.:

Ecotoxicology – Application of Nanomaterials. 2nd Expert Consultation Meeting of the WPMN Steering Group 7 (SG 7) on Alternative Test Methods in Nanotoxicology, Paris, 18. - 20.1.2011

Hund-Rinke, K., Klein, C., Scott-Fordsmand, J., Ferandes, T.:

Ecotoxicology – Integrated Testing Approach. Joint JRC Nano-event and 2nd ENPRA Stakeholder Workshop „Challenges of Regulation and Risk Assessment of Nanomaterials“, Somma Lombardo, Italy, 10. - 12.5.2011

Hund-Rinke, K., Schlich, K., Terytze, K.:

TiO₂ nanomaterials affect earthworm reproduction?
21st SETAC Europe Annual Meeting, Milan, Italy, 15. - 19.5.2011

Hund-Rinke, K., Schlich, K.:

Application of TiO₂ in aquatic and terrestrial ecotox test systems. Prospect/OECD Sponsorship Programme Workshop, Ludwigshafen, 21. - 22.7.2011

Hund-Rinke, K., Schlich, K.:

Testung von Nanopartikeln (TiO₂, Silber).
Fachgespräch, Umweltbundesamt, Berlin, 17.11.2011

Hund-Rinke, K., Terytze K.:

Suitability of extraction methods to assess the bioavailability of mineral hydrocarbons for soil organisms. 6th International Workshop on Chemical Bioavailability in the Terrestrial Environment, Adelaide, 7. - 9.9.2011

I - J

Ibrahim, L., Hommen, U., Ratte H.T.:

Towards a more realistic chemical assessment for fish: development and use of population models.

CREAM Midterm Workshop, Krakow, Poland, 19.-23.9.2011

K - L

Klein, M.:

Overview on current EFSA opinions and guidance documents. Workshop, Feinchemie Schwebda GmbH, Köln, 27.1.2011

Klein, M.:

Einsatz von FOCUS Modellen im Rahmen der Biozidzulassung. GDCh-Arbeitskreis „Bewertung von Chemikalien“, Frankfurt, 23.3.2011

Klein, M.:

Application of FOCUS models for biocides and their harmonization. Fresenius Akademie "Risk Assessment for Biocides", Köln, 6.4.2011

Klein, M.:

Application of the FOCUS Surface water scenarios. Workshop, Makhteshim Agan France, Sèvres, France, 7.7.-8.7.2011

Klein, M.:

Evaluating laboratory and field dissipation studies to obtain degt50 in soil. XIV Symposium in Pesticide Chemistry, Piacenza, Italy, 30.8.-1.9.2011

Klein, M.:

Die Durchführung von inverser Modellierung mit Hilfe des Programms *inversePELMO*. Fachgespräch, Umweltbundesamt, Dessau, 7.9.2011

Klein, M.:

Anpassung der FOCUS Grundwassermodelle für Biozide. Fachgespräch, Umweltbundesamt, Dessau, 13.9.2011

Klein, M.:

Exposition und Abbau entsprechend FOCUS Degradation Kinetics. Workshop, Umweltbundesamt, Dessau, 27.-28.9.2011

Knopf, B.:

Verteilung und Verhalten von Quecksilber in der Umwelt – Übersicht. 21. Sitzung des GDCh-Arbeitskreises Umweltmonitoring, Schwerpunkt „Quecksilber in Gewässern“, Frankfurt, 30.11.2011

Knopf, B., Klawonn, T., Rüdell, H., Klein, R., Schröter-Kermani, C.:

Verification of the success of restrictions for tributyltin by retrospective monitoring of archived biological samples from North Sea and Baltic Sea by SID-GC/ICP-MS. TraceSpec 2011, Pau, France, 18.-22.5.2011

Kördel, W., Terytze, K.:

Incorporating availability/bioavailability in risk assessment and decision making of polluted sites in Germany. CleanUp 2011 – 6th International Workshop on Chemical Bioavailability in the Terrestrial Environment, Adelaide, Australia, 7.-9.9.2011

Kulkarni, D.P., Preuss, T.G., Hommen, U., Ratte, H.T.:

Development of an IBM for freshwater copepods for pesticide risk assessment. CREAM Midterm Workshop, Krakow, Poland, 19.-23.9.2011

