



**JAHRESBERICHT
ANNUAL REPORT
2013/2014**

FRAUNHOFER IME

**JAHRESBERICHT
ANNUAL REPORT
2013/2014**

WILLKOMMEN

WELCOME

Das Jahr 2013 stand für das Fraunhofer IME im Zeichen weiterer Expansionen. Der Betriebshaushalt stieg um 12,9 %. Bei einem Rho-Gesamt von 91,5 % und einem Rho-Wirtschaft von 47,9 % konnte der Gesamthaushalt um 8,0 % auf 28 Mio. € gesteigert und ein herausragender Abschluss erlangt werden.

In Gießen wurde das LOEWE-Schwerpunktprogramm Bioressourcen erfolgreich beendet und zum 1. Januar 2014 in ein LOEWE-Zentrum für Insektenbiotechnologie und Bioressourcen überführt, welches für die nächsten sechs Jahre mit einem Projektfördervolumen von 36 Mio. € sowie 30 Mio. € für einen Institutsneubau in Gießen unterstützt wird. Wir gratulieren Prof. Vilcinskas und seinem Team ganz herzlich zu dieser herausragenden Leistung und bedanken uns beim hessischen HMWK, der JLU und THM Gießen sowie der Fraunhofer-Gesellschaft für die gewährte Unterstützung und Förderung. Dr. Schetelig etablierte seine Emmy-Noether Nachwuchsguppe und erhielt zudem eine Fraunhofer Attract-Förderung. Der Gießener Gruppe gelang es zudem, signifikante Industrieprojekte einzuwerben.

Mit Hilfe der LOEWE-Förderung des Landes Hessen setzte die Fraunhofer-Projektgruppe für Translationale Medizin und Pharmakologie (TMP) unter der Leitung von Prof. Geisslinger ihre Arbeit in Frankfurt erfolgreich fort. Diverse neue Projekte konnten erfolgreich eingeworben werden. Mittlerweile sind in Frankfurt über 25 IME-Mitarbeiter eingestellt.

Am IME in Aachen wurde das durch die Fraunhofer-Zukunftstiftung geförderte Malaria-Projekt weiter vorangetrieben und die ersten Impfstoffkandidaten für die Produktion und präklinische Testung vorbereitet. Der Bau der hierzu notwendigen Produktionshalle ist fertiggestellt. Die Produktionsanlage soll 2015 in Betrieb genommen werden.

Der IME-Arbeitsgruppe von Prof. Prüfer an der WWU Münster gelangen weitere Durchbrüche im Löwenzahnprojekt sowie mit der Forever Young-Technologie. Für beide Plattformen konnten signifikante Industriekooperationen begonnen werden.

Das Center for Molecular Biotechnology (CMB) in Delaware hat 2013 die klinische Prüfungsphase II von zwei Impfstoffkandidaten fortgesetzt und zudem ein neues Forschungsprojekt zur Entwicklung eines Gelbfieberimpfstoffes mit einem brasilianischen Partner begonnen. Prof. Yusibov vom CMB erhielt

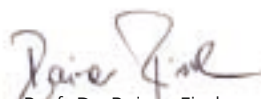
zusammen mit Prof. Sharon vom CMI in Boston den Fraunhofer-Preis 2013. Damit ging diese Auszeichnung zum ersten Mal an eine ausländische Fraunhofer-Einrichtung.

Das Center for Systems Biotechnology (CSB) in Chile konnte 2013 mit seinen derzeit 90 Mitarbeitern die Förderphase I erfolgreich bestehen und nun die Phase II einleiten.

Die Angewandte Oekologie in Schmallenberg setzte 2013 die Erfolge der vorangegangenen Jahre fort. Man hat sich als feste Größe in der internationalen Stoffregulation etabliert. So weisen vier Mesokosmos-Studien und drei Fisch Full Life-Cycle-Tests in 2013 das IME-AE als weltweit führende Auftragsforschungsinstitution bei diesen komplexen Studien aus. Die in den letzten Jahren in Entwicklung befindlichen Testsysteme (z. B. Tiermetabolismus, Tierversuchersatzmethoden) schreiten in der Implementierung weiter voran. Der Betriebshaushalt legte um 0,72 Mio. € zu, die Wirtschaftserträge wuchsen um 10 %. Neben dem wirtschaftlichen Erfolg entwickelt sich auch das wissenschaftliche Profil: Prof. Schlechtriem erhielt eine Honorarprofessur an der Universität Siegen. Die Vernetzung mit westfälischen Hochschulen unterschiedlicher Ausrichtungen (Münster und Siegen) ermöglicht Kooperationen mit vielfältigen Kompetenzen. Die erfolgreiche Entwicklung in den letzten Jahren wurde durch die Zusage von Mitteln zur Renovierung und zum Ausbau des Institutsteils in Schmallenberg in Höhe von 24,7 Mio. € durch das Land NRW und die Fraunhofer-Gesellschaft bestätigt. Bis 2020 werden damit unter anderem neue Gebäude für die ökologische Chemie und die Ökotoxikologie errichtet; es steht dann Platz für 160 Mitarbeiter zur Verfügung.

Wir danken allen Geschäfts- und Kooperationspartnern für die vertrauensvolle Zusammenarbeit sowie unseren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern für ihren enormen Einsatz und freuen uns mit Ihnen auf die neuen Herausforderungen.

Aachen und Schmallenberg, März 2014


Prof. Dr. Rainer Fischer


Prof. Dr. Christoph Schäfers



The Fraunhofer IME achieved another successful year of expansion in 2013, with a 12.9% increase in the operating budget and an 8% increase in the general budget, making a total of 28 million euro based on total proceeds of 91.5% and industry project revenues of 47.9%.

The LOEWE Bioresources Project in Gießen was completed successfully and transformed into a LOEWE Center for Insect Biotechnology and Bioresources, which began operations in January 2014. This center secured project funding of 36 million euro over 6 years and another 30 million euro for a new institute building in Gießen. We congratulate Prof. Vilcinskas and his team to this outstanding achievement and would like to thank the Hessian HMWK, JLU and THM Gießen as well as the Fraunhofer-Gesellschaft for their invaluable support. Dr. Schetelig established his Emmy-Noether group and obtained Fraunhofer-Attract funding for a young investigator group. The group in Gießen also secured funding for several large industry projects. Hessian LOEWE funding also provided Prof. Geisslinger and his team with the resources to pursue the objectives of the Fraunhofer project group for Translational Medicine and Pharmacology (TMP) in Frankfurt. Several new projects were secured and the group now has more than 25 Fraunhofer employees. The malaria project funded by the Fraunhofer Future Foundation began an interesting project phase in which multiple vaccine candidates are prepared for production and preclinical testing at the Fraunhofer IME in Aachen. The building for the vertical farm unit has been completed. The automated production system will commence operations in 2015.

The IME project group led by Prof. Prüfer at WWU in Münster achieved major breakthroughs in the dandelion rubber and forever young projects, resulting in major industry funding for both programs.

The Center for Molecular Biotechnology (CMB) in Delaware continued phase II clinical trials for two vaccine candidates and secured a new R&D project from a Brazilian partner for the development of a yellow fever vaccine candidate. Prof. Yusibov from the CMB and Prof. Sharon from CMI in Boston received the prestigious Fraunhofer-Prize in 2013, the first time this prize was awarded to a Fraunhofer Center outside Germany.

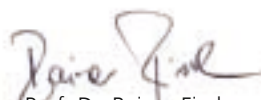
The Center for Systems Biotechnology (CSB) in Chile completed its phase I funding and commenced phase II funding after an extensive evaluation in January 2014. The CSB now has 90 employees.

In 2013, the IME Applied Ecology Division built on the success of previous years, becoming well-established in the field of international substance regulation. With four mesocosm studies and three fish full life cycle tests currently underway, the IME Applied Ecology Division is the foremost contract research institute in the world for these complex types of studies. We have also made progress in the implementation of test systems that have been under development in previous years, such as animal metabolism studies and alternative testing methods that reduce animal testing. The operating budget increased by 0,72 million euro and the proceeds from industrial projects increased by 10%. In addition to this economic success, the scientific profile of the institute has also become more prestigious.

Prof. Schlechtriem received an Honorary Professorship at the University of Siegen. The additional networking with the WWU Münster (Prof. Schäfers) and the University of Siegen will allow more diverse scientific topics to be covered. These achievements have been recognized by the state of NRW and Fraunhofer-Gesellschaft, resulting in additional funds of 24.7 million euro for the renovation and reconstruction of buildings in Schmallenberg. This will enable us to establish new buildings for Ecological Chemistry and Ecotoxicology providing space for a total of 160 employees in Schmallenberg by 2020.

We would like to take this opportunity to thank our business and collaboration partners for their loyalty and cooperation throughout 2013. Furthermore we would like to express our gratitude to our highly motivated and dedicated personnel for their contributions and efforts. Together with you we look forward to the challenges and opportunities of the forthcoming year.

Aachen and Schmallenberg, March 2014


Prof. Dr. Rainer Fischer


Prof. Dr. Christoph Schäfers

INHALT

▪ Vorwort	2	Angewandte Oekologie	
DAS INSTITUT IM PROFIL		▪ LATERRA – Einsatz von Biokohlesubstraten in der Forstwirtschaft	72
▪ Geschäftsfelder	6	▪ Entwicklung einer Methode zur Bestimmung des Plant Uptake Factors.....	74
▪ Organisation	16	▪ Konzeptentwicklung für die weiterführende Pflanzentestung von Tierarzneimitteln	76
▪ Kuratorium	18	▪ Endokrine Disruption bei Invertebraten – Reproduktionstest mit Wasserschnecken	78
FORSCHUNGS- UND DIENSTLEISTUNGSANGEBOT		20	▪ Fischhepatozytenassay zur Vorhersage der Bioakkumulation von Chemikalien.....
DAS INSTITUT IN ZAHLEN		38	▪ Nutzung von Umweltmonitoring-Daten zur Identifizierung bioakkumulierender Stoffe
FORSCHUNGSARBEITEN UND ANWENDUNGEN		40	82
Molekularbiologie			▪ Retrospektives Monitoring von Quecksilber in Fischen europäischer Gewässer.....
▪ Hocheffiziente Nanopartikel-basierte Malaria-Diagnostik (NAMADI)	42	▪ Abschätzung von Pflanzenschutzmittelrückständen in Fischfuttermitteln	86
▪ Prädiktive Marker für Entzündungsverläufe	44	▪ FoodMicroSystems: Mikrosystemtechnik für Lebensmittelsicherheit und -qualität	88
▪ Neue Methode zur Optimierung von Zuchtprogrammen der Ölpalme.....	46	SONDERBEITRÄGE	
▪ Pflanzenzellkulturen für die kosmetische Industrie	48	▪ Enzymatische Umwandlung pflanzlicher Zellwände zur Herstellung von Biokraftstoffen	90
▪ Produktion eines Malariaimpfstoff-Kandidaten in Pflanzen	50	▪ LOEWE-Zentrum für Insektenbiotechnologie und Bioressourcen (ZIB)	94
▪ Die AMA1 DICO Herstellungskampagne.....	52	▪ Science-Publikation des IME: Parasiten als Biowaffe invasiver Marienkäfer	100
▪ Entwicklung eines Immunassays für Wirtszellproteine aus <i>Nicotiana</i> -Pflanzen	54	NAMEN, DATEN, EREIGNISSE	
▪ Umweltfreundliche Schädlingsbekämpfung	56	▪ Universitätsanbindung für das Teilinstitut Angewandte Oekologie	102
▪ Der MEP-Weg als Plattform für Isoprenoid-Produktion in Pflanzen und Mikroben	58	▪ Highlights des Fraunhofer Chile Research – Center for Systems Biotechnology (CSB).....	106
▪ Das Malariaprojekt der Fraunhofer-Zukunftsstiftung	60	▪ Das Fraunhofer USA Center for Molecular Biotechnology verstärkt Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten	108
▪ Die Antagonisierung von PPAR _{GAMMA} als ein neues Therapiekonzept bei Sepsis-Patienten	62	NETZWERKE UND KOOPERATIONEN	
▪ Entwicklung prädiktiver human-experimenteller Schmerzmodelle.....	64	112	
▪ Untersuchungen zur fluoreszenz-optischen Bildgebung bei Psoriasis-Arthritis	66	VERÖFFENTLICHUNGEN UND PRÄSENTATIONEN	
▪ Fraunhofer CMB entwickelt neuen Immunisierungsansatz gegen Malaria	68	128	
▪ Das FCR-Center für Systembiotechnologie (CSB): Geschäftsfelder und Projektbericht	70	Impressum	
		160	

CONTENTS

▪ Preface	3
-----------------	---

FRAUNHOFER IME PROFILE

▪ Business areas	7
▪ Organization	16
▪ Advisory Board	19

RESEARCH, DEVELOPMENT AND SERVICES 21

INSTITUTE DATA 39

RESEARCH ACTIVITIES AND APPLICATIONS 41

Molecular Biology

▪ Highly efficient Nanoparticle-based Malaria-Diagnostic (NAMADI)	43
▪ Predictive markers for chronic inflammation	45
▪ A novel method to improve oil palm breeding programs	47
▪ Plant cell cultures for the cosmetic industry	49
▪ Production of a Malaria vaccine candidate in plants.....	51
▪ The AMA1 DICO campaign	53
▪ Development of a host cell protein ELISA for <i>Nicotiana</i> proteins	55
▪ Eco-friendly pest control.....	57
▪ The MEP pathway as a platform for Isoprenoid formation in plants and microbes	59
▪ The Fraunhofer future foundation Malaria project	61
▪ Antagonism of PPAR _{GAMMA} as a new therapy concept in sepsis patients	63
▪ Development of predictive human experimental pain models.....	65
▪ Optical fluorescence imaging of psoriatic arthritis.....	67
▪ Fraunhofer CMB develops a new vaccine approach against malaria.....	69
▪ FCR Center for Systems Biotechnology (CSB): Business areas progress report	71

Applied Ecology

▪ LATERRA – the use of biochar substrates in forestry	73
▪ Development of a procedure to determine the plant uptake factor	75
▪ Concept development for extended plant testing of veterinary medicinal products.....	77
▪ Endocrine disruption in invertebrates – reproduction test using aquatic snails	79
▪ Hepatocyte assay to predict the bioaccumulation of chemicals in fish	81
▪ Using environmental monitoring data to identify bioaccumulating chemicals	83
▪ Retrospective monitoring of mercury in european freshwater fish.....	85
▪ Development of a dietary burden calculator for fish metabolism studies	87
▪ FoodMicroSystems: Microsystems for food safety and quality	89

FEATURE ARTICLES

▪ Enzymatic conversion of plant cell walls for the production of biofuels	91
▪ LOEWE-Centre for insect biotechnology and bioresources.....	95
▪ Science publication of the IME: parasites as bioweapons the invasive ladybird	101

NAMES, DATES, EVENTS

▪ New links with the university sector for the Fraunhofer IME Applied Ecology Division	103
▪ Highlights from Fraunhofer Chile Research-Center for Systems Biotechnologie (FCR-CSB).	107
▪ Fraunhofer USA Center for Molecular Biotechnology expands research and development	109

NETWORKS AND COOPERATIONS 112

PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS 128

Editorial notes	160
-----------------------	-----

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

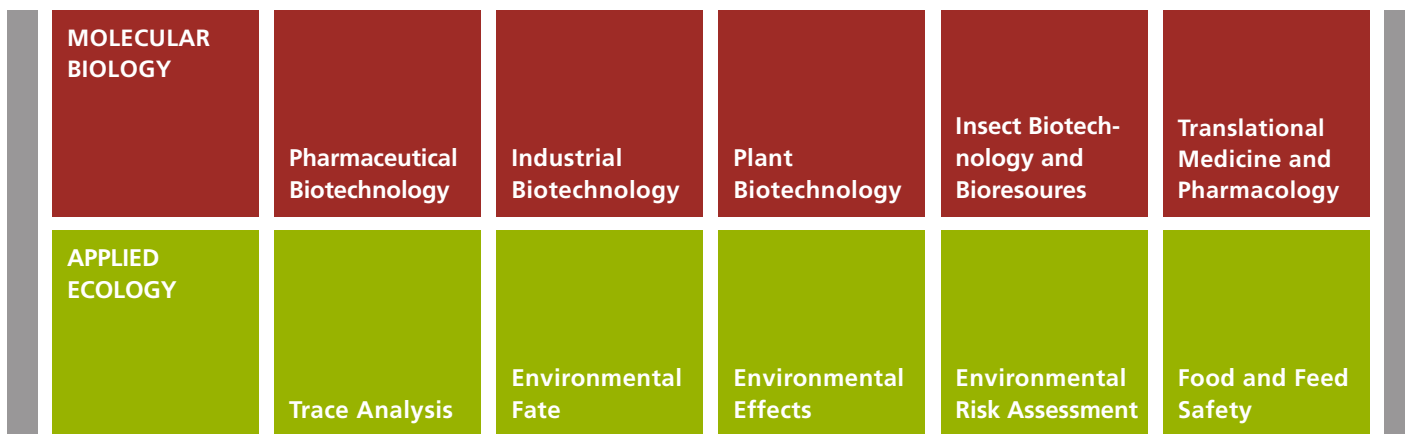
Mit den Arbeitsgebieten der „Molekularen Biotechnologie“ bietet das IME der Pharma-, Agro- und Ernährungsindustrie sowie der Chemie eine auf die Auftragsforschung hin angelegte Einheit an, die Forschungs- und Entwicklungsaufgaben sowie Servicearbeiten übernimmt. Dadurch sollen die Markteinführung neuer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

Funktionelle und Angewandte Genomik

Der Schwerpunkt dieses Geschäftsfeldes liegt in der Bereitstellung neuer bzw. Optimierung bestehender Nutzpflanzen durch Verfahren der modernen Züchtungsforschung. Im Vordergrund stehen dabei Nutzpflanzen, die industrierelevante Rohstoffe in Form von Stärke und Naturkautschuk produzieren. Ergänzt werden diese Aktivitäten durch Arbeiten mit Proteinbiopolymeren (Forisome), von denen wir uns neue Möglichkeiten zur Erzeugung funktionalisierter Motorproteine für biotechnologische Anwendungen erhoffen. Für die Bearbeitung der einzelnen Forschungsgebiete werden Verfahren der modernen Proteom- und Genomanalyse angewendet und weiterentwickelt. Die Forschungsarbeiten sind in ein überregionales Netzwerk an Kooperationspartnern aus natur- und ingenieurwissenschaftlichen Disziplinen eingebunden, wodurch auch ein hohes Maß an Umsetzung der gewonnenen Erkenntnisse in technische Produkte bzw. Applikationen gewährleistet wird.

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 am Menschen 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 Hybridomtechnologie isoliert. Zur Produktoptimierung werden rekombinante Methoden eingesetzt, die ein rationales Proteindesign über molekulare Evolution ermöglichen. Die biologische Effizienz der Moleküle wird in *in-vitro*- und *in-vivo*-Testsystemen inkl. molekularer Bildgebung dokumentiert. Nach Abschluss dieser Versuche werden die rekombinanten Proteine, z. B. für den Einsatz in Protein-chips 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 activities of the Fraunhofer IME cover two main areas: Molecular Biology and Applied Ecology. This interdisciplinary organization allows us to integrate our expertise in relevant scientific disciplines covering both areas, in co-operation with external institutions and partners, providing a basis for the successful completion of complex projects.

MOLECULAR BIOLOGY

The Fraunhofer IME Molecular Biology Division offers contract research and technical services to the pharmaceutical, biotechnology, agricultural, chemical and food/feed industries. We aim to support the development of novel products and processes, ultimately bringing them to market. We emphasize the development of novel enabling technologies and the corresponding intellectual property. Our activities are divided into the following business areas:

Functional and Applied Genomics

The focus of this business area is the use of modern breeding research methods to develop new crops or to optimize traits in existing crops, particularly those producing industry-relevant raw materials in the form of starch and natural rubber. These activities are complemented by additional research into protein biopolymers (forisomes), which may allow the production of functional motor proteins for biotechnological applications. We develop novel genomic and proteomic analysis methods to make progress in these research topics. Our research is integrated into a regional network of cooperation partners from science and engineering disciplines, allowing our research to be implemented in the form of technical products and applications.

Pharmaceutical Product Development

Nearly 35 years have passed since the creation of the first monoclonal antibodies (mAbs). Today, more than 30 approved mAbs are available, representing the front line of the burgeoning biopharmaceuticals industry. Some mAbs have achieved blockbuster status with sales exceeding \$US 1 billion per year. The Pharmaceutical Product Development business area provides expertise in the production of challenging recombinant fusion proteins using bacteria and mammalian cells. We focus on the development of new antibody-based diagnostic and therapeutic reagents for human applications and the optimization of commercially-established and pharmaceutically-relevant diagnostic and therapeutic products. New antigen-specific reagents can be isolated from immunized animals using hybridoma technology, but combinatorial approaches involving molecular evolution can then be used to optimize these reagents either randomly or by rational protein design.

The biological efficacy of these reagents can be established using different *in vitro* and *in vivo* test systems, including molecular imaging. The recombinant proteins can also be optimized for use in protein chips, or integrated into diagnostic kits for the detection of human and 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 durch statistische Versuchsplanung 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 Bereitstellung von pflanzlichen Stammzellen für die kosmetische Industrie.

Industrielle Biotechnologie

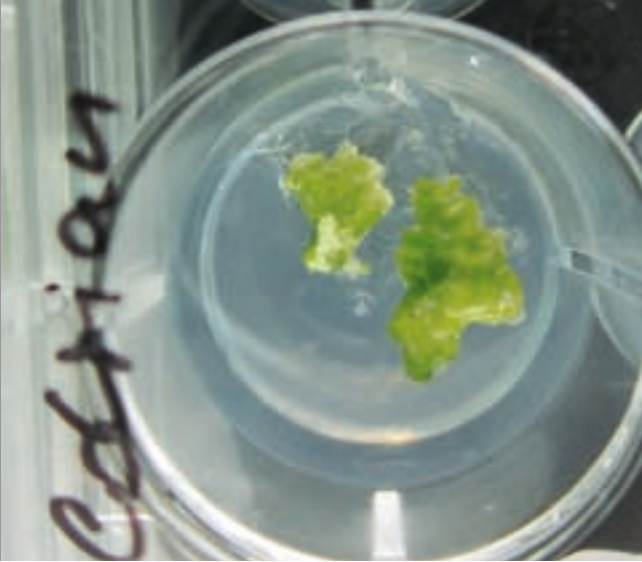
Eine Vielzahl von Mikroorganismen und Pflanzen besitzt die Fähigkeit zur Synthese von komplexen, chemisch äußerst anspruchsvollen Naturstoffen. Die Natur entwickelte hierfür in den produzierenden Organismen oft aufwändige Biosynthesewege, oftmals mit chemischen Reaktionen, die selbst im Vergleich zu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

beispiellos 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, für die seit 2009 eine Herstellungserlaubnis gem. § 13 AMG für biopharmazeutische Wirkstoffe für klinische Prüfungen (Phase I) vorliegt. Nach erfolgreich verlaufener Reinspektion im April 2012 wurde diese Herstellungserlaubnis auf Wirkstoffe für klinische Prüfungen der Phase II sowie auf Prüftätigkeiten (chemisch/physikalisch, biologisch sowie mikrobiologisch für nicht-sterile Produkte) erweitert.