M - O

Muth-Köhne, E., Delov, V., Wichmann, A., Schiller, V., Schäfers, C., Fenske, M.:

***Danio rerio* as a convenient alternative test system for developmental neurotoxicity testing.**

The Third International Conference on Alternatives for Developmental Neurotoxicity Testing (DNT3) – Advancing the science of developmental neurotoxicity testing for better safety evaluation, Varese, Italy, 10.-13.5.2011;

21st SETAC Europe Annual Meeting, Milan, Italy, 15.-19.5.2011

P - Q

Preuss, T.G., Ashauer, R., Ducrot, V., Galic, N., Hazlerigg, C., Jager, T., Lagadic, L., Thorbek, P., van den Brink, P., Wang, M., Hommen, U.:

Mechanistic effect modelling for environmental risk assessment of biocides. 4th SETAC Special Science Symposium, Brussels, Belgium, 25.-26.10.2011

R

Rüdel, H., Knopf, B.:

Vorbereitung eines Monitoring-Konzepts für Biozide in der Umwelt. Projektvorstellung, Umweltbundesamt, Dessau, 23.11.2011

Rüdel, H., Knopf, B., Klawonn, T., Kösters, J., Müller, J., Koschorreck, J., Schröter-Kermani, C.:

Retrospective monitoring of organotin compounds in samples from the German Environmental Specimen Bank – Is the EU ban of organotin compounds effective?

Institut des Sciences Analytiques et de Physico-chimie pour l'Environnement et les Matériaux (IPREM), Pau, France, 1.3.2011

Rüdel, H., Kördel, W.:

Environmental specimen banks: Opportunities for substance-related monitoring. 43rd IUPAC World Chemistry Congress, San Juan, Puerto Rico, 30.7.-7.8.2011

Rüdel, H., Koschorreck, J.:

The German Environmental Specimen Bank as a Tool for the Retrospective Monitoring of Chemicals of Concern.

Inaugural Conference of the European, Middle Eastern and African Society for Biopreservation and Biobanking (ESBB), Marseille, France, 16.-19.11.2011

Rüdel, H., Müller, J., Jüring, H., Bartel-Steinbach, M., Koschorreck, J., Schröter-Kermani, C.:

Retrospektives Monitoring von PFC in marinen Proben der Umweltprobenbank. 20. Sitzung des GDCh-Arbeitskreises Umweltmonitoring, Schwerpunkt „Umweltmonitoring von PFC“, Hamburg, 14.7.2011

Rüdel, H., Nowak, J., Müller, J., Ricking, M., Quack, M., Klein, R.:

Environmental monitoring of hexabromocyclododecane (HBCD) in Europe. 21st SETAC Europe Annual Meeting, Milan, Italy, 15.-19.5.2011

Rüdel, H., Nowak, J., Müller, J., Ricking, M., Quack, M., Klein, R.:

Monitoring von Hexabromocyclododecan-Diastereomeren in Fischen europäischer Gewässer. GDCh-Wissenschaftsforum Chemie 2011, Bremen, 4.-7.9.2011

Rüdel, H., Wagner, G., Ricking, M., Schröter-Kermani, C.:

Räumliche und zeitliche Daten zu Quecksilber-Gehalten in Fischen - Ergebnisse der Umweltprobenbank. 21. Sitzung des GDCh-Arbeitskreises Umweltmonitoring, Schwerpunkt „Quecksilber in Gewässern“, Frankfurt, 30.11.2011

S

Schäfers, C.:

Endocrine Disruption – German Approach to Pesticide Assessment. ECETOC-Workshop “Risk assessment of endocrine disrupting chemicals“, Florence, Italy, 9.-10.5.2011

Schäfers, C.:

Das Fraunhofer IME, Bereich Angewandte Ökologie – Angewandte Spitzenforschung im Sauerland. KMF, Fraunhofer IME, Schmallingenberg, 29.5.2011

Schäfers, C.:

Fraunhofer-Institut Schmallingenberg – In Sachen Forschung über 50 Jahre auf der Höhe. Rotary-Club Hochsauerland, Schmallingenberg, 28.9.2011

Schäfers, C.:

Landwirtschaft und Ernährung. Fraunhofer-Vorstandsprojekt „Strategie Nachhaltigkeit“. Vorstellung des TP3 Mini-Panel, Fraunhofer ISI, Karlsruhe, 19.10.2011