Plant Biotechnology

Biotechnology can be used to modify plants and improve their agronomic performance, e.g. by conferring pathogen resistance or stress tolerance. The same techniques can be used to modulate metabolic pathways so that defined secondary metabolites are either enriched or depleted in 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 bio-factories to produce pharmaceutical and industrial proteins in large amounts. This technique is known as molecular farming, and could be developed as an alternative production system for antibodies, blood substitutes, vaccines and enzymes. We also focus on 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 based on statistical experimental design, and the high-content screening of plant lines. In this context, we aim to determine the molecular and cellular mechanisms affecting protein production using transcriptomics, proteomics and metabolomics. Finally, the business area focuses on the establishment of novel techniques to enhance plant growth, allowing the exploitation of plant biomass and the development of plant stem cell lines for the cosmetics industry.

Industrial Biotechnology

Many microbes and plants can synthesize complex natural products that are difficult to produce by chemical synthesis. In this context, nature has provided elaborate biochemical factories often involving reactions that cannot be replaced by modern chemical synthesis methods. Humans use these complex molecules in many ways, e.g. as spices, flavors, fragrances and pharmaceuticals. However, such 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 bio-organic synthesis (using

isolated enzymes). The Industrial Biotechnology business area 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 expression platforms. Each platform has fundamentally different biological properties and differs in its suitability for certain proteins, processes, markets and regulatory requirements. These expression systems must therefore be evaluated during early product development or at the proof-of-concept stage, in order to avoid delays and attrition later on. We have used different expression platforms at the pilot and feasibility-assessment scales to produce a wide range of proteins, and we can therefore provide expertise based on extensive hands-on experience. We can 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. In 2009, a manufacturing license was granted by the competent authorities in Germany for the production of active pharmaceutical ingredients for phase I clinical trials. After a successful re-inspection of the facility in April 2012, the manufacturing authorization was extended to include active pharmaceutical ingredients for phase II clinical trials and contract quality control services (chemical/physical, biological and microbiological control for non-sterile products).



Insektenbiotechnologie und Bioressourcen

Die Fraunhofer-Projektgruppe Insektenbiotechnologie und Bioressourcen 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.

Translationale Medizin und Pharmakologie

Die Projektgruppe Translationale Medizin und Pharmakologie arbeitet auf den Gebieten Wirkstoffforschung, präklinische und klinische Modellentwicklung und klinische Forschung. Das übergeordnete Ziel ist die Entwicklung prädiktiver pharmakologischer Modelle, 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. Auf der Basis pathophysiologisch relevanter Signalnetzwerke wird nach innovativen neuen Therapieansätzen geforscht (Systemmedizin). Die Indikationsschwerpunkte der Projektgruppe orientieren sich an der historisch gewachsenen Expertise der Goethe-Universität auf den Therapiefeldern Entzündung, Schmerz, Autoimmunkrankheiten und neurodegenerative Krankheiten. Mit der Projektgruppe Translationale Medizin und Pharmakologie verfügt das IME über ein komplettes Technologieportfolio für Arzneimittelentwicklungen entlang der Wertschöpfungskette.

Auftragsarbeiten

Die Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten innerhalb der Geschäftsfelder des IME erfordern bestimmte Plattformentchnologien, 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-Imagingverfahren.



Insect Biotechnology and Bioresources

The Fraunhofer Insect Biotechnology and Bioresources project group is located at the Technology and Innovation Center in Giessen (TIG). This is the first group in Germany dedicated to insect biotechnology, therefore enlarging the IME portfolio of cutting-edge technologies. As an emerging and globally prospering research field with enormous value-creation potential, insect biotechnology uses insects as a source of new lead structures that can be used to develop innovative applications in medicine, agriculture and industrial biotechnology. There are more than one million known insect species, making them the most diverse and evolutionarily successful group of organisms in the world. State-of-the-art analytical tools covering genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics and bioinformatics are used 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 group also focuses on the development of new model or indicator organisms, such as the red flour beetle *Tribolium castaneum* which can be used for the assessment of chemicals in line with the European Community REACH regulations, ecotoxicological studies or the analysis of food and animal feed.

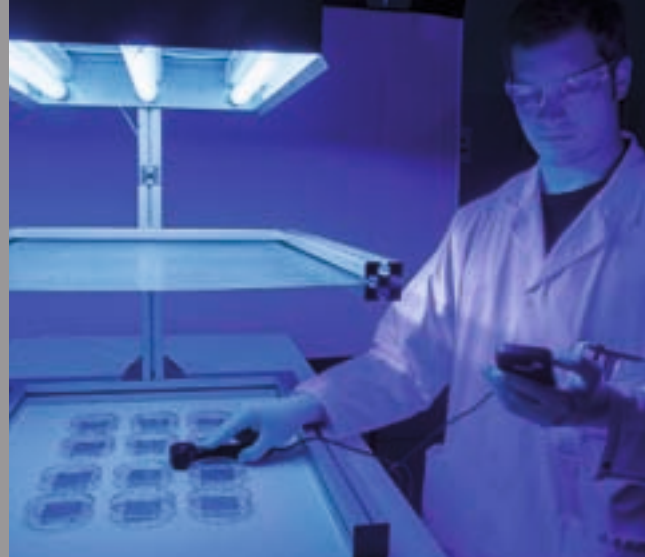
Translational Medicine and Pharmacology

The Translational Medicine and Pharmacology group focuses on drug research, the development of predictive preclinical and clinical models of disease, and clinical research. The synergy generated by housing predictive preclinical and clinical models under one roof makes 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 (including neuropathic, oncological and post-operative pain), arthritic diseases and skin disorders. Our expertise in the field of pathophysiological signaling pathways,

allows us to carry out research on novel and innovative therapeutic approaches based on systems medicine. Drawing on cutting-edge research activities and intellectual property within Goethe University Frankfurt, we apply the latest technology and research concepts to our collaborative projects, with pre-competitive research focusing on the treatment of chronic inflammatory joint disease, pain, autoimmune-mediated and neurodegenerative disorders. The project group has developed a portfolio of technologies for drug research and development across the value chain.

Contract Services

The R&D activities in the various Fraunhofer 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, including sequencing, chip technologies, proteomics, metabolomics, recombinant protein production, protein purification, protein structural and functional analysis, antibody manufacturing and high-throughput imaging technologies. These are available to 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 die Exposition von Verbrauchern 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, die für Registrierung und Kennzeichnung gefordert sind, bis hin zu komplexen Studien zur Bearbeitung differenzierter Fragestellungen. Neben experimentellen Untersuchungen und Computersimulationen umfasst das Geschäftsfeld auch die Verbesserung von Strategien zur Risikoabschätzung und die Erstellung von Gutachten zur Stoff- und Produktbewertung in Bezug auf die Umwelt. Den rechtlichen Rahmen bilden die in der EU gültigen Regelungen zur Gefährdungsabschätzung und Risikobewertung von industriellen Chemikalien (REACH), Bioziden, Human- und Tierarzneimitteln 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 von Pflanzenschutzmitteln 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 (in Fischen, Geflügel und Wiederkäuern) 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 Metabolite nach guter Laborpraxis (GLP).



APPLIED ECOLOGY

The Fraunhofer IME Applied Ecology Division aims to assess the risk posed by synthetic chemicals and natural substances towards ecosystems, as well as human exposure via contaminated food, feed and consumer products. Our activities are divided into the following business areas:

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 that are required for the notification and labeling of industrial chemicals and products as well as complex studies addressing highly differentiated, detailed problems. In addition to experimental investigations and computer simulations, the activities in 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 human and veterinary medicinal products, as well as corresponding regulations in the USA and Japan.

Fate and Effect of Agrochemicals

In this business area, we assess and investigate the environmental risk of plant protection products according to national and international legislation covering their registration, e.g. EC 1107/2009. We focus on the development and application of targeted studies addressing specific concerns, including both standardized and higher-tier studies for risk assessment to determine intrinsic substance properties. Our experimental work is supported and finalized by exposure and effect modeling, expert reports and consultations. We help our clients to quantify the risks of plant protection products by addressing their concerns in specific studies designed to minimize uncertainties in risk assessment. Our role is therefore to act as a scientific mediator between industry and the regulatory bodies.

Uptake and Metabolism of Agrochemicals

In this business area, we investigate the uptake and metabolism of agrochemicals in crops and farm animals (including cultured fish and agricultural livestock) according to national and international legislation for the assessment of consumer risks, e.g. EC 1107/2009. High-resolution mass spectroscopy combined with cutting-edge NMR analytics and radiolabeling (^{14}C) allows us to detect and identify unknown metabolites according to good laboratory practices (GLP).



Lebens- und Futtermittelsicherheit

Das Geschäftsfeld umfasst die Untersuchung und Bewertung von Lebens- und Futtermitteln sowie Bedarfsgegenständen im Kontext national und international vorgegebener gesetzlicher Normen.

Einen weiteren Schwerpunkt stellt die Entwicklung innovativer Detektionsverfahren dar, die zur Analytik von Kontaminanten und Aromastoffen eingesetzt werden können. Die Entwicklung 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. 118) 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. Wir sind für die Prüfmethode Atomspektrometrie (inkl. Element-Massenspektrometrie), Hochleistungsflüssigkeits- und Gaschromatographie (inkl. Kopplungen mit Massenspektrometern) sowie 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. Daneben werden auch Monitoringprogramme für Partner aus der Industrie erarbeitet und umgesetzt, beispielsweise zur Überprüfung des Erfolgs von freiwilligen Maßnahmen im Rahmen der Chemikaliennutzung.

Boden- und Gewässerschutz

Der Fokus dieses Geschäftsfeldes liegt auf der Bewertung der chemischen und biologischen Qualität von Boden und Gewässern. Den gesetzlichen Rahmen bildet zum einen das Bundesbodenschutzgesetz, 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, etwa durch die analytische Erfassung bioverfügbarer Stofffraktionen. Zur Bewertung von Wasser- und Sedimentqualität werden unter anderem Biomarker und Bioassays eingesetzt und Methoden des ökologischen Monitorings weiterentwickelt. In unmittelbarem Zusammenhang mit der Umsetzung der Europäischen Wasserrahmenrichtlinie stehen Arbeiten zur Festsetzung von Qualitätsstandards für Wasser, Sediment und Biota.



Food and Feed Safety

This business area focuses on 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 a system we developed to distinguish animal species in food, and rapid gas sensors to ensure food production quality. This expertise provides an important contribution to food chain management. The IME, together with its partners in the Fraunhofer Food Chain Management Alliance FCM (see page 119) provides comprehensive solutions for all stakeholders in the food chain.

Environmental Monitoring

Many environmental policy decisions are based on knowledge concerning the occurrence and distribution of chemical substances in the environment. We have extensive 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 sample preparation, atomic spectrometry (including elemental mass spectrometry) and high performance liquid and gas chromatography (coupled to mass spectrometry). 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. We also develop and implement monitoring programs for industry partners, e.g. to check the success of voluntary measures in the framework of chemical applications.

Soil and Water Protection

This business area focuses on assessments to determine the chemical and biological quality of soil and water according to the German Federal Soil Protection Act and the EU Water Framework Directive. We develop and apply strategies to identify existing or potential hazards for natural soil functions caused by the impact of anthropogenic activities. We consider availability/bioavailability in this context, e.g. by the analytical determination of bioavailable fractions. We investigate water and sediment quality using biomarkers, bioassays and by ecological monitoring. Furthermore, we carry out studies that investigate priority setting with respect to (legal) measures relating 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:

Dr. Harald Seulberger (Vorsitzender)

BASF SE, Limburgerhof

Dr. Carl Bulich

Bundesverband Deutscher Pflanzenzüchter e. V., Bonn

Dr. Terry Clark

Syngenta, Jeallott's Hill Research Station, Bracknell, UK

Dr. Friedrich Dechet

Industrieverband Agrar (IVA), Frankfurt

Dr. Gerhard Görlitz

Bayer CropScience AG, Monheim

Prof. Dr. Roland Kubiak

RLP AgroScience GmbH, Neustadt a. d. Weinstraße (Gast)

Dr. Henk van Liempt

Bundesministerium für Bildung und Forschung, Berlin

Prof. Dr. Karl-Heinz Maurer

AB-Enzymes, Darmstadt

Dr. Hans-Gerd Nolting

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit,
Braunschweig

Dr. Dr. h. c. Christian Patermann

ehemals Direktor Generaldirektion Forschung der
Europäischen Kommission, 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 University

Dr. Klaus Günter Steinhäuser

Umweltbundesamt, Dessau

Dr. Hans-Ulrich Wiese

ehemals Fraunhofer-Vorstand (ständiger Gast im Kuratorium)

Die jährliche Kuratoriumssitzung wurde am 25. April 2013
im Fraunhofer IME, Bereich Molekularbiologie in Aachen
abgehalten. Der Vorstand der Fraunhofer-Gesellschaft wurde
durch Frau Dr. Gabriela Schumann vertreten.

ADVISORY BOARD

In 2013, the following representatives from government, industry and academia were members of the Advisory Board:

Dr. Harald Seulberger (Chairman)

BASF SE, Limburgerhof

Dr. Carl Bulich

German Plant Breeders' Association, Bonn

Dr. Terry Clark

Syngenta, Jeallott's Hill Research Station, Bracknell, UK

Dr. Friedrich Dechet

Industrial Association Agrar, Frankfurt

Dr. Gerhard Görlitz

Bayer CropScience AG, Monheim

Prof. Dr. Roland Kubiak

RLP AgroScience GmbH, Neustadt a. d. Weinstraße (guest)

Dr. Henk van Liempt

Federal Ministry of Education and Research, Berlin

Prof. Dr. Karl-Heinz Maurer

AB-Enzymes, Darmstadt

Dr. Hans-Gerd Nolting

Federal Office of Consumer Protection and Food Safety,
Braunschweig

Dr. Dr. h. c. Christian Patermann

Formerly Director Directorate General for Research
and Innovation of the European Commission, Bonn

Dr. Thomas Reichelt

Federal Ministry of Defense, Bonn

Prof. Dr. Joachim Schiemann

Federal Research Centre for Cultivated Plants –
Julius Kühn-Institut, Braunschweig

Prof. Dr.-Ing. Ernst Schmachtenberg

Rector, RWTH Aachen University

Dr. Klaus Günter Steinhäuser

German Federal Environment Agency, Dessau

Dr. Hans-Ulrich Wiese

Formerly member of the Executive Board of Fraunhofer
(permanent guest)

The annual meeting of the Advisory Board was held on April 25, 2013, at the Fraunhofer IME Molecular Biology Division in Aachen. The Executive Board of the Fraunhofer-Gesellschaft was represented by Dr. Gabriela Schumann.

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, chronischen Entzündungen, 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
- Pflanzentransformation
- Herstellung von Pflanzen mit verbesserten agronomischen Eigenschaften
- Metabolic Engineering zur Verbesserung pflanzlicher Stoffwechselwege
- Molecular Farming: Produktion technischer Proteine und rekombinanter Pharmazeutika in Pflanzen und Pflanzensuspensionszellen
- Optimierung von Prozess- und Kultivierungsbedingungen durch statistische Versuchsplanung
- 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
- Etablierung von pflanzlichen Stammzellen

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

Pharmaceutical Product Development

- Development of recombinant diagnostic and therapeutic proteins
- novel immunization protocols for the generation of monoclonal antibodies
- selection and characterization of recombinant antibodies
- monovalent and multivalent fusion proteins (pro-drugs, toxins, bispecific antibodies)
- optimized expression of functional recombinant pharmaceuticals in heterologous expression systems (*Escherichia coli*, mammalian cells)
- Optimization of validated binding structures
- recombinant DNA technology and molecular evolution
- development of novel platform technologies
- Development of novel strategies for the diagnosis and treatment of cancer, chronic inflammation, 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
- Plant transformation
- Development and optimization of crops with improved stress tolerance and agronomic traits
- Metabolic engineering to improve metabolic pathways
- Molecular Farming: the production of recombinant pharmaceuticals and technical proteins in plants and plant cell suspension cultures
- Optimization of process and cultivation conditions through statistical experimental design
- 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 plant stem cell lines

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)
- 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 - 150 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 und Bioressourcen

- 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)

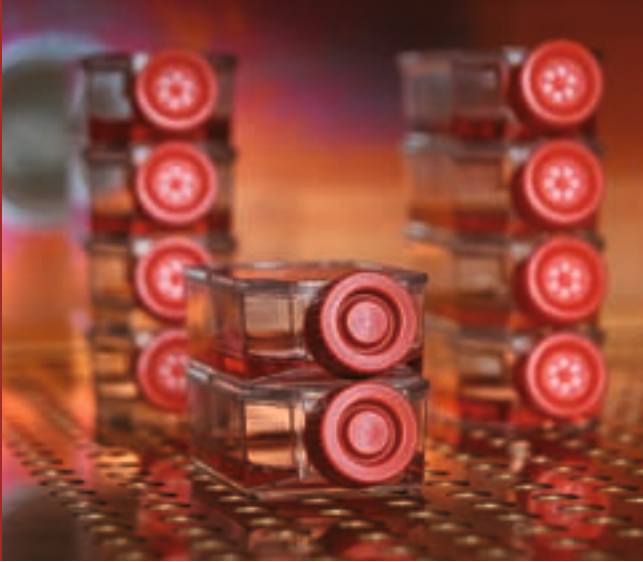
- Impfstoffentwicklung und Herstellung
- Transiente Genexpression
- Funktionale Genomik anhand Virus-induziertem Gene Silencing
- Real-time PCR
- Gerichtete Evolution
- Entwicklung viraler Vektoren
- Entwicklung industrieller Biokatalysatoren

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)
- 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

- Consultation for the development and construction of expression strains and choice of expression hosts
- Development of expression strains
- Process development and feasibility studies for the production of recombinant proteins
- Production of recombinant proteins (non-GMP) at the 1-150 L scale
- GMP-compliant production of recombinant active pharmaceutical ingredients (APIs) for clinical trials at the 30-500 L scale
- Consultation for 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

Insect Biotechnology and Bioresources

- 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 that mediate pest resistance in crop plants
- Development of new strategies to reduce pest and vector insects with minimal environmental impact
- Comparative transcriptomics and proteomics in insects
- Use of insects as whole-animal high-throughput systems for the assessment of chemicals and the analysis of food and animal feed safety

Contact

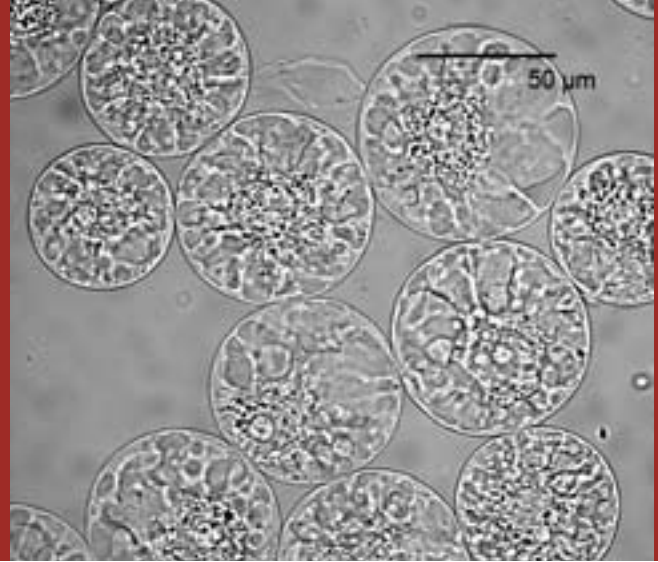
Prof. Dr. Andreas Vilcinskis
Tel: +49 641 9939-500
andreas.vilcinskis@ime.fraunhofer.de

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
vyusibov@fraunhofer-cmb.org



Translationale Medizin und Pharmakologie

- Medizinalchemie und Drug Design
- *In vitro*-Pharmakologie und Screening
- Tiermodelle für neuropathische, akute und entzündliche Schmerzen, neurodegenerative Erkrankungen, akute und chronische Entzündung, Sepsis, Gefäßverletzungen, Autoimmunerkrankungen und Wundheilung
- Schmerz- und Analgesie-Modelle und quantitative sensorische Testung im Menschen
- Planung, Durchführung und Analyse von Klinischen Studien (Phase I-III)
- Präklinisches und klinisches PK/PD Modelling
- Repurposing von Wirkstoffen
- Biobanking/Biosampling

Ansprechpartner

Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger

Tel: +49 69 6301 - 7619

gerd.geisslinger@ime.fraunhofer.de

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 - 150 L
- Antikörperherstellung / -modifikation
- Rekombinante Antikörpertechnologien / Bioassayentwicklung
- Rekombinante Immundiagnostika und -therapeutika
- Tiermodelle / *in vivo*-Imaging
- Produktion und Reinigung rekombinanter Proteine
- Metabolomics
- cGMP-konforme Herstellung rekombinanter Biopharmazeutika
- Biacore Interaktionsanalysen (SPR)
- LC-MS/MS Wirkstoffanalyse und Biomarker
- Klinische Prüfungen



Translational Medicine and Pharmacology

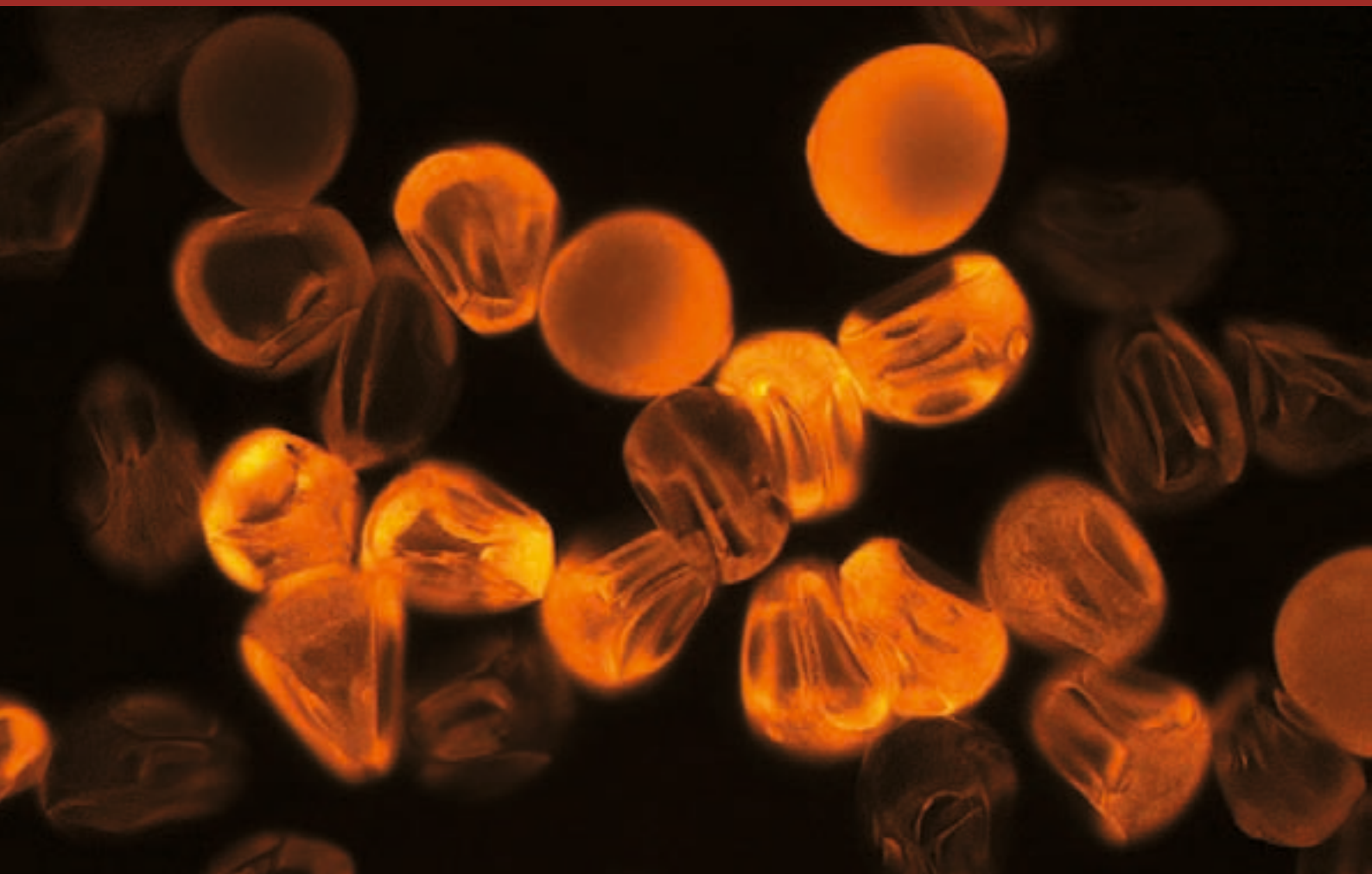
- Medicinal chemistry and drug design
- *In vitro* pharmacology and screening
- Animal models of neuropathic pain, acute and inflammatory pain, neurodegenerative diseases, acute and chronic inflammation, sepsis, vascular injury, autoimmune disease and tissue repair
- Pain and analgesia assessment and quantitative sensory testing in humans
- Planning, performance and analysis of phase I-III clinical studies
- Preclinical and clinical modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics
- Drug repurposing
- Biobanking/biosampling of clinical specimens

Contact

Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger
Tel: +49 69 6301 - 7619
gerd.geisslinger@ime.fraunhofer.de

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 structural 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 (1-150 L scale)
- Antibody production and modification
- Recombinant antibody technologies / bioassay development
- Recombinant immunodiagnostics and immunotherapeutics
- Animal models / *in vivo* imaging
- Production and purification of recombinant proteins
- Metabolomics
- cGMP-compliant production of recombinant biopharmaceuticals
- Biacore interaction analysis (surface plasmon resonance)
- LC-MS/MS drug analysis and biomarker discovery
- Clinical trials



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

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)

Dipl. Biol. Holger Spiegel
Tel: +49 241 6085-12461
holger.spiegel@ime.fraunhofer.de

Production of recombinant proteins / Biotechnology 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 immunodiagnosics and immunotherapeutics

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

Animal models / *in vivo* imaging

Dr. Theo Thepen (IME-MB)
Tel: +49 241 6085-11131
theophilus.thepen@ime.fraunhofer.de

Dr. Natasja De Bruin (IME-TMP)
+49 69 6301-7159
natasja.debruin@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

Medicinal chemistry and drug design

Prof. Dr. Michael J. Parnham (IME-TMP)
Tel: +49 69 6301-84234
michael.parnham@ime.fraunhofer.de

***In vitro* tests / compound screening**

Prof. Dr. Michael J. Parnham (IME-TMP)
+49 69 6301-84234
michael.parnham@ime.fraunhofer.de

LC-MS/MS drug analysis and biomarker discovery

Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger (IME-TMP)
Tel: +49 69 6301-7619
gerd.geisslinger@ime.fraunhofer.de

Clinical research

Dr. Frank Behrens (IME-TMP)
+49 69 6301-7302
frank.behrens@ime.fraunhofer.de

ANGEWANDTE OEKOLOGIE APPLIED ECOLOGY

Chemikalien- und Produktsicherheit

- Standardstudien zur Registrierung und Kennzeichnung von „schwierigen“ Industriechemikalien (inklusive Metallen), Bioziden und Pharmazeutika: Erfassung von physikalisch-chemischen Eigenschaften, Verbleib in der Umwelt, Bioakkumulation/ökotoxikologische Tests
- Wirkungs- und Verbleibsstudien mit Nanomaterialien
- Komplexe Studien für spezielle Fragestellungen: modifiziert für flüchtige/schwerlösliche/leicht abbaubare Substanzen, Mikro-/Mesokosmosstudien, Expositionsabschätzung von chemischen und biologischen Agenzien in Wasser, Böden und Verbraucherprodukten durch Entwicklung/Anpassung von Expositionsszenarien und -modellen
- Funktionsprüfung/-optimierung von Produkten mit funktionalen Nanomaterialien
- Prüfungen des Transformations- und Lösungsverhaltens und der Bioverfügbarkeit von Metallen und Metallverbindungen einschließlich Elementspeziesanalytik
- Prüfung belasteter Materialien auf Umweltchemikalien
- Entwicklung/Anpassung von Test- und Bewertungsstrategien der ökologischen Risikoabschätzung
- Gutachten zur Umweltverträglichkeit von Stoffen und Produkten
- Unterstützung bei der Registrierung und Zulassung von Chemikalien: Beratung in Zusammenhang mit umweltrelevanten Spezialaspekten unter REACH

Ansprechpartner

Organische Stoffe: Dr. Dieter Hennecke

Tel: +49 2972 302 - 209

dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de

Metalle/Metallverbindungen: Dr. Thorsten Klawonn

Tel: +49 2972 302 - 119

thorsten.klawonn@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; Abbau und Transformation in Boden, Wasser/Sediment, Photolyse, Hydrolyse, Bioakkumulation); Effekte auf Wasser- und Bodenorganismen
- Higher Tier Risk Assessment (HTRA): Entwicklung, Implementierung und Durchführung von experimentellen Studien und Modellen wie Lysimeterstudien, Studien in „Fate“-ökosystemen; Abbau im Boden unter Freilandbedingungen, substanzspezifische Modifikation von Standard-Verbleibsstudien; Expositionsmodellierung (inverse Modellierung, GIS-Analysen, substanzspezifische Szenarien); ökotoxikologische Tests, z. B. mit Nicht-Standardarten (Art-Empfindlichkeits-Verteilungen) oder modifizierter Exposition, Fish Full Life Cycle-Tests, Mikro-/Mesokosmosstudien; Wirkungsmodellierung (TDTK, 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: Prof. 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 problematic industrial chemicals (including metals), biocides and pharmaceuticals; determination of physicochemical properties, fate in the environment, bioaccumulation and ecotoxicological tests
- Fate and effect studies with nanomaterials
- Complex studies for specific problems modified for volatile, poorly-soluble and/or readily-degradable substances; microcosm/mesocosm studies; exposure assessments for chemical and biological agents in water, soil and consumer products by the elaboration/adaptation of exposure scenarios and exposure models
- Function testing/optimization of products with functional nanomaterials
- Testing the transformation/dissolution behavior and the bioaccessibility of metals and metal compounds including elemental species analysis
- Testing contaminated materials for environmental chemicals
- Elaboration/adaptation of test and assessment strategies for ecological risk assessments
- Expert reports on the environmental safety of chemical substances and products
- Support for the registration and notification of chemical substances; consultation in the context of REACH

Contact

Organic substances: Dr. Dieter Hennecke

Tel: +49 2972 302 - 209

dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de

Metals/metal compounds: Dr. Thorsten Klawonn

Tel: +49 2972 302 - 119

thorsten.klawonn@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 Agrochemicals

- Standard risk assessment: GLP studies and calculations according to international guidelines (OECD, OPPTS and JMAFF) relating to physicochemical properties, fate (e.g. exposure modeling, kinetic analyses according to FOCUS, degradation and transformation in soil and water/sediment, photolysis, hydrolysis and bioaccumulation) and effects on water/soil organisms
- Higher-tier risk assessment (HTRA): Development, implementation and performance of experimental studies and models, e.g. lysimeter studies, fate-o-cosms, outdoor soil degradation, substance-specific modification of standard fate studies, exposure modeling (inverse modeling, GIS analysis, substance-specific scenarios), tests with non-standard species or with modified exposure, fish full life cycle tests, microcosm and mesocosm studies, effect modeling (TDTK, population and food web), evaluations and expert reports on HTRA studies carried out by other institutions
- Research and development projects and expert reports on general and specific issues relating to the environmental risk assessment of pesticides

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: Prof. 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. Wein oder Apfelbaumkulturen)
- Metabolismus in Nutztieren
 - Metabolismus- und Fütterungsstudien in Fischen
 - Metabolismus in Fischhepatozyten und Leber S9-Fraktionen
 - Metabolismusstudien in Hühnern und Ziegen
- Erfassung und Strukturaufklärung unbekannter Metabolite mittels ¹⁴C-Markierung, Hochauflösende LC MS und LC-SPE/NMR unter GLP und GMP (NMR)

Ansprechpartner

Metabolismus in Pflanzen: Dr. Dieter Hennecke

Tel: +49 2972 302 - 209

dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de

Metabolismus in Tieren: Prof. Dr. Christian Schlechtriem

Tel: +49 2972 302 - 186

christian.schlechtriem@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
- Biochemische und molekularbiologische Detektionsverfahren
- Instrumentelle Spezialanalytik zur Detektion von charakteristischen Inhaltsstoffen, Aromastoffen, 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 Agrochemicals

- Rotational crop studies
- Uptake and metabolism in crops
 - Central European crops (e.g. maize and other cereals, leafy vegetables, potatoes and other vegetables, tomatoes and rapeseed)
 - subtropical/tropical crops (e.g. sugar cane, peanut, soybean and cotton)
 - permanent crops (e. g. grapevine and apples)
- Metabolism in animals cultured for food production
 - metabolism and feeding studies in fish
 - metabolism in fish hepatocytes and liver S9 fractions
 - metabolism studies in hens and goats
- Identification of unknown metabolites using ¹⁴C-labeling, high-resolution LC/MS and LC/SPE/NMR under GLP and GMP conditions (NMR)

Contact

Metabolism in plants: Dr. Dieter Hennecke

Tel: +49 2972 302 - 209

dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de

Metabolism in animals: Prof. 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 procedures based on biochemistry and molecular biology
- Special instrumental analysis for the detection of characteristic ingredients, aroma compounds, contaminants and residues in food and feed (including drinking water) as well as complex consumer products (e.g. by LC/MS or SBSE-GC/MS/O)
- Development of cost-effective high-throughput screening methods and rapid, convenient test methods
- Consultations to address 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
- Metallanalytik im Spurenbereich in Wasser, Boden, Staubproben und biologischen Matrices
- Elementspeziesanalytik, z. B. mittels GC-AED-, GC-ICP/MS oder HPLC-ICP/MS-Kopplung
- Speziesspezifische 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: Dr. Heinz Rüdel

Tel: +49 2972 302 - 301

heinz.ruedel@ime.fraunhofer.de

Element-/Elementspeziesanalytik: Dr. Burkhard Knopf

Tel: +49 2972 302 - 208

burkhard.knopf@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
- Erfassung und Bewertung der Gewässerqualität mittels Biomarkeranalysen, z. B. 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 consultation on sampling strategies
- Problem-oriented sampling of water, soil and air
- Trace analysis of metals in water, soil, dust samples and biological matrices
- Elemental speciation analysis, e.g. using GC-AED, GC-ICP/MS or HPLC-ICP/MS
- Species-specific isotope dilution analysis of organometallic compounds by GC-ICP/MS coupling
- Tracking organic contaminants in the water and sediment phases, soil, air and biological matrices
- Identification and quantification of emerging pollutants
- Analytical determination of hazardous contaminants at industrial and military sites
- Sample preparation and storage under cryogenic conditions
- Assessment of the ecological impact of substances in biotic and abiotic matrices

Contact

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

Elemental species analysis: Dr. Burkhard Knopf
Tel: +49 2972 302 - 208
burkhard.knopf@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
- Determination and assessment of the current state of soils: Physicochemical analysis, analysis of soil biocoenosis, ecotoxicological analysis, and impairment of ecosystem structures (biodiversity) and functions
- Elaboration and assessment of remediation concepts based on available pollutant portions and natural attenuation/enhanced natural attenuation processes
- Determination and assessment of water quality using biomarkers (e.g. 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 for testing (Refesol program of the German Federal Environment Agency)

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



Aerial view of the institute location Applied Ecology in Schmallenberg.

Liegenschaft und Nutzflächen

Das Institut verfügt in Schmallenberg über eine Nutzfläche von ca. 6600 m². Etwa $\frac{3}{4}$ dieser Fläche werden als Laboratorien bzw. Umweltsimulationsanlagen genutzt. Für die Umweltprobenbank des Bundes und Probenbanken für weitere Kunden steht ein Gebäude mit 350 m² als Cryolager zur Verfügung.

Die Institutsgebäude in Aachen umfassen eine Hauptnutzungsfläche von 5400 m² plus 1600 m² Gewächshausfläche und ein GMP-Gebäude. In Schmallenberg und Aachen sind Laborräume des Sicherheitsstandards S1 bzw. S2 vorhanden; der Institutsteil in Schmallenberg verfügt zudem über Laboratorien des Sicherheitsstandards L2 im radioaktiven Überwachungsbereich.

Special equipment and apparatus

The Fraunhofer IME in Schmallenberg comprises 6600 m² of office and laboratory space, with 75% used for laboratories and environmental simulation facilities. A special 350 m² 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 5400 m² of office and laboratory space, a 1600 m² greenhouse and a GMP facility. Class 1 and 2 containment facilities for GMOs are available in Schmallenberg and Aachen, and class 2 containment facilities for pathogens are available in Schmallenberg (isotope-labeled work is possible).



MOLECULAR BIOLOGY

- Automated biorobotic system for handling and selecting high-productivity 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
- BioRad real-time PCR System, CFX96
- BioRad 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
- Leica TCS SP8 MP WLL
- Leica TCS SP8 X
- Evotec Opera System
- Fuji LAS 1000 cooled camera system
- Fuji FLA 2000 bioimaging analysis system
- Evotec Cytocon 300 (single cell cloning system)
- Beckton Dickenson FACScalibur and FACSvantage
- Cell culture laboratories including automated cell picking
- Palm laser microdissection system
- EPG Systems Electrical Penetration Graph (EPG) System
- BioRad Particle gun (PDS-1000 / He™ and Hepta™ System)
- Analytic Jena dual-beam spectrophotometer, Specord 210
- Tecan luminometer, Infinite F200
- Non-GMP process development / feasibility studies facility to produce recombinant proteins in microbes, animal and plant cell cultures (1 - 150 L scale)
- GMP-compliant multipurpose production suite for the production of active pharmaceutical ingredients (500 L scale)
- GE Healthcare Äkta Process
- Carr P6 and Westfalia CSC6 continuous centrifuges (GMP)
- Äkta chromatography systems
- Sartorius Alpha and Beta crossflow filtration systems
- SpectrumLabs KrosFlo Research II Tangential Flow Filtration System High Speed
- SLM Aminco Bowman AB-2 fluorimeter
- BIAcore T200 4 Channel GxP qualified SPR Instrument
- Sierra Sensors SPR2 2 Channel SPR Instrument
- Sierra Sensors Mass1 16 Channel SPR Instrument
- Forte Bio Octet RED 96/384 BLI-Instrument
- Chryoscopic - 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
- Shimadzu GCMS-TQ8030
- Agilent 1200 HPLC & ABSciex 3200 QTrap



APPLIED ECOLOGY

Analytical equipment

- Equipment for ¹⁴C analysis (HPLC, TLC, LSC, Microbeta)
- 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)
- High-resolution LC/MS-LTQ Orbitrap™ Hybrid FT Mass Spectrometer
- A 700 MHz NMR with cryoplatfrom and 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 field-flow fractionation (Wyatt Eclipse DUALTEC, DAWN HELEOS II)
- Flowthrough cytophotometer

Laboratory ecotoxicological facilities / devices

- Model sewage treatment plants (including the potential to use ¹⁴C-labeled substances)
- Seven flowthrough facilities for ecotoxicological studies
- Two facilities for large static ecotoxicological studies (e.g. fish full life cycle studies in water-sediment systems)
- Four flowthrough facilities for fish metabolism studies

Facilities for environmental simulations

(*isotope-labeled chemicals possible)

- Thirty-six outdoor lysimeters (1 m², 0.7-1.2 m depth)*
- Aquatic microcosms (2 x 16, 1 m³ volume) including 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 chambers
- On-site determination of NO_x elimination from the air using nanocoated materials

Facilities hosted by cooperation partners

- Thirty outdoor ponds (5 m³ volume) in cooperation with gaiac, Research Institute for Ecosystem Analysis and Assessment, Aachen
- Five artificial ponds for enclosure studies (18 - 25 enclosures, 2 m³ volume) in cooperation with Mesocosm GmbH, Homberg
- Test facilities for livestock metabolism studies (hens, goats), 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 Professional, SPSS
- QSAR-software: PropertEst
- Modeling environments and tools including GIS

DAS INSTITUT IN ZAHLEN

HAUSHALT

In 2013 konnte der Betriebshaushalt um rund 2,7 Mio. € gegenüber dem Vorjahr auf insgesamt 24,1 Mio. € gesteigert werden, was einem Wachstum des operativen Geschäfts von 12,9 % entspricht. Dieses Wachstum findet sich in allen Fraunhofer IME-Standorten Schmallenberg, Aachen, Münster, Gießen und Frankfurt a.M. wieder. Die Summe der externen Erträge aus Betriebs- und Investitionshaushalt stieg um 2,1 Mio. € auf 22,8 Mio. Euro (+ 10 %). Der Gesamthaushalt 2013 erhöhte sich bei einer Steigerung um 8 % auf 28,0 Mio. €. Dabei erreichte die Finanzierung aus selbst erwirtschafteten Mitteln den exzellenten Wert von 91,5 %. Der Wirtschaftsanteil (Rho Wi) erklomm die IME-Bestmarke von 47,9 % (+ 9,3). 3,8 Mio. € wurden am Fraunhofer IME für Neu- und Ersatzinvestitionen verausgabt.

PERSONAL

Ende 2013 waren an den Fraunhofer IME-Standorten Aachen, Schmallenberg, Münster, Gießen und Frankfurt a.M. 340 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter angestellt. Dies bedeutet einen Zuwachs von 8 % gegenüber dem Vorjahr. Der Frauenanteil am Fraunhofer IME betrug 44,1 %.

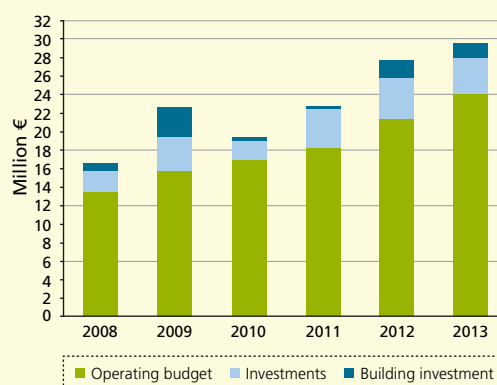
FRAUNHOFER CMB UND CSB

Der Gesamthaushalt des Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology CMB, Fraunhofer USA belief sich in 2013 auf 11,2 Mio. €. Der Wirtschaftsertrag lag bei etwa 50 %. Ende 2013 waren knapp 100 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter am CMB angestellt.

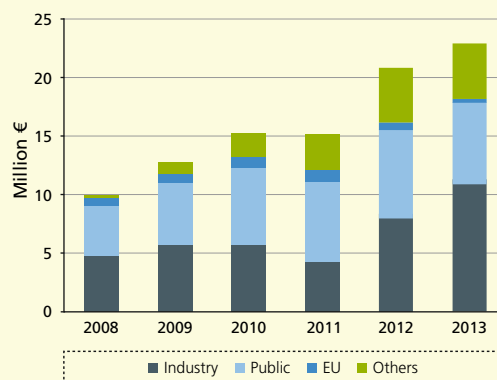
Das Fraunhofer Center for Systems Biotechnology CSB, Fraunhofer Chile absolvierte sein drittes Jahr mit einem Betriebshaushalt von 2,5 Mio. €. Ende 2013 waren dort 90 Personen angestellt.

Der kumulative operative Betriebshaushalt von IME, CMB und CSB betrug 2013 insgesamt 37,8 Mio. €. Der Gesamthaushalt erreichte mit 42,6 Mio. € eine neue Höchstmarke.

Total budget of the Fraunhofer IME

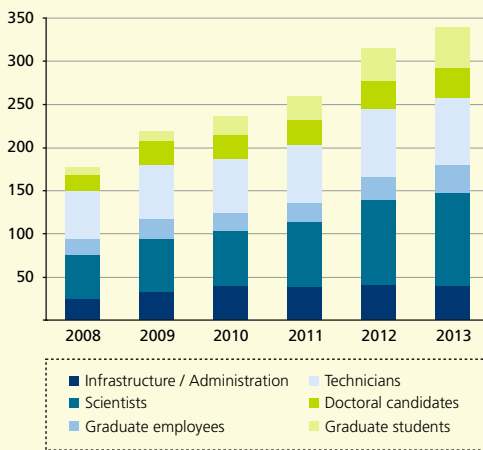


External financing of the Fraunhofer IME

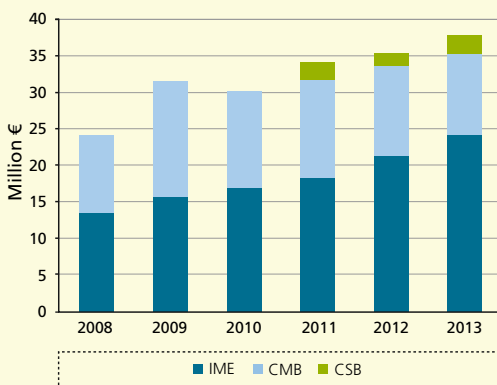


INSTITUTE DATA, 2013

Employees of the Fraunhofer IME



Operational budget IME, CMB and CSB (since 2011)



BUDGET

In 2013 the Fraunhofer IME operating budget was 24.1 million euro, an increase of 2.7 million euro over 2012, equivalent to a growth rate from operations of 12.9%. This growth reflected activity at the IME locations: Schmallenberg, Aachen, Münster, Gießen and Frankfurt a.M.