Schiller, V., Wichmann, A., Zhang, X., Kriehuber, R., Schäfers, C., Fenske, M.:

Transcriptome response patterns in zebrafish and medaka embryos - An alternative approach for analyzing endocrine disrupters. 30th Annual International Symposium on Pollutant Responses in Marine Organisms (PRIMO 16), Long Beach, California, USA, 15.-18.5.2011

Schlechtriem, C., Benner, J., Seymour, P., Whalley, P., Heintze, R.:

Entwicklung einer Leitlinie zur Untersuchung des Metabolismus von Pestiziden in Fisch aus Aquakultur. 16. SETAC-GLB Jahrestagung „Grenzen überwinden: Umwelt-CHEMIE & ÖkoTOXIKologie“, Landau, 18.-20.9.2011

Schlechtriem, C., Düring, R.-A.:

Fish, Bioconcentration of Hexachlorbenzene and o-Terphenyl according to the OECD-Guideline 305. OECD 305 Workshop, Umweltbundesamt, Dessau, 7.-8.11.2011

Schlechtriem, C., Fliedner, A., Schäfers, C.:

Lipid measurement: Contributions to the Revision of OECD TG 305. OECD 305 Workshop, Umweltbundesamt, Dessau, 7.-8.11.2011

Schlechtriem, C., Hein, A., Klein, M., Koch, W.:

Expositionsszenarien für den Einsatz von Tierarzneimitteln in der Aquakultur. 16. SETAC-GLB Jahrestagung „Grenzen überwinden: UmweltCHEMIE & ÖkoTOXIKologie“, Landau, 18.-20.9.2011

Schlechtriem, C., Schäfers, C.:

What can we learn from aquatic bioavailability approaches? CleanUp 2011 – 6th International Workshop on Chemical Bioavailability in the Terrestrial Environment, Adelaide, Australia, 7.-9.9.2011

Simon, M.:

Ökotoxikologische Charakterisierung von Abfällen durch biologische Untersuchungsmethoden. Seminar „Wann sind mineralische Abfälle gefährlich?“, Bahl Abfallmanagement, Beratung & Bildung, Recklinghausen, 10.3.2011 & 8.9.2011

T - V

Teigeler, M., Schäfers, C.:

Endocrine disruption in fish - Testing strategies and interpretation of results. 2nd International Fresenius Conference „Endocrine Disruptors“, Frankfurt, 7.6.2011

W - Z

Weinfurter, K.:

Phosphorrecycling – ökologische Bewertung und Pflanzenverfügbarkeit unterschiedlicher Produkte. Carl-Sprengel-Kolloquium, Universität Göttingen, 2.2.2011

Wichmann, A., Schiller, V., Kriehuber, R., Schäfers, C., Hollert, H., Fenske, M.:

An approach to refine the 48h-zebrafish embryo test (ZFET) for pesticides. 21st SETAC Europe Annual Meeting, Milan, Italy, 15.-19.5.2011

POSTER

MOLEKULARBIOLOGIE / MOLECULAR BIOLOGY

Ahvani, H., Havenith, H., Mandal, M. K., Fischer, R., Schillberg, S., Schiermeyer, A.:

Tobacco BY-2 suspension cells as a model system to study subcellular localization and maturation of plant proteases. First international conference on plant proteases, Hemavan, Sweden, 10.-14.4.2011

Becher, M., Braun, S., Gilmer, F., Raven, N., Kühn, C., Schillberg, S., Schurr, U.:

Molecular Farming – The use of non-invasive phenotyping methods to optimize plant-made pharmaceutical protein production in closed systems. Plant Phenotyping Symposium, Jülich, 5.-7.9.2011

Engels, B., Jennewein, S.:

From metabolic pathway elucidation to metabolic engineering of antimicrobial melleolides. Biochemical and Molecular Engineering XVII - Emerging Frontiers, Seattle, USA, 26.-30.5.2011

Häkkinen, S.T., Raven, N., Oksman-Caldentey, K.-M., Schillberg, S., Ritala, A.:

Triggering secretion of the human antibody M12 in tobacco hairy roots. COST Meeting, Gent, Belgium, 14.-16.9.2011

Horn, R., Zimmermann, D., Chudobova, I., Schillberg, S.:

Identification of differential protein expression in response to the application of BioRegulators that enhance plant productivity and quality. Botanikertagung, Berlin, 19.-23.9.2011

Houdelet, M., Albert, I., Göttlinger, T., Peterhaenssel, C., Schillberg, S., Nölke, G.:

Improved biomass and photosynthetic performance through expression of bacterial GlcDH polyproteins in tobacco. 24. Tagung „Molekularbiologie der Pflanzen“, Dabringhausen, 22.-25.2.2011

Peschen, D., Schleker, S., Schillberg, S., Fischer, R.:

Antibody fusion proteins: A new platform for engineering fungal resistance in crop plants. Biotechnica, Hannover, 10.-13.10.2011

Rasche, S., Piotrkowski, N., Schillberg, S.:

SEPSAPE – Safe and Efficient Plant Systems for Antimicrobial Peptide Production. GABI Statusseminar, Potsdam, 15.-17.3.2011

Schröper, F., Schillberg, S., Dudek, M., Wambach, C.:

High-throughput assay for the determination of zygosity in transgenic maize. 13th International Rapeseed Congress, Prague, Czech Republic, 5.-9.6.2011

Schubert, M., Houdelet, M., Ansari, S., Schillberg, S., Nölke, G.:

Antibody fusion-based protection of plants against aflatoxin-producing fungi. Botanikertagung, Berlin, 19.-23.9.2011

ANGEWANDTE ÖKOLOGIE / APPLIED ECOLOGY

Bücking, M., Bruckert, J., Wöllenstein, J., Bauersfeld, M.-L.:

Metal oxide gas sensor array combined with a miniaturized gas chromatographic system for fast detection of volatile quality indicators. 1st International Congress on Cocoa Coffee and Tea, Novara, Italy, 13.-16.9.2011

Böhm, L., Schlechtriem, C., Düring, R.-A.:

Comparison of liquid-liquid-extraction (LLE) and solid-phase microextraction (SPME) to determine aqueous analyte concentrations in fish bioconcentration studies according to OECD TG 305. 21st SETAC Europe Annual Meeting, Milan, Italy, 15. - 19.5.2011

Böhm, L., Schlechtriem, C., Düring, R.-A.:

Einfluss von Extraktion und Matrix auf die Bestimmung der Biokonzentration – Vergleich von Flüssig-Flüssig-Extraktion (LLE) und Festphasenmikroextraktion (SPME) bei Anwesenheit von organischer Substanz in Biokonzentrationstests gemäß OECD 305. 16. SETAC-GLB Jahrestagung „Grenzen überwinden: UmweltCHEMIE & ÖkoTOXIKologie“, Landau, 18. - 20.9.2011

Delov, V., Muth-Köhne, E., Schiller, V., Wichmann, A., Schäfers, C., Fenske, M.:

Using fluorescent zebrafish for a quantitative effect assessment in the zebrafish embryo toxicity test (ZFET). The 3rd Zebrafish Norwegian Network Meeting (ZNN), Bergen, Norway, 4.-6.11.2011

Ebke, K.P., Dören, L., Hommen, U.:

Monitoring diurnal variations of pH and oxygen as indicators of macrophyte and algae productivity in mesocosms. SETAC North America 32nd Annual Meeting, Boston, MA, USA, 13. - 17.11.2011

Giddings, J., Loutseti, S., Arts, G., Christl, H., Davies, J., Dobbs, M., Hanson, M., Hommen, U., Honegger, J., Meregalli, G., Manson, P., Weyman, G.:

The Relative Sensitivity of Macrophyte and Algal Species to Herbicides and Fungicides: An Analysis Using Species Sensitivity Distributions. SETAC North America 32nd Annual Meeting, Boston, MA, USA, 13. - 17.11.2011

Hommen, U.:

Aquatic risk assessment of chemicals supported by individual and population level models – a contribution of the CREAM project. SETAC North America 32nd Annual Meeting, Boston, MA, USA, 13. - 17.11.2011

Ibrahim, L., Preuss, T.G., Hommen, U.:

Screening for realistic worst-case species of freshwater fish for pesticide risk assessment in edge-of-field water bodies in the EU. 21st SETAC Europe Annual Meeting, Milan, Italy, 15. - 19.5.2011

Ibrahim, L., Preuss, T.G., Hommen, U.:

Towards a more realistic chemical risk assessment for fish: development and use of population models. Marie Curie Symposium, Warsaw, Poland, 26. - 27.9.2011

Ibrahim, L., Preuss, T.G., Hommen, U.:

Matrix modelling to compare population sustainability of realistic worst-case fish species for pesticide risk assessment in the EU. SETAC North America 32nd Annual Meeting, Boston, MA, USA, 13. - 17.11.2011

Kulkarni, D. P., Gergs, A., Hommen, U., Preuss, G.T.:

Why a population model of the cyclopoid copepod *Mesocyclops leuckarti* for the ecological risk assessment of chemicals is absolutely necessary. SETAC Europe 21st Annual Meeting, Milan, Italy, 15. - 19.5.2011

Liebig, M., Floeter, C., Hahn, T., Koch, W., Wenzel, A.:

Development of realistic and effective risk mitigation measures within authorization of human and veterinary pharmaceuticals. 21st SETAC Europe Annual Meeting, Milan, Italy, 15. - 19.5.2011

Schiller, V., Kriehuber, R., Zhang, X., Hecker, M., Wichmann, A., Schäfers, C., Fenske, M.:

The value of molecular endpoints for the assessment of endocrine disruption in zebrafish und medaka embryos.

2nd Young Environmental Scientists (YES) Meeting of the Student Advisory Council (SAC) of SETAC Europe, Aachen, 28.2.-2.3.2011

Schiller, V., Kriehuber, R., Zhang, X., Hecker, M., Wichmann, A., Schäfers, C., Fenske, M.:

A transcriptomic approach for the Fish Embryo Test with zebrafish and medaka to identify endocrine disruption.

21st SETAC Europe Annual Meeting, Milan, Italy, 15.-19.5.2011

Schlechtriem, C., Benner, J., Seymour, J., Whalley, P., Heintze, R.:

Development of regulatory testing procedures to study the metabolism of pesticides in farmed fish.

21st SETAC Europe Annual Meeting, Milan, Italy, 15.-19.5.2011

Schlechtriem, C., Böhm, L., Düring, R.-A.:

Effect of different extraction procedures for the determination of aqueous analyte concentrations on the result of fish bioconcentration studies according to OECD TG 305.

SETAC North America 32nd Annual Meeting, Boston, MA, USA, 13.-17.11.2011

Schlechtriem, C., Goeritz, I., Schäfers, C.:

The suitability of freshwater amphipods as test organisms for bioaccumulation studies.

SETAC North America 32nd Annual Meeting, Boston, MA, USA, 13.-17.11.2011

Schlechtriem, C., Goeritz, I., Falk, S., Jürling, H., Stahl, T.:

Can high concentrations of perfluorinated organic compounds in fish be explained by dietary accumulation?

21st SETAC Europe Annual Meeting, Milan, Italy, 15.-19.5.2011

Schlich, K., Hund-Rinke, K.:

Wirkung von Ag-NP auf Klärschlamm und mit Klärschlamm gedüngten Boden.

Clustertreffen NanoNature / NanoCare, Frankfurt, 10.-11.5.2011

Simon, M., Groth, T.:

Influence of orientation and roof overhang on collected rain quantities in leaching semi-field tests.

4th SETAC Europe Special Symposium – The Environmental Risk Assessment of Biocides, Brussels, Belgium, 25.-26.10.2011

Sonnack, L., Muth-Köhne, E., Schlich, K., Hund-Rinke, K., Schäfers, C., Debus, R., Fenske, M.:

Untersuchungen zur Wirkung von Silber-Nanopartikeln im Zebrafisch-Embryotest, unter Berücksichtigung von Kläranlagenprozessen.

16. SETAC-GLB Jahrestagung „Grenzen überwinden: UmweltCHEMIE & ÖkoTOXIKologie“, Landau, 18.-20.9.2011

Strauss, T., Hommen, U., Hammers-Wirtz, M.:

A single species test with the filamentous green algae *Oedogonium sp.* for higher tier risk assessment.

21st SETAC Europe Annual Meeting, Milan, Italy, 15.-19.5.2011

Wichmann, A., Schiller, V., Kriehuber, R., Schäfers, C., Hollert, H., Fenske, M.:

An approach to refine the 48h-zebrafish embryo test (ZFET) for pesticides.