The sum of external revenues (operating budget plus capital budget) increased by 2.1 million euro to 22.8 million euro (+10%). The overall budget increased by 8%, gaining 28.0 million euro. The third party revenues (total rho) amounted to 91.5%. Industrial revenues increased to 47.9% from 38.6% in 2012. New and replacement investments amounted to 3.8 million euro.

PERSONNEL

At the end of 2013, the Fraunhofer IME employed 340 personnel at its sites in Aachen, Schmallenberg, Gießen, Münster and Frankfurt a.M., an 8% increase over 2012. 44.1% of the employees are female.

FRAUNHOFER CMB AND CSB

The total operational budget of the Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology CMB, Fraunhofer USA was 11.2 million euro in 2013, nearly 50% of which was earned through industry contracts. At the end of 2013 the CMB employed almost 100 personnel.

The total operational budget of the Fraunhofer Center for Systems Biotechnology CSB, Fraunhofer Chile was 2.5 million euro in 2013, its third full year of operation. At the end of 2013 the new Fraunhofer Center employed 90 personnel.

The cumulative operating budget of the Fraunhofer IME, CMB and CSB amounted to 37.8 million euro. The overall budget was 42.6 million euro.

Aluast

Fifty

~~AL~~

2x

2013

**FORSCHUNGSARBEITEN
UND ANWENDUNGEN**

**RESEARCH ACTIVITIES
AND APPLICATIONS**

HOEFFIZIENTE NANOPARTIKEL-BASIERTE MALARIA-DIAGNOSTIK (NAMADI)

HIGHLY EFFICIENT NANOPARTICLE-BASED MALARIA-DIAGNOSTIC (NAMADI)

Hintergrund und Ziele

Dem neuesten Gesundheitsbericht der WHO zufolge leben 1,2 Millionen Menschen in einer Region mit hohem Malaria-infektionsrisiko. Pro Jahr gibt es ca. 207 Millionen Malariafälle, wobei ca. 627 000 Menschen sterben, zumeist Kinder in der Sub-Sahara Region. Ein wirksamer Impfstoff konnte bisher noch nicht auf den Markt gebracht werden. Daher bleiben die wichtigsten Werkzeuge der Bekämpfung der Malaria die Prävention der Infektion (Insektizid-behandelte Bettnetze), die Bekämpfung des Vektors (Moskito der Gattung *Anopheles*) und die frühzeitige korrekte Diagnose mit adäquater Therapie. In dem von der Fraunhofer-Gesellschaft geförderten MEF-Projekt „NAMADI“ haben wir uns zum Ziel gesetzt, in Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer ISC die Malaria-Diagnostik entscheidend zu verbessern, um mittelfristig über weitere Kooperationen mit mittelständischen Betrieben neue effektive Diagnostik-Tools auf den Markt zu bringen.

Projektbeschreibung

Der bisherige Standard in der Malariadiagnostik ist die mikroskopische Begutachtung eines Giemsa-gefärbten Blutausschnitts. Zusätzlich finden in der Praxis auch der sogenannte Malaria-Schnelltest (Detektion von Malaria-Antigenen im Serum) sowie die Detektion des Parasiten mittels PCR Anwendung. In unserem Projekt möchten wir den Malaria-Schnelltest erweitern. Durch die Anwendung eines Nanopartikel-basierten Multiplex Diagnostikverfahrens sollen Sensitivität und Spezifität des Assays optimiert werden. Bei einer Erkrankung werden unterschiedliche Antikörper gegen Antigene generiert, die der Parasit im Verlauf der Infektion in das Serum abgibt. Diese Antikörper werden im Projektverlauf genauer charakterisiert und für die spezifische Anwendung evaluiert. Durch moderne Methoden des Protein-Engineering werden diese Antikörper für die Verwendung auf Nanopartikeln optimiert.

Ergebnisse

Eines der stabilsten und in Patientenseren am höchsten konzentrierten Proteine von *Plasmodium falciparum* ist das Histidine Rich Protein 2 (PfHRP2). Antikörper und Schnelltests gegen dieses Antigen sind zwar auf dem Markt erhältlich, allerdings kann mit diesen Antikörpern keine Sequenzoptimierung durchgeführt werden. Auch Antikörperderivate können nicht hergestellt werden. In dem Projekt konnten wir eine Serie von Festphasenassay-kompatiblen Antikörpern herstellen. Die Affinität der Antikörper (K_D -Wert) liegt im nanomolaren Bereich und ist somit mit kommerziellen Antikörpern konkurrenzfähig. Im weiteren Verlauf werden die sequenzoptimierten Antikörper als SNAP-Fusionsproteine rekombinant exprimiert und kovalent an Benzylguanin-modifizierte Silica-Nanopartikel gekoppelt. Diese Nanopartikel können mit beliebigen Fluorophoren dotiert werden, was den modalen Einsatz in Multiplexverfahren mit Fluoreszenzmikroskopie und Fluoreszenzspektroskopie erlaubt.

Fazit

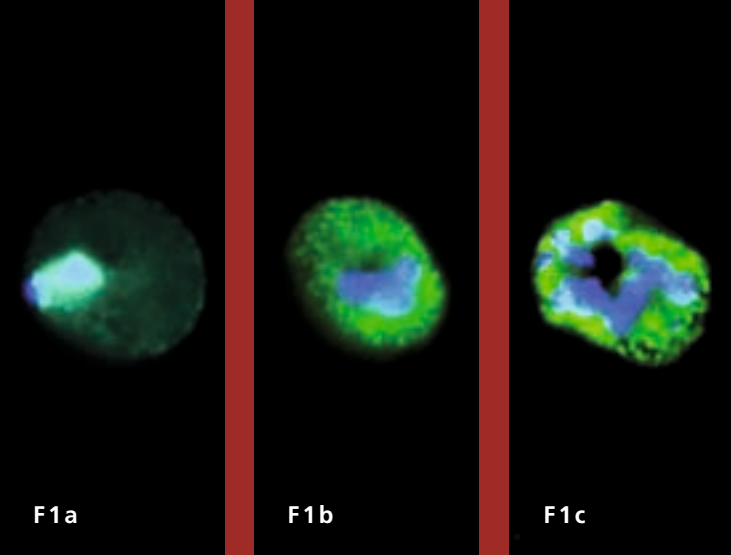
Das Resultat dieser Machbarkeitsstudie ist das fertige Konzept für eine sensitive Diagnostik mit Nanopartikel-gekoppelten Antikörpern. Die Ergebnisse werden kleinen und mittleren Unternehmen (KMU) vorgestellt, um in Folgeprojekten die Technologie zur Marktreife zu bringen. Ziel wird es dann sein, dieses Diagnostikverfahren als Medizinprodukt auf den Markt zu bringen.

Auftraggeber / Sponsor

Fraunhofer-Gesellschaft: Förderung für Mittelstandsorientierte Eigenforschung (MEF)

Kooperationspartner / Cooperation partner

Dr. Sofia Dembski, Fraunhofer ISC Würzburg



Background and aims

The latest WHO Malaria Report indicates that 1.2 million people are currently living in high-risk areas for the disease. Globally, malaria affects 207 million people, including approximately 627 000 fatal cases per year, most of them children in sub-Saharan Africa. An effective vaccine remains elusive, so the best strategies against malaria include preventing infection by using insecticide-treated nets, controlling vector insects (mosquitoes of the genus *Anopheles*) and precise early diagnosis followed by appropriate therapy. In the MEF project NAMADI sponsored by Fraunhofer Gesellschaft, the Fraunhofer IME and ISC focus on the development of improved malaria diagnostics so that in the medium term, we plan to bring new and effective diagnostic tools to the market in cooperation with midsize companies.

Approach

The current gold standard in malaria diagnostics is the microscopic analysis of Giemsa-stained thick blood smears. Others include the malaria quick-test (the detection of malarial antigens in serum) and the detection of parasites by PCR. We aim to increase the sensitivity and specificity of the malaria quick-test by applying a nanoparticle-based multiplex diagnostic procedure. Several antibodies against specific malarial antigens released into the blood during an infection have been generated during the project. These antibodies have been characterized in detail and evaluated for their suitability. Modern protein engineering methods are then used to optimize the antibodies for conjugation to nanoparticles.

Results

One of the most stable and abundant malarial antigens in the serum of infected patients is histidine rich protein 2 (PfHRP2). Antibodies and quick-tests to detect this antigen are already available, but it is not possible to optimize the sequence of these antibodies or to produce more suitable derivatives. We

therefore produced a series of antibodies compatible with solid-phase assays and with K_D values in the nanomolar range, thus competing in terms of specificity and affinity with the current commercial antibodies. We now aim to optimize the sequences of these antibodies and express them as recombinant SNAP-Tag fusion proteins allowing them to be covalently bound onto benzylguanine-modified silica nanoparticles. The nanoparticles can be produced in different fluorescent formats, allowing them to be used in modular, multiplexed diagnostic procedures based in either fluorescence microscopy or fluorescence spectroscopy.

Conclusion

Our proof of concept study will produce a finalized prototype of a sensitive diagnostics tool based on nanoparticle-coupled antibodies. This concept will be presented to small and medium sized enterprises to promote pre-commercial development. The overall goal will be to introduce this tool as a commercial medical device.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Rolf Fendel
Tel: +49 241 6085-11322
rolf.fendel@ime.fraunhofer.de

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

Figure 1: During the asexual blood cycle, Plasmodium falciparum produces large amounts of PfHRP2 (green staining), which is released into the blood following erythrocyte rupture. The key parasite stages are shown: ring stage (1a), trophozoite stage (1b) and schizont stage (1c).

Figure 2: Leica TCS SP8 laser scanning microscope.

PRÄDIKTIVE MARKER FÜR ENTZÜNDUNGSVERLÄUFE

PREDICTIVE MARKERS FOR CHRONIC INFLAMMATION

Hintergrund und Ziele

Die Fortschritte im Gesundheitswesen der letzten Dekaden haben zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität und Lebenserwartung geführt. Letzteres trägt massiv zu einem demographischen Wandel und einer erhöhten Inzidenz für altersabhängige Erkrankungen bei, die oftmals chronischer Natur sind wie bspw. bei schlecht heilenden, chronischen Wunden. Gleichzeitig führen diese Änderungen zu schwindenden Zahlen im Gesundheitspersonal. Dieser unaufhaltsamen Entwicklung muss mit Gegenmaßnahmen begegnet werden, aus denen verbesserte Behandlungsstrategien für chronische Erkrankungen sowie neue Diagnostikverfahren, die vom Patienten ohne die Hilfe von Fachpersonal gehandhabt werden können, entwickelt werden. Im Fraunhofer-Schwerpunktthema „Märkte von Übermorgen“ beschäftigt sich das Projekt SKINHEAL mit der Entwicklung kosteneffektiver Verfahren für eine Selbstdiagnose, nicht-stationärer Behandlungsstrategien sowie neuer Ansätze zur Behandlung chronischer Entzündungen.

Projektbeschreibung

Am Fraunhofer SKINHEAL-Projekt sind fünf verschiedene Institute beteiligt (IGB, IME, ISC, Mevis und EMFT). Sie beschäftigen sich mit fünf verschiedenen Hauptzielsetzungen: Monitoring von Behandlungen, höhere Effizienz, erhöhte nicht-stationäre Behandlung, Kostenreduktion und Proof-of-Concept in der Entwicklungsphase. Innerhalb des Projektes beschäftigt sich das IME mit der Optimierung von Tiermodellen und der Immunologie des Wundheilungsprozesses.

Ergebnisse

Makrophagen spielen eine Schlüsselrolle im Wundheilungsprozess. Ihre Aktivität beeinflusst die Richtung des Entzündungsprozesses: a) Heilung, Geweberekonstruktion und Wundverschluss; b) Chronizität, Aufrechterhaltung der Entzündung und Entwicklung chronischer, offener Wunden. Hier spielt die Entwicklung aktivierter und regulatorischer Makrophagen eine

Schlüsselrolle. Durch gezielte Nutzung verschieden zusammengesetzter Mediatoren können Makrophagen in die verschiedenen Subpopulationen überführt werden. Dadurch kann ihre exakte Rolle im Entzündungsprozess analysiert werden. Durch das gezielte Ansteuern von CD64, einem Oberflächenmarker für aktivierte Makrophagen, können neue und hochspezifische Behandlungsstrategien entwickelt werden. Durch ein CD64-spezifisches Immuntoxin kann die aktivierte Population selektiv eliminiert werden, ohne die regulatorische Population zu beeinträchtigen. Dieser Effekt wurde zunächst auf Zellen in Kultur beobachtet und nachfolgend in transgenen Mäusen mit chronischer Hautentzündung bestätigt. Am ISC ist eine resorbierbare, Silica-basierte Wundaufgabe entwickelt worden, deren Einsatz im SKINHEAL-Projekt intensiv untersucht wird. Hier spielt die Interaktion zwischen den Makrophagen und der Wundaufgabe eine besondere Rolle in Bezug auf die Wundheilung: durch 3D konfokalmikroskopische Untersuchungen konnten wir zeigen, dass im Vergleich zu den aktivierten die regulatorischen Makrophagen sehr gut auf der Auflage anwachsen.

Fazit

Makrophagen spielen eine sehr wichtige Rolle in der chronisch-entzündlichen Immunantwort. Deshalb erwarten wir einen förderlichen Effekt bei deren Einbindung in Therapie- und Monitoringstrategien. Die gezielte Behandlung der für die Chronifizierung einer Entzündung verantwortlichen Population aktivierter Makrophagen führt zu einer verbesserten Wundheilung in unseren Hautentzündungsmodellen. Die 3D Konfokalbildgebung zeigt, dass die Wundaufgabe die Entwicklung der regulatorischen Makrophagen auf Kosten der entzündlichen Population fördert.

Auftraggeber / Sponsor

Fraunhofer-Gesellschaft - Schwerpunktthema „Märkte von Übermorgen“



F1

Background and aims

Over recent decades, improved healthcare has led to a significant improvement in general population health and an increase in average age. The latter has resulted in a demographic change and the greater prevalence of several age-related chronic diseases, such as delayed wound healing. These changes have stretched resources and reduced the availability of care professionals. This inevitable development can only be counteracted by improving therapeutic strategies for chronic diseases and by establishing novel monitoring techniques that can be handled by the patient without the need for intervention by medical professionals. The Fraunhofer "Beyond tomorrow" project SKINHEAL was initiated to develop cost-effective tools for self-diagnosis and outpatient therapy (ambulatory care) as well as novel treatment procedures for chronic inflammation.

Approach

The Fraunhofer SKINHEAL project involves five Fraunhofer Institutes (IGB, IME, ISC, Mevis and EMFT) that collaborate to achieve five principal objectives: treatment monitoring, higher efficiency, increased ambulatory care, cost reduction and proof of principle in the development phase. Fraunhofer IME is responsible for the optimization of animal models and the immunology of wound healing.

Results

Macrophages are key players in wound healing and their activities are decisive during the course of inflammation. They can promote healing, tissue reconstruction and wound closure, or chronicity, persistence of inflammation and the development of open wounds. The development of activated and regulatory macrophages over time is decisive for the behavior of wounds. We were able to induce activated and regulatory macrophages and study their exact role in wound healing by stimulating them with different cocktails of mediators. We subsequently developed strategies for the manipulation of either population,

forming the basis of new therapeutic approaches. CD64 is a cell surface receptor that is strongly expressed on activated macrophages. Targeting this protein with a recombinant immunotoxin resulted in the specific elimination of the activated macrophage population, without affecting the regulatory population. This was achieved using cultured cells and in a transgenic mouse model of chronic skin inflammation. Fraunhofer ISC has developed a resorbable wound dressing based on silica gel that has been tested in the SKINHEAL project. The interaction between the dressing and the macrophage populations determines its influence on wound healing. We used 3D confocal imaging to show that quiescent macrophages grew normally on the fibers, covering the complete mesh, whereas the activated cells were largely eliminated.

Conclusion

Macrophages play an important role in chronic inflammatory immune responses and novel therapeutic and monitoring strategies can be based on these cells. The direct targeting of harmful activated macrophage subpopulations that prolong chronic inflammation promoted wound healing in our in-house models of cutaneous inflammation, and 3D confocal imaging indicated that the dressing favors the development of regulatory macrophages at the expense of the inflammatory population.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Theophilus Thepen

Tel: +49 241 6085-11131

theophilus.thepen@ime.fraunhofer.de

Figure 1: A 3D confocal image of red fluorescent macrophages covering a fiber in the wound dressing.

NEUE METHODE ZUR OPTIMIERUNG VON ZUCHTPROGRAMMEN DER ÖLPALME

A NOVEL METHOD TO IMPROVE OIL PALM BREEDING PROGRAMS

Hintergrund und Ziele

Der globale Pflanzenölmarkt wird vom Palmöl dominiert. Im Wirtschaftsjahr 2013/14 wird eine Produktion von 55,7 Millionen Tonnen erwartet. Das sind 34 Prozent der weltweiten Pflanzenölerzeugung. FAO/OECD prognostizieren ein kontinuierliches Wachstum auf 66,9 Millionen Tonnen in 2022/23. Zurzeit findet der Plantagenanbau in Malaysia mit der achten Generation von *Elaeis guineensis* var. *tenera* statt, die aus einer Kreuzung der Kultivare Dura und Pisifera hervorgegangen ist. Die Zucht der ersten Tenera-Varietät hat einen Zeitraum von 12 Jahren, die der achten Generation von 40 Jahren beansprucht. Aufgrund der Bestäubung durch Käfer bzw. Wind werden für diese Arbeiten große Plantagen benötigt. Aus den genannten Gründen ist die Etablierung neuer Eigenschaften in der Ölpalme durch klassische Züchtung ein zeit- und ressourcenintensiver Prozess, weshalb für die Bewältigung gegenwärtiger und zukünftiger Herausforderungen dringend verbesserte Zuchtmethoden benötigt werden.

Projektbeschreibung

Die somatische Hybridisierung, bei der zwei Protoplasten miteinander fusioniert werden, ist ein vielversprechender Weg für die Züchtung neuer und verbesserter Varietäten der Ölpalme. Es wird angenommen, dass auf diesem Weg neue Eigenschaften in weniger als fünf Jahren generiert werden können. Dies stellt einen deutlichen Fortschritt zur konventionellen Züchtung dar. Trotz intensiver Arbeiten ist die Regeneration fertiler Ölpalmen aus Protoplasten bis dato noch nicht gelungen. Lediglich einige Artikel berichten über die Erzeugung von undifferenziertem Gewebe (Mikrokalli) aus Protoplasten.

Ergebnisse

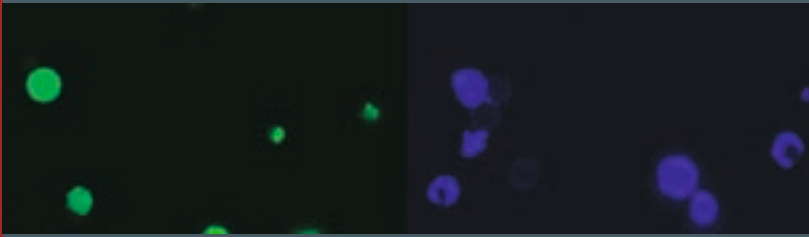
Im Rahmen der Projektarbeiten konnte erstmals die Regeneration fertiler Ölpalmen aus Protoplasten gezeigt werden. Hierfür wurde eine neue Methode entwickelt, die auf einem enzymatischen Verdau der Ölpalmenkalli mit 2 % Cellulase, 1 % Pektinase, 0,5 % Cellulase Onuzuka R10, 0,1 % Pektolyase Y23, 3 % KCl, 0,5 % CaCl₂ und 3,6 % Mannit beruht. Auf diesem Weg konnten große Mengen an lebenden Protoplasten (82 %) isoliert werden. Die Regeneration von Mikrokalli erfolgte durch eine anschließende Einbettung der Protoplasten in Agarose und Kultivierung in Y3A Medium, das mit 10 µM Naphthalin-Essigsäure, 2 µM 2,4-Dichlorophenoxy-Essigsäure, 2 µM Indol-3-Buttersäure, 2 µM Gibberellinsäure und 2 µM 2-γ-Dimethylallylaminopurin versetzt wurde. Erste Sterilkulturpflanzen wurden dann durch somatische Embryogenese mittels fortlaufender Kultivierung der Mikrokalli auf Medien mit geringen Konzentrationen an Wachstumsregulatoren erzeugt.

Fazit

Die beschleunigte Züchtung neuer Ölpalmen mit verbesserten Eigenschaften konnte durch somatische Hybridisierung mittels Protoplastenfusion nun erstmalig bewerkstelligt werden. Im Rahmen dieses Projekts entwickelten wir ein Protokoll, das nicht nur die Isolierung großer Mengen an lebenden Protoplasten ermöglicht, sondern auch die Regeneration fertiler Ölpalmen aus diesen Zellen. Protoplasten können in Zukunft auch ein ideales Ausgangsmaterial für gentechnische Eingriffe bilden, da die Tendenz zur Ausbildung chimärer transgener Pflanzen deutlich reduziert wird, wenn die Regeneration auf Basis einer einzelnen Zelle erfolgt.

Auftraggeber / Sponsor

Malaysian Palm Oil Board (MPOB), Kuala Lumpur, Malaysia



F1

Background and aims

Palm oil is second only to soybean oil in terms of global edible oil production, currently representing 31.8 % of the total annual production of oils and fats. However, the demand for palm oil is expected to double by the year 2020, and output must therefore increase to 57 million tons per annum (62 % of the total annual production of oils and fats). Malaysian oil palm plantations are cultivated with eighth-generation tenera oil palm plants (*Elaeis guineensis*). This is a hybrid species derived from crosses between dura and pisifera lines using a conventional breeding approach. The first generation of tenera oil palm took almost 12 years to mature, thus 40 years were needed to achieve eight generations by cultivating a large area and exploiting the open pollinating behaviour of the plant. The introduction of new traits or oil palm varieties by conventional breeding is therefore extremely slow. Limited land resources for oil palm plantations, labour shortages and problems with conventional breeding and seed propagation mean that it is now important to develop new oil palm breeding strategies to meet future challenges.

Approach

The production of new traits or oil palm varieties by somatic hybridization using protoplast fusion is a promising approach. It is postulated that new traits could be introduced in less than five years compared to the much longer period required when using conventional breeding. However, the regeneration of viable oil palm plants from protoplasts remains a challenge and there are only a few reports describing the generation of microcalli from oil palm protoplasts.

Results

We have demonstrated, for the first time, the regeneration of viable oil palm plants from protoplasts isolated from cell suspension cultures. We achieved a high protoplast yield with a viability of 82 % by incubating the callus in a digestion solution

comprising 2 % cellulase, 1 % pectinase, 0.5 % cellulase onuzuka R10, 0.1 % pectolyase Y23, 3 % KCl, 0.5 % CaCl₂ and 3.6 % mannitol. The regeneration of protoplasts into viable plants required medium optimization, the inclusion of plant growth regulators and the correct culture technique. Microcalli derived from protoplasts were obtained by establishing agarose bead cultures using Y3A medium supplemented with 10 μM 1 naphthaleneacetic acid, 2 μM 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, 2 μM indole-3-butyric acid, 2 μM gibberellic acid and 2 μM 2 γ dimethylallylaminopurine. Small plantlets were regenerated from microcalli by somatic embryogenesis after several rounds of subculture in medium with limiting amounts of growth regulators.

Conclusion

The regeneration of viable oil palm plants from protoplasts is necessary for the production of new traits by somatic hybridization following protoplast fusion. We therefore developed an improved protocol for the efficient isolation of high-quality protoplasts from oil palm cell suspension cultures, and have regenerated viable oil palm plants from protoplast cultures for the first time. When the protocol is firmly established, oil palm protoplasts will also be suitable as a starting material for oil palm genetic engineering. The totipotent nature of the protoplasts will allow non-chimeric transgenic plants to be regenerated from single cells.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Gundula Noll
Tel: +49 251 83-24843
gundula.noll@ime.fraunhofer.de

Dr. Abdul Masani Bin Mat Yunus
masani@mpob.gov.my

Prof. Dr. Dirk Prüfer
Tel: +49 251 83-22302
dirk.pruefer@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Oil palm protoplasts stained with different dyes.

PFLANZENZELLKULTUREN FÜR DIE KOSMETISCHE INDUSTRIE

PLANT CELL CULTURES FOR THE COSMETIC INDUSTRY

Hintergrund und Ziele

Aufgrund ihrer enormen Vielfalt an wirksamen Inhaltsstoffen sind pflanzliche Extrakte ein wichtiger Rohstoff für die stetig wachsende kosmetische Industrie. Zusätzlich zu Extrakten aus im Freiland angebauten Pflanzen rücken neuerdings auch Präparationen aus Gewebe- oder Zellkulturen in den Fokus. Im Gegensatz zu Extrakten aus ganzen Pflanzen oder Früchten kann bei der Verwendung von Zellkulturen eine gleichbleibende Qualität der Produkte, insbesondere in Bezug auf die relevanten Inhaltsstoffe, gewährleistet werden. Die Kultivierung der Zellkulturen erfolgt unter sterilen Bedingungen, wodurch eine Belastung mit mikrobiellen Verunreinigungen wie beispielsweise Endotoxinen ausgeschlossen ist. Darüber hinaus kann auf den Einsatz von Pflanzenschutzmitteln verzichtet werden, was ebenfalls der Produktqualität wie auch der Umwelt zugute kommt. Des Weiteren erfolgt die Produktion unabhängig von klimatischen Bedingungen, jahreszeitlichen Beschränkungen oder der geopolitischen Lage, was eine kontinuierliche Versorgung der Kunden sicherstellt.

Projektbeschreibung

Im Auftrag der Dr. Babor GmbH & Co. KG sollten aus den Fruchtgeweben des Birnen-Kultivars „Champagner Bratbirne“ (*Pyrus communis* cv. Champagner Bratbirne) sowie der Elsbeere (*Sorbus torminalis*) pflanzliche Zellkulturen etabliert werden. Darüber hinaus sollten Bedingungen und Verfahren entwickelt werden, um die Zellen im 20-50 kg Maßstab zu produzieren und im Anschluss wässrige Extrakte herzustellen.

Ergebnisse

Nach erfolgreicher Etablierung der Zellkulturen wurden Methoden der statistischen Versuchsplanung genutzt, um das Wachstumsverhalten der Zellkulturen auf relevante Parameter zu untersuchen (Fig. 1). Unter Berücksichtigung der gewonnenen Erkenntnisse konnte die Raumzeitausbeute um den Faktor vier verbessert werden, bei einer gleichzeitigen Halbierung der

Produktionskosten. Dies belegt das große Potenzial einer statistischen Versuchsplanung zur Verbesserung des Produktionsprozesses.

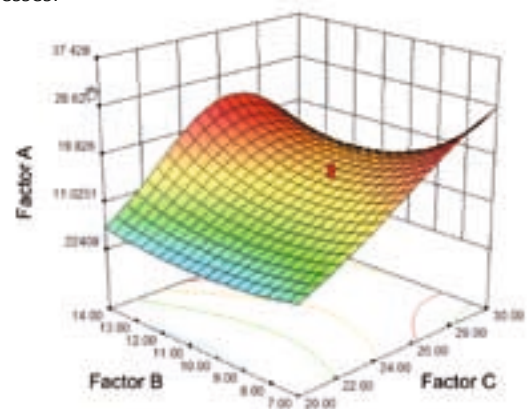


Figure 1: Statistical analysis of the growth rate of service tree cell suspension cultures using a design of experiments (DoE) approach.

Neben den Umgebungsbedingungen wurden auch verschiedene Kultivierungsgefäße in Bezug auf Ausbeute, Produktionskapazität und Kosten/Nutzenrechnung untersucht. Zur Auswahl standen 1 L Erlenmeyerkolben, 5 L Einweg-Bioreaktoren (Thomson Optimum Growth Flask) (Fig. 2), 10L Wave-Bags (Sartorius) sowie ein 200L Einweg-Bioreaktor (Kühner Orbital Shaker). Bei Vergleichen haben die 5 L Einweg-Bioreaktoren bedingt durch die geringen Anschaffungs- und Betriebskosten sowie durch ihre einfache Handhabung am besten abgeschnitten.

Fazit

Pflanzliche Zellkulturen sind attraktive Alternativen zur Verwendung ganzer Pflanzen oder Früchte. Durch den Einsatz einer statistischen Versuchsplanung konnten die Wachstumsbedingungen optimiert und somit eine Senkung der Produktionskosten erreicht werden. Die pflanzlichen Extrakte (Fig. 3) werden inzwischen in ausgewählten Produkten der kosmetischen Industrie eingesetzt.

Auftraggeber / Sponsor

Dr. BABOR GmbH & Co. KG und Fraunhofer-eigene Mittel



F2



F3

Background and aims

Plant extracts contain a wide variety of active ingredients and are therefore important resources for the constantly-growing cosmetic industry. In addition to extracts prepared from field-grown plants, extracts derived from plant tissues or cell suspension cultures are becoming more attractive. In contrast to extracts made from whole plants or fruits, cell and tissue cultures offer the benefit of ensuring a consistent quality, especially in terms of active components, and a guaranteed supply. The cells and tissues are cultivated under sterile conditions, thereby eliminating the risk of contamination with bacterial endotoxins. Furthermore, there is no need to use herbicides, further contributing to the high quality of the product. Finally, damage to the environment is minimized and production is not dependent on climatic, seasonal or geopolitical factors, ensuring a constant supply of high-quality products for customers.

Approach

At the request of Dr. Babor GmbH & Co. KG, plant cell suspension cultures were established from the fruits of the service tree (*Sorbus torminalis*) and the pear cultivar *Pyrus communis* cv. Champagner Bratbirne. We then developed methods suitable for the production of these cells in a 20–50 kg scale process, allowing the subsequent production of aqueous extracts.

Results

After the successful generation of cell suspension cultures from both fruits, a design of experiments (DoE) approach was used to optimize the growth rate. This allowed us to increase the space-time yield by a factor of four and simultaneously reduce production costs by 50 %, clearly demonstrating the potential of DoE for the optimization of the production process (Fig. 1). We also compared the yield, capacity and cost-benefit ratio of different production systems: 1-L Erlenmeyer flasks, 5-L single-use disposable bioreactors

(Thomson Optimum Growth Flask) (Fig. 2), 10-L wave bags (Sartorius) and a 200-L single-use orbital shaker (Kühner). The 5-L single-use disposable bioreactor was the most suitable and versatile of the systems based on the low purchase price, low running costs and ease of handling.

Conclusion

Plant cell and tissue cultures are suitable alternatives to whole plants or fruits for the production of active ingredients. A DoE approach was used to optimize the growth conditions of cell suspension cultures derived from pear and service tree fruits, resulting in a significant cost reduction. Extracts prepared from those cells (Fig. 3) are now used in selected products developed by the cosmetics industry.

Contact / Ansprechpartner

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

Natalia Piotrkowski, M. Sc.
Tel: +49 241 6085-12161
natalia.piotrkowski@ime.fraunhofer.de

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

*Figure 2: Production of *Pyrus comminus* cells in 5-L disposable bioreactor vessels.*

Figure 3: Extraction of plant cells and subsequent clarification by high-speed continuous centrifugation.

PRODUKTION EINES MALARIAIMPFFSTOFF-KANDIDATEN IN PFLANZEN

PRODUCTION OF A MALARIA VACCINE CANDIDATE IN PLANTS

Hintergrund und Ziele

Malaria ist immer noch eine Krankheit, die weltweit verbreitet ist. Im Jahre 2013 kam es zu geschätzten 207 Millionen Erkrankungen, und 627 000 Todesfälle wurden gemeldet, von denen 91 % durch eine Infektion mit *Plasmodium falciparum* verursacht wurden. Obwohl ein ständig wachsendes Wissen über den Parasiten und die Wechselwirkungen mit seinen zwei Wirtsorganismen, Mensch und Mücke, existiert, fehlt es immer noch an einer brauchbaren Vorgehensweise, um Malariaerkrankungen zu verhindern.

Auf der Suche nach neuen potenziellen Malariaimpfstoffkandidaten sind wir auf Pf38 gestoßen. Pf38 ist ein Oberflächenprotein des Malariaparasiten, welches zwar als Impfstoffkandidat postuliert worden ist, aber noch nie gründlich analysiert wurde. Dies liegt möglicherweise daran, dass die Produktion von rekombinantem Pf38 nicht trivial ist. Jedenfalls existiert bisher keine beweiskräftige Veröffentlichung über die Herstellung von Pf38. Pf38 enthält sechs Disulfidbrücken, die eine komplexe Faltung des 40 kDa Proteins bewirken, was der Grund für die bisher fehlenden Daten über die Herstellung von Pf38 sein dürfte.

Projektbeschreibung

Wir haben *Nicotiana benthamiana* mit einem Vektor, der für ein codonoptimiertes Pf38 kodiert, transient transformiert. Das rekombinante Pf38 wurde aus den Blättern u. a. durch immobilisierte Metallaffinitäts- und Anionenaustauschromatographie gereinigt. Serum von afrikanischen semiimmunen Blutspendern wurde verwendet, um die Qualität des produzierten Proteins zu bewerten. Das in Pflanzen produzierte und gereinigte Pf38 wurde sodann zur Immunisierung von Mäusen verwendet. Die IgG-Antikörperfraktion wurde aus den vereinigten murinen Serumproben gereinigt und für Funktionalitätstests genutzt.

Ergebnisse

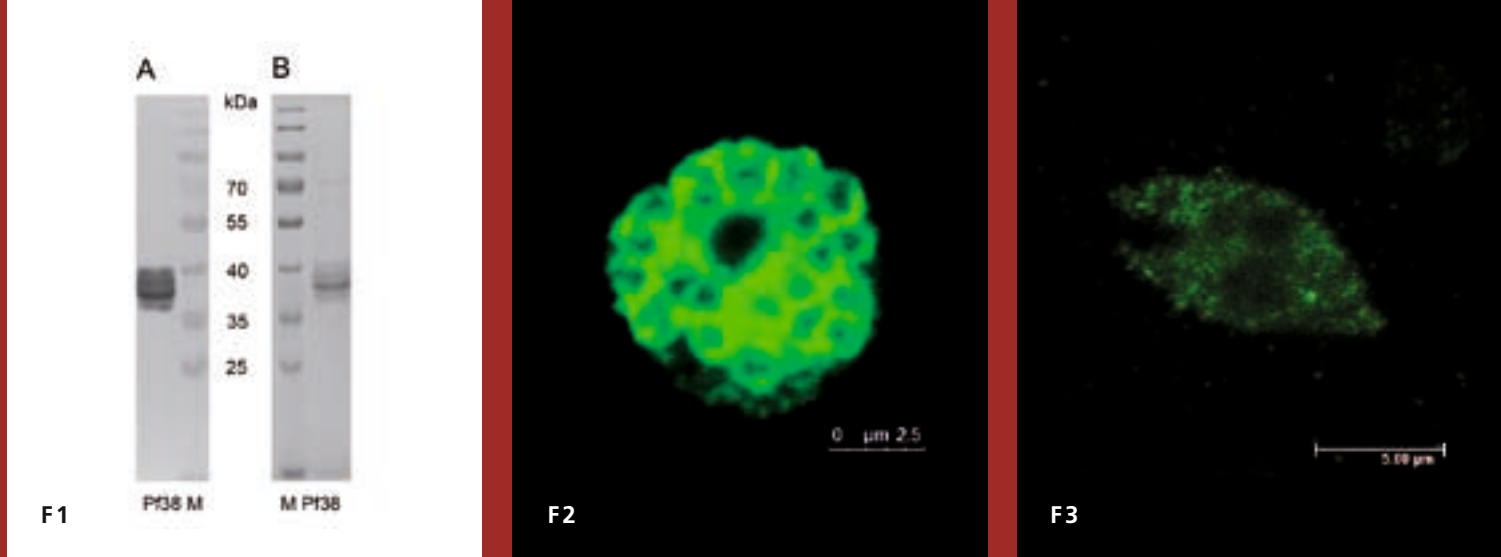
Pf38 wurde erfolgreich in transient transformierten Pflanzen produziert und anschließend gereinigt. Die Qualität des in Pflanzen produzierten Pf38 (Fig. 1) war hervorragend, wie die starke Reaktivität von Blutproben von afrikanischen Spendern mit Pf38 zeigte. Diese Reaktivität konnte durch Denaturierung von Pf38 verhindert werden. Die Menge der gegen Pf38 gerichteten Antikörper in diesen Serumproben von semiimmunen Spendern war genauso hoch wie oder höher als die Menge an Antikörpern gegen etablierte Impfstoffkandidaten wie AMA-1 und Msp1-19, was das Potenzial von Pf38 als Impfstoffkandidat unterstreicht. IgG Antikörper aus dem Serum von Mäusen, die mit in Pflanzen produziertem Pf38 immunisiert worden waren, detektierten Pf38 auf der Oberfläche der asexuellen (Fig. 2) und in geringerem Maße auch auf der Oberfläche von sexuellen Stadien (Fig. 3) des Parasiten. In Wachstumsinhibitionstests (GIA) wurde bei Zugabe der gewonnenen Antikörper eine deutliche Verminderung ($\geq 60\%$) der Plasmodiumvermehrung in roten Blutkörperchen beobachtet (Feller et al. (2013), PLOS One 8 (11) e79920; doi: 10.1371/journal.pone.0079920).

Fazit

Wie hier für Pf38 gezeigt, kann die Produktion von komplexen Proteinen in Pflanzen eine Alternative zu etablierten Produktionssystemen sein. Zudem scheint Pf38 ein interessanter Kandidat für die Entwicklung eines Malariaimpfstoffes zu sein.

Auftraggeber / Sponsor

Fraunhofer-Zukunftsstiftung



Background and aims

Malaria continues to be a major health burden worldwide. In 2013, 207 million estimated cases and 627 000 deaths from malaria were reported. Ninety-one percent of these malaria cases were due to infection with *Plasmodium falciparum*. Although we now know a lot more about the parasite and its interactions with human and mosquito hosts, a viable strategy to prevent the disease has yet to be identified.

We investigated Pf38, a parasite surface protein that has been discussed as an interesting malaria vaccine candidate but was never thoroughly analyzed. This is probably due to difficulties in the production of the Pf38 protein as no conclusive report on the production of Pf38 exists. Pf38 is a challenging recombinant protein because it contains six disulfide bonds which result in a complex folding of the 40 kDa protein, potentially explaining the lack of data on its heterologous production.

Approach

We transiently transformed *Nicotiana benthamiana* plants with a vector containing the Pf38 gene, which was codon-optimized for tobacco. The recombinant Pf38 protein was purified from harvested leaves by immobilized metal affinity chromatography, anion exchange chromatography and other methods. Serum samples from African semi-immune donors were used to assess the quality of the recombinant protein. Plant-produced and purified Pf38 was subsequently used to immunize mice. The total IgG antibody fraction from the pooled sera of these mice was purified and used for functionality assays.

Results

Pf38 was successfully produced in transiently transformed plants and subsequently purified. The quality of the purified, plant-produced Pf38 protein (Fig. 1) was found to be excellent as blood samples from African semi-immune donors reacted with Pf38 to a high degree, and this reactivity could be

abolished by denaturing Pf38. The titer of anti-Pf38 antibodies present in semi-immune donors was equivalent to or even higher than the titer of antibodies against established vaccine candidates such as AMA-1 and Msp1-19, which emphasizes the potential of Pf38 as a vaccine candidate.

IgG antibodies from mice immunized with plant-produced Pf38 were able to detect Pf38 on the surface of the asexual stage of the malaria parasite (Fig. 2) and to a lesser degree also on the sexual stage (Fig. 3). Growth inhibition assays showed the clear inhibition ($\geq 60\%$) of *P. falciparum* replication in red blood cells following the addition of α -Pf38 antibodies generated in mice. This research is described in detail in a recent publication: (Feller et al. (2013), PLOS One 8 (11) e79920; doi: 10.1371/journal.pone.0079920).

Conclusion

The production of complex proteins in plants can be an alternative to more established systems as shown for Pf38 that has not been produced before. Pf38 appears to be an interesting candidate for a malaria vaccine.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Helga Schinkel
Tel: +49 241 6085-12281
helga.schinkel@ime.fraunhofer.de

Prof. Dr. Stefan Schillberg
Tel: +49 241 6085-11051
stefan.schillberg@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Plant-produced and purified Pf38 on immunoblot (A) and in a Coomassie-stained gel (B), M: size marker.

Figure 2: Immunofluorescence using α -Pf38 antibodies generated in mice to detect Pf38 on the surface of a mature schizont.

Figure 3: Immunofluorescence using α -Pf38 antibodies generated in mice to detect Pf38 on the surface of a gametocyte.

DIE AMA1 DICO HERSTELLUNGSKAMPAGNE

THE AMA1 DICO CAMPAIGN

Hintergrund und Ziele

Am IME bestehen in der Abteilung „Integrierte Produktionsplattformen“ (IPP) die technischen Voraussetzungen, Prozesse zur Herstellung rekombinanter Proteine wie z. B. Biopharmazeutika im Pilotmaßstab zu entwickeln. Zudem steht ein GMP-Technikum, in dem „clinical grade“ Wirkstoffe unter den Regeln der Guten Herstellungspraxis produziert werden können, zur Verfügung. Der Projektgeber European Vaccine Initiative (EVI) koordiniert und finanziert Projekte, die sich mit der präklinischen und klinischen Entwicklung von Impfstoffkandidaten vor allem für den Einsatz in Entwicklungsländern befassen. AMA1 ist das „Apikale Membranantigen“ des Malariaerregers und ein möglicher Ansatzpunkt für eine Malariaimpfung. Der Zusatz „DiCo“ steht für „diversity-covering“. Die drei in der Aminosäuresequenz leicht verschiedenen DiCos wurden am BPRC in den Niederlanden entwickelt und bilden die natürliche Variabilität der Plasmodienstämme ab. Dadurch zeigt der Impfstoffkandidat ein breiteres Wirkspektrum.

Projektbeschreibung

Mitte 2009 erhielt die Abt. IPP den Auftrag, im Vorfeld der Herstellung der AMA1-DiCos für die klinische Phase I ein spezifisches Problem zu lösen. Ende 2009 erhielt das IME erstmalig die Herstellungserlaubnis für biopharmazeutische Wirkstoffe nach §13 AMG und war damit qualifiziert, auch eine auf die non-GMP Prozessentwicklung folgende Maßstabsvergrößerung sowie eine GMP-gerechte Wirkstoffherstellung anzubieten. Der Nachfolgauftrag wurde in direkter Konkurrenz mit Wettbewerbern gewonnen. Die Auswahl der Rohstoffe, Maßstabsvergrößerung, Entwicklung von Prozessschritten und Qualitätskontrollen, Erstellung der Herstell- und Prüfanweisung sowie die „technical runs“ (Testläufe) nahmen den größten Teil des Jahres 2010 in Anspruch.

Nach ca. 16 Monaten Vorarbeiten fand die eigentliche GMP-Kampagne zwischen dem 8.11.2010 und dem 29.11.2010 statt. In diesem Zeitraum wurden in drei Ansätzen ausreichende Mengen der drei AMA1-DiCos hergestellt.

Ergebnisse

Die Prozessentwicklung im Vorfeld der eigentlichen GMP-Kampagne sollte dazu dienen, das Problem der Instabilität des AMA1, das aus einer GMP-Kampagne mit Wildtyp-AMA1 bekannt war und auch bei den DiCos auftrat, zu adressieren. Die Lösung bestand im Wesentlichen in einer Medienoptimierung und einer veränderten Kultivierungsstrategie: letztendlich wurde ein Prozess entwickelt, der zwar eine geringere volumetrische Produktivität aufwies, aber ein stabiles Produkt ergab. Der Prozess wurde in den 70-L Maßstab (Arbeitsvolumen Bioreaktor) übertragen, und ein GMP-gerecht hergestellter Wirkstoff der drei DiCos wurde bereitgestellt. Neben der eigentlichen Herstellung gehörte auch die Qualitätsprüfung und Freigabe des Wirkstoffs sowie die Durchführung spezifischer Prüfungen am Prüfearzneimittel und die Durchführung von Stabilitätsstudien zu den Aufgaben der Abt. IPP.