2nd Young Environmental Scientists (YES) Meeting of the Student Advisory Council (SAC) of SETAC Europe, Aachen, 28.2.-2.3.2011

IMPRESSUM

EDITORIAL NOTES

Herausgeber / *Published by*

Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und
Angewandte Oekologie IME
Forckenbeckstr. 6
52074 Aachen

Alle Rechte vorbehalten.

Nachdruck nur mit Genehmigung des Fraunhofer IME.

*Fraunhofer Institute for Molecular Biology and
Applied Ecology IME
All rights reserved.*

Reproduction only with permission from Fraunhofer IME.

Redaktion / *Editors*

Prof. Dr. Rainer Fischer
Dr. Christoph Schäfers
Dr. Richard Twyman

Koordination und Gestaltung / *Coordination*

Brigitte Peine
Dr. Arno Pütz

Layout, Satz, Bildverarbeitung / *DTP*

Maren Luitjens

Druck / *Production*

Fraunhofer IRB Mediendienstleistungen, Stuttgart

Bildquellen / *Photo acknowledgements*

p. 12: Ulrich Kaifer
p. 13/14: Frank Peinemann
p. 27-29, 31: Ulrich Kaifer
p. 33: D.N.S. Werbeagentur
p. 36: Ulrich Kaifer
p. 53, F1: Universität Bayreuth
p. 61, F2: MEV-Verlag
p. 69, F1: Ulrich Kaifer; F2: Frank Peinemann
p. 77: Frank Peinemann
p. 79, F1: Ulrich Kaifer; F2: Mesocosm GmbH
p. 87, F1, F2: Matthias Scheuermayer;
F3: Erik Haßmeyer, ©Fraunhofer IIS
p. 88, F6: Markus Geese, ©Fraunhofer IPT
p. 89, F7: Christian Hügel, ©Fraunhofer IIS
p. 90, F12, F13: Matthias Scheuermayer
p. 93, F1: Uwe Dettmar, Goethe-Universität Frankfurt
p. 93, F2, F3: Goethe-Universität Frankfurt
p. 108, F1: ©Fraunhofer-Allianz Food Chain Management
p. 110: panthermedia
p. 114: MEV-Verlag
p. 115: links (*left*): Fraunhofer IZI; rechts (*right*): Fraunhofer IVV
p. 116: Lichteinfluss©Fraunhofer IVV
p. 119: panthermedia
p. 121: ©W. Buetow, pixelio

Weiteres Bildmaterial / *further photographs*

Fraunhofer IME, Fraunhofer CMB, FCR – Center for Systems
Biotechnology, Fraunhofer-Gesellschaft, RWTH Aachen

Titelfoto / *Photo coverage*

Reinigung des rekombinanten Antikörpers P2G12 im
Reinraum des Fraunhofer IME, Aachen /
*Purification of the recombinant antibody P2G12 within the
cleanroom facilities of Fraunhofer IME, Aachen*

FRAUNHOFER IME

Fraunhofer IME

Bereich Molekularbiologie

Forckenbeckstr. 6
52074 Aachen, Germany
Tel: +49 241 6085 - 0
Fax: +49 241 6085 - 10000

Fraunhofer IME

Bereich Angewandte Oekologie

Auf dem Aberg 1
57392 Schmallenberg, Germany
Tel: +49 2972 302 - 0
Fax: +49 2972 302 - 319

Fraunhofer Center for

Molecular Biotechnology CMB

9 Innovation Way, Suite 200
Newark, DE 19711, USA
Tel: +1 302 369 3766

Fraunhofer Chile Research —

Center for Systems Biotechnology CSB

Avenida M. Sánchez
Fontecilla 310, Piso 14
Las Condes
7550296 Santiago, Chile
Tel: +56 2 378 1652

Fraunhofer IME

Abteilung Funktionelle und Angewandte Genomik

Hindenburgplatz 55
48143 Münster, Germany
Tel: +49 251 8322 - 302
Fax: +49 251 8328 - 371

Fraunhofer IME

Projektgruppe „Bio-Ressourcen“

Winchesterstr. 2
35394 Gießen, Germany
Tel: +49 641 9939 - 500
Fax: +49 641 4808 - 581

Fraunhofer IME

**Projektgruppe Translationale Medizin
und Pharmakologie**

Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main, Germany
Tel: +49 69 6301-7619
Fax: +49 6301-7617