Fazit

Das Projekt AMA1 zeigte, dass das IME-IPP die Prozessentwicklung im Vorfeld sowie die GMP-gerechte Herstellung von biopharmazeutischen Wirkstoffen beherrscht und damit an der Schnittstelle zwischen Wirkstoffforschung und Arzneimittelzulassung einen Beitrag leistet. Neben den unmittelbaren Projektbestandteilen wurde ein erheblicher Mehrwert für das Institut erzielt, z. B. durch die Einbindung in das Netzwerk des EVI, durch Kontakte zu Dienstleistern, die Services in verwandten Bereichen erbringen (Analyse, Formulierung, Abfüllung, präklinische und klinische Prüfung). Der in Aachen produzierte AMA1 Wirkstoff wurde im Januar 2014 im Rahmen der klinischen Prüfung erstmalig am Menschen getestet (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02014727).

Auftraggeber / Sponsor

European Vaccine Initiative (EVI)



Background and aims

The Fraunhofer IME Department of Integrated Production Processes (IPP) develops processes for the production of recombinant proteins (including biopharmaceuticals) and carries out such processes under the regulatory framework of good manufacturing practice (GMP). The European Vaccine Initiative (EVI) coordinates and finances projects involving the preclinical and clinical development of vaccine candidates for poverty-related diseases. Ama1 is the apical membrane antigen of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. Diversity-covering (DiCo) variants of Ama1 were developed at the Biomedical Primate Research Centre, Netherlands, to mimic the natural variability in the Ama1 amino sequence and thus generate a vaccine candidate with broadened protection against different *P. falciparum* strains.

Approach

In mid-2009, IPP was contracted to solve an issue in the manufacturing process for Ama1 DiCo variants prior to GMP manufacturing. Towards the end of the same year, we were granted our first manufacturing license according to §13 of the German Pharmaceuticals Act, allowing us to offer the scale up and GMP manufacturing of the Ama1 drug substance too. This contract was secured based on a direct comparison with our competitors. In 2010, we achieved the scale-up process, the selection of raw materials, the development of process steps and quality controls, and then we compiled the manufacturing and testing instructions and completed the technical runs.

After approximately 16 months of preliminary work, the GMP campaign for three Ama1 DiCo variants took place between November 8th and 29th, 2010. During these four weeks, three DiCo variants were produced in three subsequent GMP batches.

Results

The task at the beginning of the project was to solve an issue detected during the first production campaign of wild-type Ama1 (carried out by a third party). The solution was found by medium optimization and a change in the cultivation strategy. In the final process, volumetric productivity was sacrificed to some degree to yield a stable product.

This process was robust up to the 70-L scale (bioreactor working volume) and the three Ama1 DiCo variants were manufactured as clinical-grade drug substances under GMP. In addition to the manufacturing process, the IPP also performed the quality control and release of the drug substance, some quality control assays on the drug product and stability studies on both the drug product and the drug substance.

Conclusion

The Ama1 project demonstrated that the IPP has the full capability to carry out translational projects at the interface of drug research and drug development/clinical testing. In addition to the direct project work, the IME benefited by becoming part of the EVI vaccine-development network and making contact with service providers in related areas (analytics/quality control, formulation and filling, preclinical and clinical studies). The Ama1 drug product generated from the drug substance produced in Aachen was tested on the first human subject in January 2014 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02014727).

Contact / Ansprechpartner

Dr. Stephan Hellwig

Tel: +49 241 6085-13070

stephan.hellwig@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Single-use liquid handling in the GMP process: buffers in downstream processing.

ENTWICKLUNG EINES IMMUNASSAYS FÜR WIRTSZELLPROTEINE AUS *NICOTIANA*-PFLANZEN

DEVELOPMENT OF A HOST CELL PROTEIN ELISA FOR *NICOTIANA* PROTEINS

Hintergrund und Ziele

Die Herstellung von biopharmazeutischen Wirkstoffen in transgenen oder transient transformierten Pflanzen gehört zu den Kernkompetenzen des IME. Hier in transgenen *N. tabacum*-Pflanzen GMP-gerecht produzierte Antikörper (P2G12) wurden bereits in einer klinischen Phase I-Studie am Menschen eingesetzt, und wir entwickeln dieses Produktionssystem und die damit verbundenen Herstellungsprozesse kontinuierlich weiter, um den state-of-the-art Qualitätsanforderungen an rekombinante Biotherapeutika gerecht zu werden bzw. diese für das spezielle Expressionssystem „Pflanze“ mit zu definieren und weiterzuentwickeln. Wie in allen rekombinanten Expressionssystemen für Biopharmazeutika stellen auch bei Pflanzen Wirtszellproteine (host cell proteins, HCP) eine wichtige Klasse von potentiellen Verunreinigungen des Wirkstoffs dar, die der Aufarbeitungsprozess effektiv abreichern muss und deren Konzentration im Endprodukt mit sensitiven analytischen Methoden qualitativ und quantitativ erfasst werden muss. Da es für *N. tabacum* im Gegensatz zu etablierten Expressionssystemen wie Bakterien, Hefen oder tierische Zellen noch keine kommerziell verfügbaren „kits“ zur Quantifizierung von HCP mit Hilfe von ELISA-Assays gibt, wurden am IME eigene HCP-Immunoassays für verschiedene *Nicotiana*-Spezies entwickelt.

Projektbeschreibung

Der HCP-ELISA wurde in folgenden Schritten entwickelt: (1) Extraktion wasserlöslicher Proteine aus Pflanzen (*N. tabacum*, *N. benthamiana*), (2) Abreicherung des dominierenden Pflanzenproteins Ribulosebisphosphat-Carboxylase (RuBisCO), um eine gleichmäßigere Immunantwort zu erzielen, (3) Abreicherung von Endotoxinen, (4) Immunisierung von Tieren (Kaninchen, Ziege), (5) Charakterisierung der gewonnenen Immunsereen durch 2D-Gelelektrophorese und Western Blot sowie (6) Entwicklung und Validierung eines quantitativen ELISA-Assays.

Ergebnisse

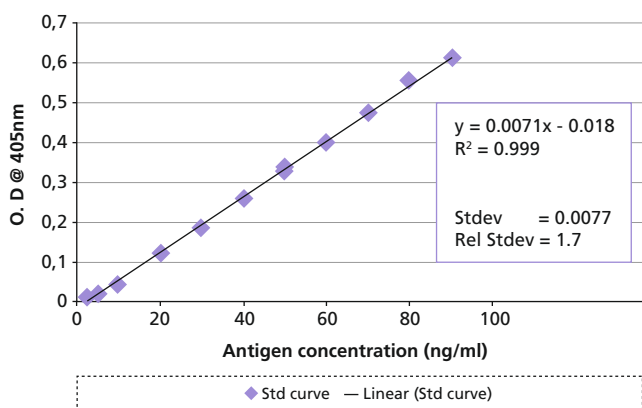
Die Abreicherung der RuBisCo wurde durch eine Zweiphasenextraktion mit Polyethylenglykol (PEG) erreicht. Endotoxine wurden aus der Pflanzenproteinpräparation durch chromatographische Verfahren (EndoTrap Blue oder Polymyxin B Agarose) auf ein Niveau abgereichert, welches für die zu immunisierenden Tiere gut verträglich war. Die Charakterisierung der Immunsereen aus Kaninchen und Ziege durch Vergleich von silbergefärbten 2D-Pherogrammen von Tabakproteinextrakten mit den entsprechenden Western Blots unter Verwendung der Antisereen ergab eine gute Repräsentation des Proteinmusters auf den silbergefärbten Gelen durch die Western Blots mit den Immunsereen. Weiterhin wurden die Immunsereen in ELISA-Tests eingesetzt. Das Detektionslimit für Tabakproteine lag bei 1,3 ng (Western Blot) bzw. 1,5 ng/mL (ELISA). Damit sind diese Immunsereen für die Entwicklung und Validierung eines quantitativen HCP-ELISA für Tabakproteine geeignet.

Fazit

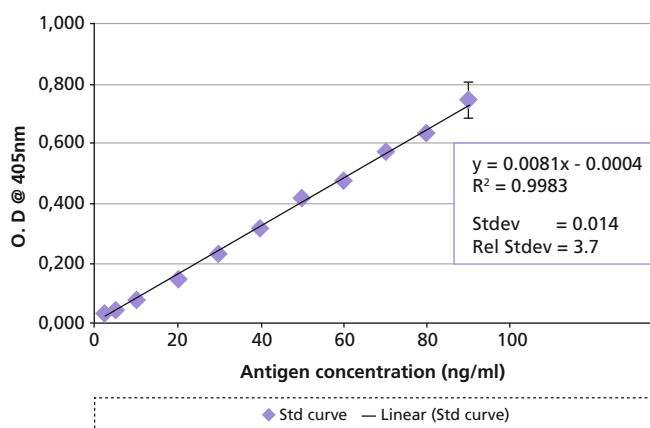
Das Ziel der Entwicklung eines quantitativen HCP-Assays für Tabak-Wirtszellproteine wurde erreicht. Die HCP können sowohl im direkten als auch im indirekten ELISA in sehr geringen Konzentrationen zuverlässig quantifiziert werden. Die Validierung des HCP-Assay gemäß den Richtlinien der ICH ist derzeit in Bearbeitung. Wir haben durch diesen Assay ein sensitives Werkzeug sowohl für die HCP-Quantifizierung des Endprodukts unserer biopharmazeutischen Produktion als auch für das Prozessmonitoring während der Aufarbeitung zur Verfügung.

Auftraggeber / Sponsor

Fraunhofer-Zukunftsstiftung



F2



F3

Background and aims

Plant-based production systems are emerging as a platform for the production of biopharmaceuticals. As a pioneer in this field, Fraunhofer IME has already produced clinical-grade active pharmaceutical ingredients (APIs) under GMP conditions in plants, and these APIs have been used in clinical studies. We are continuing the development of pharmaceuticals from plants and the corresponding processes. As for all expression platforms, host cell proteins (HCPs) are process-related impurities that must be analyzed qualitatively and quantitatively, but there is no commercially available kit for the immunodetection of HCPs from *Nicotiana* species. Fraunhofer IME has developed and characterized immunoassays for several *Nicotiana* HCPs, because biopharmaceutical candidates may be produced using transient expression systems as well as transgenic plants. Our main goal will be to develop a qualitative and quantitative immunoassay kit for the analysis of *Nicotiana* HCPs.

Approach

The kit has been developed using the following strategy: (1) isolation of HCPs from plants (*Nicotiana tabacum* and *Nicotiana benthamiana*); (2) depletion of the most abundant protein RuBisCO; (3) removal of endotoxins from the HCP preparation; (4) immunization of animals; (5) characterization of isolated antibodies by one and two dimensional western blots and ELISAs against the HCPs; and (6) the development of a quantitative immunoassay.

Results

The most abundant HCP in plants (RuBisCO) was depleted in a straightforward manner using polyethylene glycol. Endotoxins were removed using EndoTrap blue or polymyxin B agarose. We raised antibodies successfully against the HCPs of *Nicotiana benthamiana* and *Nicotiana tabacum* in rabbits and goats. The antibodies were isolated and characterized by western blots and ELISAs as envisaged, and the 2D western blot showed

that the antibodies raised by immunization covered most HCPs. We can detect as little as 1.3 ng of HCPs by western blot and 1.5 ng/ml by quantitative ELISA.

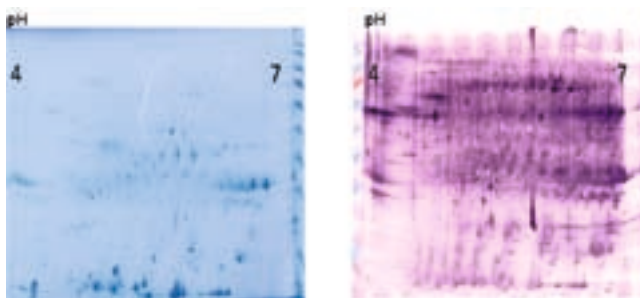


Figure 1: 2D analysis of *Nicotiana benthamiana* by HCPs Coomassie staining and compared to a western blot using anti-HCPs antibodies.

Conclusion

Nicotiana HCPs can be detected qualitatively using antibodies raised against them in rabbits and goats, and quantitatively by direct and indirect ELISAs. The novel assay will help to monitor HCPs during the production of APIs in plants, and will also facilitate the design of downstream processes for plant-derived pharmaceuticals. Our focus now is the development of a sandwich ELISA for the quantification of HCPs.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Jürgen Drossard
Tel: +49 241 6085-13070
juergen.drossard@ime.fraunhofer.de

Zulfaquar Ahmad Arfi

Figure 2: *Nicotiana tabacum*: quantitative measurement of HCPs by direct ELISA (linear sensitivity 2.5-100 ng/ml).

Figure 3: *Nicotiana benthamiana*: quantitative measurement of HCPs by direct ELISA (linear sensitivity 2.5-100 ng/ml).

UMWELTFREUNDLICHE SCHÄDLINGSBEKÄMPFUNG

ECO-FRIENDLY PEST CONTROL

Hintergrund und Ziele

Im April 2013 ist der Molekularbiologe Dr. Marc F. Schetelig aus den USA nach Deutschland zurückgekehrt, um neue umweltverträgliche Systeme zur Schädlingsbekämpfung zu entwickeln. Seine Forschungsschwerpunkte sind die Entwicklungsbiologie von Insekten, die Entwicklung von Schädlingsbekämpfungssystemen und die Evaluierung von transgenen Systemen zur Verbesserung des integrierten Pflanzenschutzes.

Dr. Schetelig leitet zwei Nachwuchsgruppen an mehreren Instituten, sowie einen Geschäftsbereich im LOEWE-Zentrum für Insektenbiotechnologie & Bioressourcen (LOEWE ZIB):

- Emmy-Noether-Nachwuchsgruppe, gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), JLU Gießen
- Fraunhofer Attract« Gruppe, gefördert durch Fraunhofer und Fraunhofer IME Aachen (Prof. Dr. Rainer Fischer)
- Geschäftsbereich »Schad- und Vektorkontrolle«, LOEWE ZIB gefördert durch das Hessische Ministerium für Wissenschaft und Kunst (HMWK) unter der Gesamtleitung von Herrn Prof. Dr. Andreas Vilcinskas.

Schadinsekten werden vorwiegend durch chemische Insektizide bekämpft, die negative Auswirkungen auf Mensch und Natur haben können und häufig zur Resistenzbildung führen. Eine attraktive und umweltfreundliche Alternative ist die Sterile Insekten Technik (SIT). Diese Methode beruht auf der Massenfreesetzung steriler männlicher Artgenossen, die bei Paarung keine Nachkommen produzieren können. Mit diesem umweltfreundlichen Ansatz kann eine Schad-Population deutlich reduziert werden. Die Fraunhofer Attract Gruppe entwickelt neue Techniken zur Schädlingsbekämpfung von invasiven Fruchtfliegen wie z. B. der Kirschessigfliege, um gängige SIT Programme zu verbessern. Die Sicherheit dieser Technologien wird durch Strategien zur Transgenstabilisierung und Risikoabschätzung in der Emmy-Noether-Gruppe um Dr. Schetelig weiter gestärkt. Die unabhängigen Gruppen sind in das Geschäftsfeld »Schad- und Vektorkontrolle« des LOEWE ZIB integriert, welches sich zur Aufgabe gemacht hat, medizinische, agrarökologische und biotechnologische Lösungen basierend auf dem Wissensschatz der Insektenvielfalt zu entwickeln.

Projektbeschreibung

Jedes Jahr kommt es durch Agrarschädlinge weltweit zu Ernteverlusten in Milliardenhöhe und durch Mosquito-übertragene Infektionskrankheiten zu Millionen von Todesfällen. Zur Bekämpfung der Gelbfiebermücke, der Kirschessigfliege und zahlreicher weiterer Schadinsekten wird im Rahmen von SIT Programmen eine automatisierte Trennung der freizulassenden Männchen von den Weibchen benötigt. Diese ist von enormer Bedeutung, da freigesetzte weibliche Agrarschädlinge die Ernte noch zusätzlich schädigen und weibliche Mosquitos gefährliche Krankheiten (trotz Sterilität) übertragen würden. Eine automatisierte Trennung existiert jedoch nur für wenige Schad- oder Vektorinsekten und ist deshalb ein wichtiger Forschungs-Fokus. Des Weiteren werden neue Methoden zur Markierung freizulassender Insekten benötigt, um die Effizienz von SIT Programmen bewerten zu können. Die Gruppen um Dr. Schetelig entwickeln und evaluieren hierfür zuverlässige und umweltverträgliche Geschlechtertrennungs- und Markierungssysteme für Fruchtfliegen und Mosquitos.

Ausblick

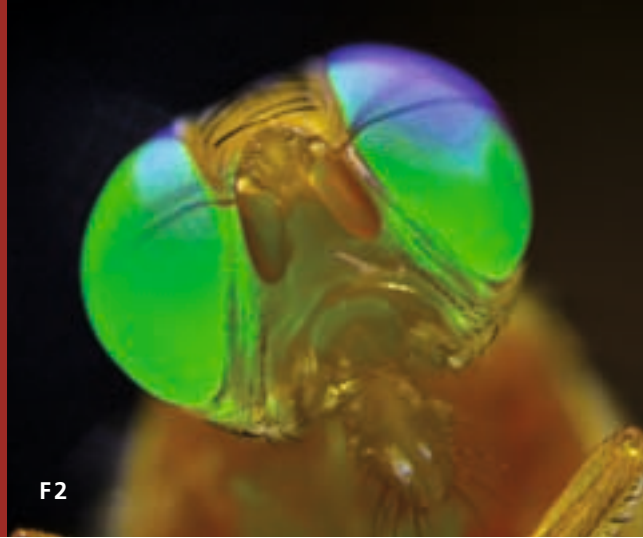
In Zukunft wird nicht nur weltweit sondern insbesondere auch in Deutschland die Nachfrage nach umweltfreundlicher und effizienter Schädlingsbekämpfung wachsen. Besonderer Fokus wird dabei auf der Verwendung von Technologien liegen, die eine möglichst hohe Effizienz unter Berücksichtigung der Nachhaltigkeit gewährleisten. Die Entwicklung und Kombination verschiedenster Systeme zur integrierten Schädlingsbekämpfung ist dabei erklärtes Ziel des Geschäftsbereiches »Schad- und Vektorkontrolle« von Dr. Schetelig.

Auftraggeber / Sponsor

Emmy Noether Programm (DFG, SCHE 1833/1)
 Fraunhofer Attract Programm (Fraunhofer-Gesellschaft)
 LOEWE-Zentrum Insektenbiotechnologie & Bioressourcen
 (Hessisches Ministerium für Kultur und Wissenschaft)



F1



F2



F3

Background and aims

In April 2013, the molecular biologist Dr. Marc F. Schetelig returned to Germany from the US to develop new, environmentally-friendly systems for pest control. His research focuses on insect developmental biology, the development of pest control systems, and their comparative evaluation for the improvement of integrated pest management programs. Dr. Schetelig leads two research groups at different institutions as well as a business area at the LOEWE Center for Insect Biotechnology & Bioresources (LOEWE ZIB):

- The Emmy Noether Research Group, funded by the German Research Foundation (DFG), at the Justus Liebig University of Giessen.
- The Fraunhofer Attract Group, funded by the Fraunhofer Society/Fraunhofer IME Aachen (Prof. Dr. Rainer Fischer).
- The business area "Insect Pest and Vector Control" at the LOEWE ZIB, funded by the Hessian Ministry for Science and Arts (HMWK) under the overall guidance of Prof. Dr. Andreas Vilcinskas.

Pest insects are usually tackled with chemical pesticides, which have negative effects on humans and the environment, and often promote the emergence of resistant populations. A promising and environmentally-friendly alternative is the Sterile Insect Technique (SIT), which involves the mass release of sterilized males that cannot produce offspring after mating. Using this eco-friendly approach, a pest population can be significantly reduced over time. The Fraunhofer Attract group develops technologies against invasive fruit flies, such as the cherry vinegar fruit fly, to improve current SIT programs. The security of these systems is strengthened by the stabilization and risk assessment strategies developed by Dr. Schetelig in the Emmy Noether Group. These independent research groups are both integrated into the LOEWE ZIB business area "Insect Pest and Vector Control", which aims to develop medical, agricultural and biotechnology-based solutions using knowledge gathered from diverse insects.

Approach

Each year, agricultural pests cause crop losses worth billions of dollars, and mosquito-borne infectious diseases lead to millions of deaths. To combat the yellow fever mosquito, the invasive cherry fruit fly and many other insect pests targeted by SIT programs, the automated separation of males and females is required. This is important because released females of agricultural pests cause additional crop damage, and female mosquitoes (despite their sterility) can still transmit dangerous diseases. Nevertheless, only a few pests and vector insects are currently amenable to automated sex separation, so this is a critical focus of research. Furthermore, new methods for marking insects are needed to evaluate the effectiveness of SIT programs. The groups led by Dr. Schetelig develop and evaluate reliable and environmentally sound sexing and marking systems for fruit flies and mosquitoes.

Outlook

In the future, the worldwide demand (and particularly the German demand) for environmentally-friendly and efficient pest control will grow. The combination of technologies that ensure maximum efficiency and sustainability will be crucial for the success of this approach. Dr. Schetelig is therefore committed to the development and combination of different systems for integrated pest management.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Marc F. Schetelig
 Tel: +49 641 9939-504
 marc.schetelig@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Adult male of the invasive pest insect *Drosophila suzukii*.

Figure 2: Agricultural pest species *Anastrepha suspensa*.

Figure 3: Larvae of the mosquito and dengue carrier *Aedes aegypti*.

DER MEP-WEG ALS PLATTFORM FÜR ISOPRENOID-PRODUKTION IN PFLANZEN UND MIKROBEN

THE MEP PATHWAY AS A PLATFORM FOR ISOPRENOID FORMATION IN PLANTS AND MICROBES

Hintergrund und Ziele

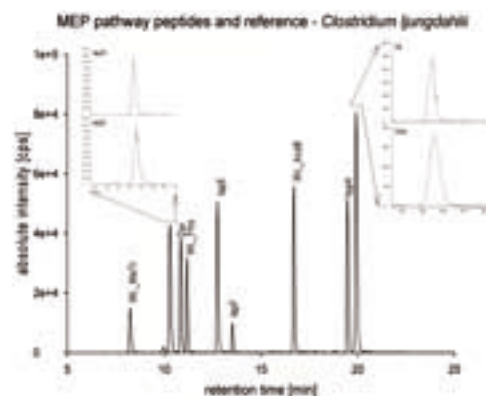
Die Isoprenoide sind die größte Klasse an Metaboliten, welche von lebenden Organismen produziert werden. Sie werden alle über die gleiche Weise durch Fusion von C₅ Isopreneinheiten synthetisiert. Jedoch werden die universellen Bausteine Isopentenylidiphosphat (IPP) und Dimethylallyldiphosphat (DMAPP) über zwei grundlegend verschiedene Biosynthesewege erzeugt: Zum einen aus Acetyl-CoA über den Mevalonat (MVA) Weg und zum anderen aus Pyruvat und Glycerinaldehyd-3-phosphat über den Metylerthritol-4-phosphat (MEP) Weg. Der MEP Weg, dessen Entdeckung 15 Jahre zurückliegt, ist für Synthese der Isoprenoideinheiten in den Plastiden höherer Pflanzen und ist in den meisten ökonomisch bedeutsamen Prokaryoten verantwortlich. Dieser Biosyntheseweg stellt beispielsweise die Ausgangssubstrate für diverse Moleküle im pflanzlichen Energiemetabolismus, der Photosynthese und der Interaktion von Pflanzen und Insekten, essentieller Vitamine, Therapeutika und industriell bedeutender Rohstoffe zur Verfügung. Daher besteht erhebliches Interesse in Optimierung der Synthese aus dem MEP-Weg stammender Isoprenoide in großvolumigen industriell genutzten mikrobiellen Prozessen als auch in agrarwirtschaftlich bedeutenden pflanzlichen Spezies. Derartige Manipulationen bedingen jedoch detaillierte Kenntnisse der Regulation des beschriebenen Biosynthesewegs, welche jedoch sehr limitiert sind.

Projektbeschreibung

Daher streben wir an, die Regulation des MEP-Wegs auf biochemischer Ebene zu untersuchen, indem Kohlenstofffluss, die Konzentrationen der Enzyme und Intermediate sowie potentieller Produkte, Isopren und α -Farnesen, analysiert werden. Diese Erkenntnisse sollen Aufschluss darüber geben, wie der Kohlenstofffluss in dieser wichtigen Biosynthese reguliert ist und eine Verbesserung über gezielte Metabolic Engineering Strategien zur Produktion ökonomisch bedeutsamer Metabolite erreicht werden kann.

Ergebnisse

Um die Konzentrationen der an der Biosynthese beteiligten Enzyme zu bestimmen und diese Daten mit den Ergebnissen von Enzymaktivitätsbestimmungen und der Quantifizierung der Intermediate zu kombinieren, haben wir kürzlich eine hoch-effiziente Targeted Proteomics Methode entwickelt, basierend auf LC/MS-MS, welche die absolute Quantifizierung von mehreren Proteinen aus pflanzlichen oder mikrobiellen Extrakten ermöglicht. Abbildung 1 zeigt die Analyse von synthetischen Standards nach Auswahl proteotypischer Peptide für die Etablierung der Quantifizierungsmethode der MEP-Wegs Proteine und stammspezifischer Referenzen des Anaerobiers *Clostridium ljungdahlii*.



Zudem wurden unterschiedliche Cluster (Kombination verschiedener MEP- Wegs Gene und einer Isopren- oder Farnesensynthese) zur Überexpression in *C. ljungdahlii* und *E. coli* konstruiert. Die Bestimmung der Endprodukt-konzentrationen erfolgt mittels GC/MS-MS. Die Verwendung von ¹³C-markierten Kohlenstoffquellen wie Glucose/Fruktose und Analyse des Einbaus der markierten Kohlenstoffe in die Intermediate und Endprodukte wird auch für das Verständnis der Regulation des Stoffflusses im MEP-Weg bzw. limitierender enzymatischer Schritte beitragen.

Auftraggeber / Sponsor

Kooperationsprojekt der Fraunhofer-Gesellschaft und Max-Planck-Gesellschaft



F2



F3

Background and aims

The isoprenoids are one of the largest classes of metabolites produced by living organisms, and all are based on the C_5 building blocks isopentenyl diphosphate (IPP) and dimethylallyl diphosphate (DMAPP). These precursors are generated by two distinct biosynthesis pathways: the mevalonate (MVA) pathway, starting from acetyl-CoA, and the methylerythritol 4-phosphate (MEP) pathway, starting from pyruvate and glyceraldehyde-3-phosphate. The MEP pathway, discovered just 15 years ago, produces isoprenoid building blocks in the plastids of higher plants and in most economically-important prokaryotes. In plants, these precursors generate products with diverse roles in energy metabolism, photosynthesis and plant-insect interactions, including essential vitamins, drug candidates and industrial materials. It would therefore be useful to manipulate the production of MEP-derived isoprenoids in large-scale industrial bioreactors and crops. However, this approach requires a detailed knowledge of the MEP pathway and its regulation, which is currently limited.

Approach

We aim to investigate the control of the MEP pathway at the biochemical level by studying enzyme concentrations and metabolic flux using a combination of targeted proteomics and metabolomics, focusing on the enzymes, the pathway intermediate pools and two potential products, isoprene and α -farnesene. This analysis should provide insight into the regulation of flux through this important pathway, ultimately helping to improve metabolic engineering strategies and the production of economically-important natural isoprenoid compounds.

Results

The abundance of MEP pathway enzymes was combined with enzyme activity measurements and the quantification of pathway intermediates by establishing a highly-efficient targeted proteomics method based on LC/MS-MS. This allows the rapid, absolute parallel quantification of multiple proteins in crude cell extracts from plants or microbes. Figure 1 shows the analysis of synthetic standards, which we used to establish the quantification method for MEP pathway targets and host reference proteins from *Clostridium ljungdahlii* based on a selection of proteotypic peptides. We also constructed different gene clusters for overexpression in *C. ljungdahlii* and *Escherichia coli* by combining different MEP-pathway genes with an isoprene or farnesene synthase, allowing end-product analysis by GC/MS-MS measurements of the culture headspace. The introduction of ^{13}C -labeled carbon sources such as glucose and fructose, and the analysis of label incorporation in pathway intermediates and end products (in collaboration with project partners in Jena) will help us to identify pathway-limiting steps.

Contact / Ansprechpartner

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

Dr. Benedikt Engels
+49 241 6085-12241
benedikt.engels@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Targeted proteomics for the analysis of proteotypic peptides representing MEP-pathway enzymes and Clostridium ljungdahlii host reference proteins.

Figure 2: B. Engels, L. Wright, D. Volke, B. Raguschke and J. Gershenzon in a breeding chamber during a research stay in Jena (1–5 July 2013).

Figure 3: A 3200 QTRAP LC/MS/MS system.

DAS MALARIAPROJEKT DER FRAUNHOFER-ZUKUNFTSSTIFTUNG

THE FRAUNHOFER FUTURE FOUNDATION MALARIA PROJECT

Hintergrund und Ziele

Malaria ist eine verheerende Infektionskrankheit, die durch Parasiten der Gattung *Plasmodium* hervorgerufen wird. Sie betrifft jährlich mehr als 200 Millionen Menschen weltweit und fordert schätzungsweise 627 000 Todesopfer, insbesondere Kinder in Entwicklungsländern. Bis heute sind keine Malariaimpfstoffe auf dem Markt verfügbar, und existierende medikamentöse Behandlungen verlieren aufgrund zunehmender Resistenzbildung der Erreger ihre Wirksamkeit. Um den weltweiten Kampf gegen Malaria voranzutreiben, sind daher dringend neue Forschungsansätze erforderlich, die neben der Entwicklung innovativer Malariaimpfstoffkandidaten ebenfalls deren GMP-gerechte Produktion sicherstellen.

Projektbeschreibung

Im Rahmen der internen, patentrelevanten Vorlauftforschung fördert die Fraunhofer-Zukunftsstiftung seit August 2009 das Malariaprojekt des Fh-IME Aachen. Gemeinsam mit den Fraunhofer-Instituten für Integrierte Schaltungen (Fh-IIS, Erlangen) sowie für Produktionstechnologie (Fh-IPT, Aachen) vereint das Projekt synergistisch Expertise aus den Lebenswissenschaften, den Ingenieurwissenschaften und der Medizintechnologie. Das Fh-IME ist hierbei für die Entwicklung neuartiger Malariaimpfstoffkandidaten (aktiver Impfansatz) und therapeutischer Antikörper (exploratorischer passiver Impfansatz) gegen den gefährlichsten Malariaerreger *Plasmodium falciparum* verantwortlich. In Vorbereitung auf die klinische Testung werden am Fh-IME ebenfalls die notwendigen Prozesse für die GMP-konforme Produktion der Impfstoffkandidaten im mikrobiellen und pflanzlichen System entwickelt. Für Letzteres wird zukünftig eine wegweisende automatisierte Pflanzenproduktionsanlage genutzt, welche aktuell in Kooperation mit dem Fh-IPT am Fh-IME entsteht.

Ergebnisse

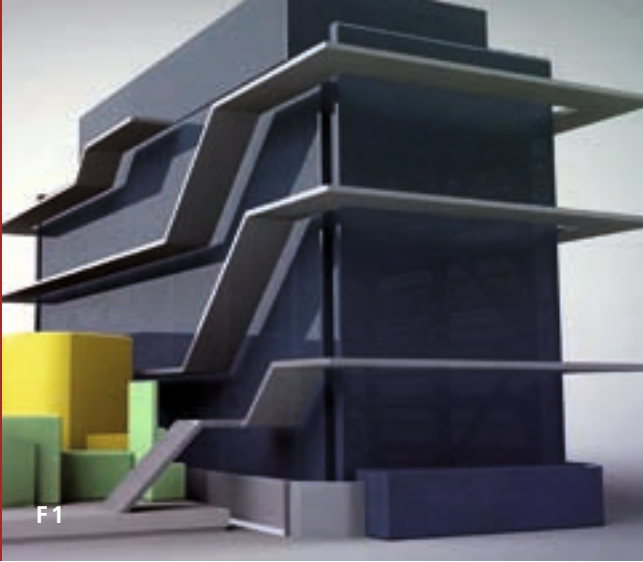
Basierend auf den vielversprechendsten Malariaimpfstoffkandidaten der ersten Generation konnte in der zweiten Projektphase die antikörpervermittelte inhibitorische Aktivität der Kandidaten signifikant gesteigert und um eine stammübergreifende Wirkung ergänzt werden. Die breite Abdeckung der drei Hauptphasen des Malariaerregers wurde weiterhin sichergestellt. Aktuell erfolgt die GMP-Prozessentwicklung für die optimierten Impfstoffkandidaten im Hefesystem *P. pastoris*. Im nächsten Schritt wird die GMP-Prozessentwicklung für weitere optimierte Kandidaten im pflanzenbasierten Expressionssystem folgen. Für die zukünftigen klinischen Studien konnte mit dem Institut für Tropenmedizin der Eberhard Karls Universität Tübingen ein renommierter klinischer Partner gewonnen werden. Mittels der etablierten Antikörper-Technologieplattform am Fh-IME wurden für den exploratorischen passiven Impfansatz weitere humane monoklonale Antikörper gegen relevante *P. falciparum* Antigene isoliert. Die Antikörper werden nun hinsichtlich ihrer inhibitorischen Aktivitäten und potentiellen synergistischen Effekte analysiert. Aktuell wird die errichtete Pflanzenproduktionshalle mit verschiedenen Modulen inklusive Vertical Farming Einheit und 2D/3D Pflanzenscannern ausgestattet, welche zukünftig neben der pflanzenbasierten Produktion rekombinanter Biopharmazeutika im Großmaßstab ebenfalls Hochdurchsatz-Phänotypisierungen verschiedener Pflanzenarten erlauben werden.

Fazit

Das Malariaprojekt der Fraunhofer-Zukunftsstiftung verfolgt ein ganzheitliches Konzept zur Entwicklung neuartiger Malariaimpfstoffkandidaten und GMP-gerechter Herstellungsprozesse in wegweisenden Produktionssystemen als Grundlage für zukünftige klinische Studien am Menschen.

Auftraggeber / Sponsor

Fraunhofer-Zukunftsstiftung



Background and aims

Malaria is a devastating infectious disease caused by parasites of the genus *Plasmodium*. It affects more than 200 million people worldwide and causes approximately 627 000 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. Urgent research is therefore required to address the global burden of malaria, ensuring the development of innovative malaria vaccine candidates and also economical cGMP-compliant production methods.

Approach

The Fraunhofer Future Foundation has promoted the Fh IME Malaria Project since August 2009 through its internal, IP-focused funding program. Together with the Fraunhofer Institutes for Integrated Circuits (IIS) and Production Technology (IPT) the project synergistically combines expertise from the life sciences, engineering and medical technology fields. The Fh-IME is responsible for generating novel malaria vaccine candidates (active vaccination approach) and therapeutic antibodies (exploratory passive vaccination approach) against the most dangerous malaria parasite *Plasmodium falciparum*. In preparation for clinical testing, the Fh-IME is also developing processes for cGMP-compliant production of the vaccine candidates in microbial and plant-based systems, the latter benefiting from a groundbreaking automated production facility developed in cooperation with the Fh-IPT and currently under construction at the Fh-IME.

Results

Based on the most promising first generation malaria vaccine candidates, the antibody-mediated inhibitory activity of the candidates was significantly increased during the second project phase and expanded by a strain-transcendent protection while still covering all three main stages of the malaria parasite.

A cGMP process based on the yeast *Pichia pastoris* is currently under development for these optimized vaccine candidates. In the next step, cGMP process development will be extended to include additional optimized candidates using the plant-based expression system. To pave the way for future clinical trials, the renowned Institute for Tropical Medicine of the Eberhard Karls University Tübingen could be engaged as a clinical partner. The exploratory passive vaccination approach is being pursued by isolating human monoclonal antibodies against relevant *P. falciparum* antigens using the established Fh-IME antibody technology platform. The inhibitory activities and potential synergistic effects of the antibodies are currently under investigation. In the new plant production facility the different modules for the automated processes, including vertical farming and 2D/3D plant scanning, are currently being installed, allowing the large-scale production of recombinant biopharmaceuticals in plants as well as the high-throughput phenotyping of different plant species.

Conclusion

The Fraunhofer Future Foundation Malaria Project has introduced a unique holistic concept for the development of novel malaria vaccine candidates and cGMP-compliant manufacturing processes using groundbreaking production systems to develop pharmaceutical products for future human clinical trials.

Contact / Ansprechpartner

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

Figure 1: A 3D presentation of the IME's novel automated plant-based production facility including modules for vertical farming and plant scanning.

Figure 2: N.benthamiana plants grown under automation like conditions in a vertical farming prototype.

DIE ANTAGONISIERUNG VON PPAR_{GAMMA} ALS EIN NEUES THERAPIEKONZEPT BEI SEPSIS-PATIENTEN

ANTAGONISM OF PPAR_{GAMMA} AS A NEW THERAPY CONCEPT IN SEPSIS PATIENTS

Hintergrund und Ziele

Systemische Entzündung oder Sepsis ist ein lebensbedrohlicher Zustand und mit rund 60 000 Todesfällen pro Jahr die dritthäufigste Todesursache in Deutschland. Charakterisiert ist Sepsis durch eine hyper-inflammatorische Phase, der eine hypo-inflammatorische, auch als Immunparalyse bezeichnete, Phase folgt. Obwohl es in beiden Phasen der Sepsis zu Multiorganversagen und zum Tod des Patienten kommen kann, ist dies bei der Immunparalyse wesentlich häufiger zu verzeichnen. Die Immunparalyse ist unter anderem durch eine massive T-Zellapoptose sowie eine Anergie-ähnliche Starre von T-Zellen gekennzeichnet. Diese ausgeprägte Trägheit oder Paralyse des adaptiven Immunsystems bewirkt, dass viele Patienten in dieser Phase der Sepsis, für den gesunden Organismus harmlosen Sekundärinfektionen zum Opfer fallen. Derzeit ist keine kausale, medikamentöse Sepsistherapie verfügbar. Die zur Zeit angewandten Therapieansätze versuchen vor allem die hyper-inflammatorische Phase der Sepsis zu unterdrücken und sehen in erster Linie eine symptomatische Stabilisierung der Patienten in lebensbedrohlichen Zuständen vor oder zielen darauf ab, die Ursachen der Infektion zu bekämpfen. Wir möchten aus diesem Grund einen Therapieansatz überprüfen, der die in der hypo-inflammatorischen Phase der Sepsis auftretende Immunparalyse verhindern und somit das Überleben septischer Patienten verbessern soll.

Projektbeschreibung

Die pharmakologische Aktivierung des nukleären Hormonrezeptors Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor gamma (PPAR_{GAMMA}) ist eine etablierte Therapie bei Diabetes mellitus Typ II. Zurzeit ist hierfür Pioglitazon (Actos®; Takeda) in Deutschland zugelassen. Basierend auf Ergebnissen unserer Arbeitsgruppe soll im vorliegenden IME-TMP Projekt PPAR_{GAMMA} als neues Ziel für die Sepsistherapie repositioniert und die Antagonisierung von PPAR_{GAMMA} als neues Therapiekonzept etabliert werden. Da die endogene Aktivierung von PPAR_{GAMMA} während der hypo-inflammatorischen Phase der Sepsis in

T-Zellen Apoptose auslöst, möchte die IME-TMP Arbeitsgruppe einen selektiven PPAR_{GAMMA}-Antagonisten identifizieren und charakterisieren und dessen therapeutisches Potenzial im Sepsismodell in der Maus sowie in T-Zellen aus dem Blut septischer Patienten verifizieren. Zusammenfassend soll im vorliegenden Projekt die T-Zellapoptose und die sich anschließende T-Zelldepletion verhindert werden.

Ergebnisse

Wir konnten erfolgreich eine von uns entworfene Substanz als einen potenten kompetitiven PPAR_{GAMMA}-Antagonisten identifizieren und charakterisieren.

Fazit

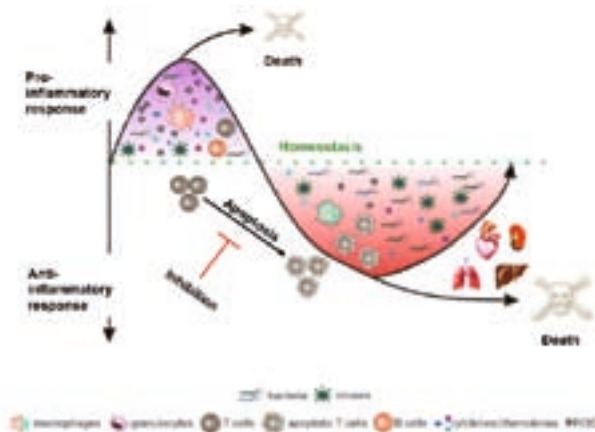
Die von der IME-TMP Arbeitsgruppe identifizierte und charakterisierte Substanz stellt den Prototypen für eine neue Klasse von PPAR_{GAMMA}-Antagonisten dar. Er erlaubt eine sichere, wiederholte Gabe beziehungsweise die kontrollierte Erhöhung der Konzentration und somit die potentielle Vergrößerung des therapeutischen Zeitfensters. Insbesondere soll die in der hypo-inflammatorischen Phase der Sepsis auftretende, PPAR_{GAMMA} vermittelte T-Zellapoptose durch den PPAR_{GAMMA}-Antagonisten gehemmt und somit das Überleben septischer Patienten verbessert werden. Der kompetitive PPAR_{GAMMA}-Antagonist könnte entscheidend in die pathobiologischen Mechanismen der Sepsis eingreifen, den Schweregrad verringern und zu einer signifikanten Verbesserung der Mortalitätsrate führen.

Auftraggeber / Sponsor

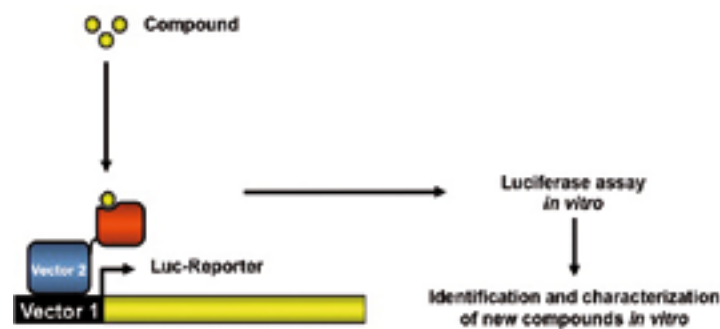
LOEWE – Landes Offensive zur Entwicklung Wissenschaftlich-ökonomischer Exzellenz

Kooperationspartner / Cooperation partner

Goethe-Universität Frankfurt, Inst. für Biochemie I
Goethe-Universität Frankfurt, Inst. für Pharmazeutische Chemie
Goethe-Universität Frankfurt, Inst. für Klinische Pharmakologie



F1



F2

Background and aims

Systemic inflammation or sepsis is a lifethreatening condition that causes approximately 60,000 deaths per year. It is the third most frequent cause of death in Germany. Sepsis is characterized by an excessive hyperinflammatory phase followed by a dysfunctional hypoinflammatory phase, also known as immune paralysis. Multiple organ failure and death can occur during both phases, but death is much more common during immune paralysis. The latter is characterized by massive T-cell programmed death (apoptosis) and dysfunctional rigidity among T cells resulting in a diminished immune response (anergy). Such inertia or paralysis of the adaptive immune response encourages secondary infections, which are generally harmless to the healthy body but may be fatal during sepsis. Therapeutic approaches are limited to the suppression of the hyperinflammatory phase and focus primarily on symptomatic stabilization under life threatening conditions or treating the causes of infection. The aim of the IME TMP project is to prevent immune paralysis during the hypoinflammatory phase and thus to improve the survival of sepsis patients.

Approach

The pharmacological activation of the nuclear hormone receptor known as peroxisome proliferator activated receptor gamma ($PPAR_{GAMMA}$) is an established treatment for type II diabetes mellitus. Currently, pioglitazone (Actos®, Takeda) is approved for this indication in Germany. We are seeking to reposition $PPAR_{GAMMA}$ as a new target for the treatment of sepsis and to establish the $PPAR_{GAMMA}$ antagonists as a new therapeutic concept. Because the endogenous activation of $PPAR_{GAMMA}$ during the hypoinflammatory phase of sepsis in T cells triggers apoptosis, the IME TMP group aims to identify and characterize a new selective $PPAR_{GAMMA}$ antagonist and its therapeutic potential in a mouse sepsis model as well as in T cells from the blood of sepsis patients. The overall aim is to prevent T-cell apoptosis and subsequent T-cell depletion.

Results

We have successfully identified and characterized a compound synthesized in-house as a potent and competitive $PPAR_{GAMMA}$ antagonist.

Conclusion

The new compound is the prototype for a new class of $PPAR_{GAMMA}$ antagonists. It is also potentially suitable for safe, repeated administration or controlled release in order to extend the time frame for $PPAR_{GAMMA}$ antagonism. The new compound inhibits $PPAR_{GAMMA}$ mediated T-cell apoptosis during the hypoinflammatory phase of sepsis and may therefore improve the survival rate for sepsis patients. This new approach could significantly inhibit the pathobiological mechanisms of sepsis, reduce its severity and substantially reduce the mortality rate.

Contact / Ansprechpartner

Prof. Dr. Michael J. Parnham

Tel: +49 6301-84234

michael.parnham@ime.fraunhofer.de

Figure 1: The pathophysiology of sepsis and target for inhibition. Modified from Hotchkiss et al., 2009.

Figure 2: Assay system for effects of modulation on a $PPAR_{GAMMA}$ luciferase reporter system in vitro.

ENTWICKLUNG PRÄDIKTIVER HUMAN-EXPERIMENTELLER SCHMERZMODELLE

DEVELOPMENT OF PREDICTIVE HUMAN EXPERIMENTAL PAIN MODELS

Hintergrund und Ziele

Die Entwicklung neuer oder neu formulierter Wirkstoffe ist in der Regel ein langwieriger und kostspieliger Prozess. Die Kosten ließen sich deutlich reduzieren, wenn sich die klinische Wirksamkeit der Arzneimittel frühzeitig im Laufe des Entwicklungsprozesses abschätzen ließe. Im Bereich der Schmerztherapie stehen eine Vielzahl präklinisch- und klinisch-experimenteller Schmerzmodelle zur Verfügung, die es erlauben, die analgetische Wirksamkeit potentieller Arzneistoffe frühzeitig zu evaluieren. Auf Grund nicht valider und zum Teil widersprüchlicher Ergebnisse wird deren Aussagekraft aber immer wieder angezweifelt. Es soll daher ein valides prädiktives Instrumentarium von Schmerzmodellen zur Verfügung gestellt werden, welches es erlaubt, Dauer und Kosten der Entwicklung neuer Analgetika signifikant zu verringern.

Projektbeschreibung

Anhand kritischer Sichtung der bereits vorhandenen Literatur, die sich mit den beschriebenen Übereinstimmungen und Gegensätzen der Wirksamkeit bekannter Analgetika in klinischen Indikationsgebieten der Schmerztherapie und human-experimentellen Schmerzmodellen auseinandergesetzt hat (Oertel BG, Lötsch J. Br J Pharmacol. 2013 Feb; 168(3): 534-553), konnten wir feststellen, dass die mittels experimenteller Schmerzmodelle gewonnenen Ergebnisse die klinische Wirksamkeit durchaus treffend vorhersagen können. Dennoch hat sich auch gezeigt, dass die klinische Wirksamkeit in einzelnen Indikationsgebieten nicht von jedem Modell korrekt vorhergesagt wird. Die Modellauswahl ist also entscheidend. Daher sollten in einem weiteren Schritt klinisch validierte und aussagekräftige human-experimentelle Modelle zur Untersuchung der analgetischen Wirksamkeit erarbeitet werden.

Ergebnisse

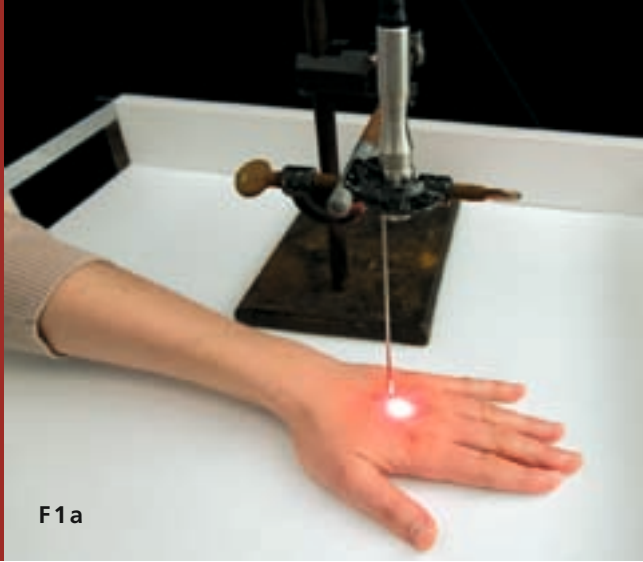
Mittels informatischer Analysen konnten wir 4 bzw. 9 experimentelle Modelle identifizieren, für welche die empirische Evidenz statistisch auf dem 1 %- bzw. 5 %-Niveau vorhanden ist, welche die Wirksamkeit von Analgetika in klinischen Schmerzen korrekt vorhersagen (Lötsch J, Oertel BG, Ultsch A., Anesthesiology in Revision). Aus dieser Analyse lässt sich schlussfolgern, dass eine begrenzte Auswahl von experimentellen Schmerzmodellen ausreicht, um die Wirksamkeit von Analgetika in wichtigen klinischen Indikationsfeldern treffend vorherzusagen. Dazu gehören z. B. neuropathische Schmerzen, für die neue Schmerzmittel dringend benötigt werden. Vor allem Kombinationen von mechanischen und thermischen Schmerzmodellen mit experimentell erzeugten Hyperalgesien (transitorische lokale Entzündung durch UVB bzw. Capsaicin) haben sich als erfolgversprechend erwiesen. Ziel der weiteren Forschungsarbeit wird nun sein, die identifizierten kombinierten Schmerzmodelle in einer prospektiven Studie an gesunden Probanden weiter zu testen, um so diese Schmerzmodelle mit potentiell hohem prädiktiven Wert für die klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Analgetika weiter zu validieren.

Fazit

Der gegenwärtige Kenntnisstand weist darauf hin, dass eine geringe Zahl an humanexperimentellen Schmerzmodellen ausreicht, um die Wirksamkeit von Analgetika in wichtigen Indikationsfeldern der Schmerztherapie frühzeitig treffend vorherzusagen. Damit besteht die Möglichkeit, die Dauer und die Kosten der Entwicklung neuer Analgetika signifikant zu verringern.

Auftraggeber / Sponsor

„Landesoffensive zur Entwicklung wissenschaftlich-ökonomischer Exzellenz“: „LOEWE-Schwerpunkt: Anwendungsorientierte Arzneimittelforschung“



F1a



F1b

Background and aims

The development of new or reformulated drugs is generally a lengthy and costly process. The costs could be reduced significantly if the clinical effectiveness of the drug could be estimated at an early stage of the development process. In the area of pain management, several preclinical and clinical experimental pain models are available that allow the efficacy of potential analgesics to be evaluated at a very early stage. However, the informative value of these models has been questioned due to erroneous and partially contradictory results generated in the past. The aim of this project is to develop a valid predictive instrument for pain models that minimizes the duration and costs of analgesic drug development.

Approach

Based on a critical review of the existing literature discussing similarities and contrasts between the effectiveness of known analgesics in clinical pain management and human experimental pain models (Oertel BG, Lötsch J (2013) Br J Pharmacol 168 (3) 534-553), we found that the results obtained using experimental pain models can accurately predict clinical efficacy. Nevertheless, we found that some experimental pain models predict clinical efficacy incorrectly, depending on the indication. Appropriate model selection is therefore crucial. Clinically validated and meaningful human experimental models should therefore be developed in a further step to investigate analgesic efficacy.

Results

We were able to identify 4–9 experimental models based on computer analysis which correctly predicted the efficacy of analgesics in clinical pain statistically at the 1 % or 5 % levels (Lötsch J, Oertel BG, Ultsch A, Anesthesiology in revision). From this analysis, we concluded that a limited range of experimental pain models is sufficient to predict the clinical efficacy of analgesics appropriately in the relevant indications. These

include, for example, neuropathic pain, for which new analgesics are urgently needed. Above all, combinations of mechanical and thermal pain models with experimentally-induced hyperalgesia (transitory local inflammation caused by UVB or capsaicin) were the most promising. The aim of future research is to test the combined pain models that have already been identified, in a prospective study using healthy volunteers. This will validate the models with a potentially high predictive value for the clinical efficacy and tolerability of analgesics.

Conclusion

The current state of knowledge indicates that a small number of human experimental pain models can accurately predict the efficacy of potential analgesics correctly in key therapeutic areas of pain management. Applied at an early stage of development, this makes it possible to reduce significantly the duration and costs of analgesic drug development.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Bruno Oertel
Tel: +49 69 6301 -87817
bruno.oertel@ime.fraunhofer.de

Prof. Dr. Jörn Lötsch
Tel: +49 69 6301 -4589
joern.loetsch@ime.fraunhofer.de

Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger
Tel: +49 69 6301 -7619
gerd.geisslinger@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Human experimental pain models (1a: Laser pain model & 1b: electrical pain model).

UNTERSUCHUNGEN ZUR FLUORESCENZ-OPTISCHEN BILDGEBUNG BEI PSORIASIS-ARTHRITIS

OPTICAL FLUORESCENCE IMAGING OF PSORIATIC ARTHRITIS

Hintergrund und Ziele

Die Psoriasis vulgaris geht in bis zu 30 % der Fälle mit einer Erkrankung des Bewegungsapparates (u. a. Entzündungen an peripheren Gelenken, Achsenskelett und Enthesen) einher. Meist tritt die Psoriasis-Arthritis zeitlich nach der Hautmanifestation auf, in seltenen Fällen geht die Gelenkbeteiligung der Hautbeteiligung voraus.

Mehr als 50 % der Patienten weisen dabei einen fortschreitenden, erosiven Krankheitsverlauf auf, der mit deutlichen Einbußen der Lebensqualität bei Schmerzen, Fatigue und funktionellen Einschränkungen einhergehen kann. Für den Behandlungserfolg auf die Arthritis und zur Vermeidung von Folgeschäden sind die frühe Diagnosestellung mit konsequenter Therapie und die effektive Therapiekontrolle von großer Bedeutung.

Gerade die auf Mikrozirkulationsänderungen basierende fluoreszenz-optische Untersuchung mittels Xiralite® kann hier ein Untersuchungsverfahren darstellen, welches ergänzend oder auch vor der rheumatologischen Untersuchung Hinweise auf das Vorliegen einer Psoriasis-Arthritis bieten und unter laufender Therapie Hinweise auf deren Effektivität geben kann.

Projektbeschreibung

In zwei unterschiedlichen Projekten soll die Wertigkeit des fluoreszenz-optischen Verfahrens Xiralite® überprüft werden. Zum Einen soll die Sensitivität der fluoreszenz-optischen Untersuchung mittels Xiralite® in der Früherkennung der Psoriasis-Arthritis im Vergleich zu den gängigen Untersuchungsverfahren (klinisch-rheumatologische Untersuchung und Arthrosonographie) in Patienten mit Psoriasis vulgaris und mit Risikofaktoren für das Auftreten der Psoriasis-Arthritis erfasst werden (XCITING). In einem zweiten Projekt soll das fluoreszenz-optische Verfahren zur Therapiekontrolle unter standardisierter anti-TNF-Therapie der Psoriasis-Arthritis eingesetzt werden (XPLORE).

Ergebnisse

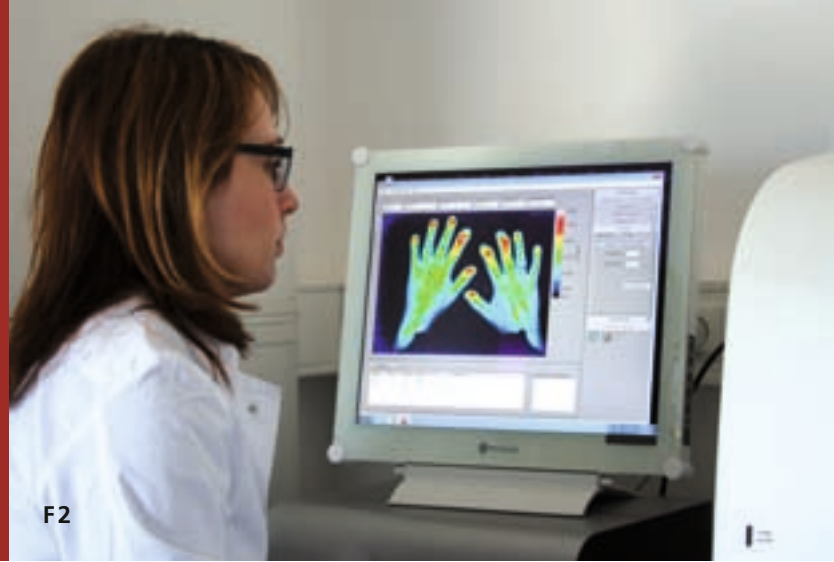
Beide Projekte werden deutschlandweit an 12 Zentren durchgeführt. Nach positivem Ethik-Votum erfolgte die Initiierung beider Projekte im November 2013. Die ersten Patienten beider Projekte wurden noch im Dezember 2013 rekrutiert.

Fazit

Das fluoreszenz-optische Verfahren Xiralite® stellt eine Möglichkeit zur Erfassung von Mikrozirkulationsstörungen der Hände dar, die gerade in der Frühphase immunmediierter Erkrankungen wie die der Psoriasis-Arthritis von Bedeutung sind. Die Projekte XCITING und XPLORE überprüfen die Wertigkeit des Verfahrens in der Früherkennung und der Therapiekontrolle der Psoriasis-Arthritis. Erste Ergebnisse sind Ende 2014 zu erwarten.

Auftraggeber / Sponsor

Pfizer Pharma GmbH



Background and aims

The autoimmune skin disease Psoriasis vulgaris is accompanied in up to 30% of cases by concomitant musculoskeletal disease, including inflammation of the peripheral joints, axial skeleton and entheses (areas of bone attached to tendons). Psoriatic arthritis usually occurs after the appearance of skin lesions, although occasionally the symptoms of arthritis appear first.

More than 50% of these patients exhibit progressive, erosive joint lesions, which significantly reduce their quality of life due to pain, fatigue and limited mobility. Early diagnosis, effective treatment and monitoring are crucially important for the success of the intervention and to avoid disease progression. The optical fluorescence imaging of microcirculatory changes with Xiralite® is a diagnostic procedure that could provide additional, disease-related evidence for the presence of arthritis and for the objective assessment of therapeutic success.

Approach

The value of the Xiralite® optical fluorescence imaging procedure is under investigation in two parallel projects. In the first project (XCITING), we are comparing the sensitivity of Xiralite® imaging to that of standard clinical rheumatological investigation and arthrosonography for the early detection of psoriatic arthritis, and we are using the new method to identify risk factors for the occurrence of psoriatic arthritis. In the second project (XPLORE), we are using the optical fluorescence procedure to monitor standard treatment with an anti-TNF anti-rheumatic drug.

Results

Both projects have been implemented nationwide in 12 German centers. Following approval by the Ethics Committee, both projects commenced in November 2013 and the first patients were recruited to both projects in December 2013.

Conclusion

The Xiralite® optical fluorescence imaging procedure provides the potential to determine digital microcirculatory disturbances which are of considerable importance in the early stages of autoimmune disorders such as psoriatic arthritis. The projects XCITING and XPLORE are currently assessing the value of the Xiralite® procedure for the early detection and in-treatment monitoring of psoriatic arthritis. Initial results are expected at the end of 2014.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Frank Behrens
Tel: +49 69 6301 - 7302
frank.behrens@ime.fraunhofer.de

Dr. Michaela Köhm
Tel: +49 69 6301 - 7302
michaela.koehm@ime.fraunhofer.de

Dr. Tanja Rossmannith
Tel: +49 69 6772 - 4082
tanja.rossmanith@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Fluorescence-optical imaging with Xiralite®: Detection of psoriatic arthritis.

Figure 2: Analysis of data created by fluorescence-optical imaging.

FRAUNHOFER CMB ENTWICKELT NEUEN IMMUNISIERUNGSANSATZ GEGEN MALARIA

FRAUNHOFER CMB DEVELOPS A NEW VACCINE APPROACH AGAINST MALARIA

Hintergrund und Ziele

Malaria ist eine durch Mosquitos übertragene, lebensbedrohliche Infektionskrankheit, die vor allem Menschen in den Entwicklungsländern der Subsaharazone und in Südostasien heimsucht. Die Krankheit wird durch Parasiten der Gattung *Plasmodium* hervorgerufen, unter denen *Plasmodium falciparum* die höchste Sterblichkeit mit sich bringt. Obwohl wirksame Vakzine zur Eindämmung der Krankheit dringend benötigt werden, ist derzeit immer noch kein lizenzierter Impfstoff verfügbar. In dieser Lage scheinen gegen die Übertragung der Krankheit gerichtete Impfstoffe (transmission blocking vaccines, TBVs), die auf Proteine der im Mitteldarm des Überträgers *Anopheles* lebenden sexuellen Stadien des Parasiten zielen, ein effektiver Ansatz zu sein, die Verbreitung von Malaria einzudämmen. Das Pfs25-Protein, das vor allem auf der Oberfläche der sexuellen Stadien des Parasiten (Zygoten und Ookineten) exprimiert wird, ist ein Hauptkandidat bei der Entwicklung einer TBV-Strategie. In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass die transiente Expression von rekombinanten Vakzinen und therapeutischen Proteinen einschließlich von virusähnlichen Partikeln (virus-like particles, VLPs) in Pflanzen eine sichere, kostengünstige und skalierbare Produktionsmethode darstellt.

Projektbeschreibung

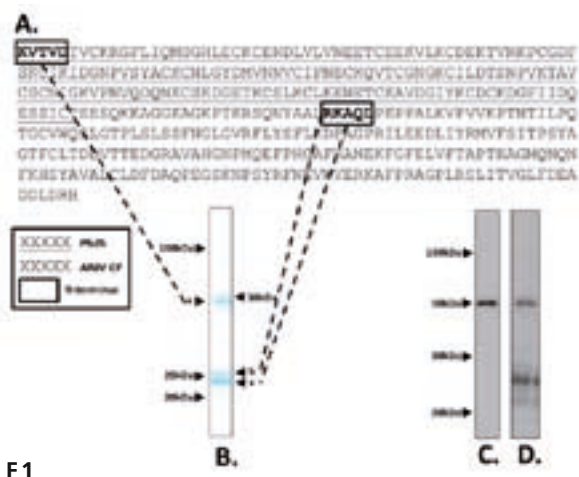
In der Absicht, sichere und immunogene TBVs gegen Malaria herzustellen, haben wir VLPs entwickelt, bei denen ein Alfalfa Mosaik Virus-Hüllprotein (CP) mit dem Pfs25-Antigen von *P. falciparum* (Pfs25-PC VLP) fusioniert worden ist. Diese nicht-umhüllten VLPs wurden dann in *Nicotiana benthamiana* unter Zuhilfenahme eines Tabak Mosaik Virus-basierten „Launchvektors“ produziert. Gereinigte Pfs25-CP VLPs zeichnen sich durch eine sehr gleichmäßige Größe zwischen 20 und 25 nm aus, wobei etwa 20 bis 30 % der Oberflächeneigenschaften durch das Pfs25 definiert werden.

Ergebnisse

Eine Immunisierung von Mäusen mit den beschriebenen Pfs25-CP VLPs über eine Einzel- bzw. Doppelimmunisierung induzierte Serumantikörper, die sich durch eine vollkommene Transmissionsunterdrückung im Standardmembran-Feedingassay auszeichneten. In beiden Immunisierungsstrategien (Einzel- bzw. Doppeldosis) war allerdings das Adjuvans Alhydrogel® erforderlich, um eine ausreichende Immunantwort zu induzieren. Die Resultate demonstrieren das Potential von Pfs25-CP VLPs zur Produktion von TBVs. Zudem zeigen Sie die Eignung der „Launchvektortechnologie“ zur Produktion von gegen Infektionskrankheiten einsetzbaren VLP-basierten Impfstoffen.

Auftraggeber / Sponsor

Bio-Manguinhos, ein Tochterunternehmen der Oswaldo Cruz Foundation Rio de Janeiro, Brazil



Background and aims

Malaria is a mosquito-borne and life-threatening infectious disease that mainly affects developing countries in sub-Saharan Africa and South-East Asia. The disease is caused by parasites from the genus *Plasmodium*, and the majority of lethal cases result from infections by *Plasmodium falciparum*. No licensed vaccines are currently available, so vaccines for the effective control and prevention of malaria are urgently needed. Malaria transmission blocking vaccines (TBVs) directed against proteins found on the sexual stages of *P. falciparum* in the mosquito midgut are considered an effective means to reduce malaria transmission. The Pfs25 protein is expressed predominantly on the surface of sexual-stage parasites (zygotes and ookinetes) and is one of the primary targets for TBV development. Recently, the transient expression of Pfs25 in plants using hybrid ('launch') vectors based on plant viruses has been shown to facilitate the safe, cost-effective and highly scalable production of recombinant vaccines and therapeutic proteins, including virus-like particles (VLPs).

Approach

In an effort to produce a safe and immunogenic TBV against malaria, we have developed VLPs comprising *Alfalfa mosaic virus* coat protein (CP) fused to the Pfs25 antigen from *P. falciparum* (Pfs25-CP VLP) and produced these non-enveloped hybrid VLPs in *Nicotiana benthamiana* plants using the 'launch' vector platform based on *Tobacco mosaic virus*. Purified Pfs25-CP VLPs were highly consistent in size (20-25 nm) and the incorporation of Pfs25 onto the VLP surface occurred with an estimated frequency of 20–30%.

Results

Immunization of mice with either a single or double dose of Pfs25-CP VLPs induced serum antibodies with complete transmission blocking activity in a standard membrane feeding assay (SMFA) throughout the 6 months of the study. In both regimens, the adjuvant Alhydrogel® was necessary to achieve and maintain functional immune responses. The results support the potential of the Pfs25-CP VLPs as a TBV candidate and the feasibility of the 'launch' vector technology for the production of VLP-based recombinant vaccines against infectious diseases.

Contact / Ansprechpartner

Prof. Dr. Vidadi Yusibov

Tel: +1 302 269 3034

vyusibov@fraunhofer-cmb.org

Figure 1: SDS-polyacrylamide gel stained with Coomassie Brilliant Blue, highlighting the Pfs25-CP fusion polypeptide (arrowhead 'a') and CP monomer polypeptides (arrowheads 'b' & 'c'). N-terminal sequencing of 'a' identified the first five amino acids of Pfs25, whereas sequencing 'b & c' identified residue 26 of the AIMV CP. (B) Western blot analysis of Pfs25-CP VLPs with an anti-Pfs25 monoclonal antibody (left panel), and an anti-AIMV CP polyclonal serum (right panel). **Figure 2:** A. stephensi mosquito during blood meal on human host. M. Scheuermayer, ZINF, Julius-Maximilians-Universität Würzburg.

DAS FCR-CENTER FÜR SYSTEMBIOTECHNOLOGIE (CSB): GESCHÄFTSFELDER UND PROJEKTBERICHT

FCR CENTER FOR SYSTEMS BIOTECHNOLOGY (CSB): BUSINESS AREAS PROGRESS REPORT

Nano-Biotechnologie

Das Globalziel dieses Geschäftsbereiches besteht darin, intelligente Polymere mit einzigartigen selektiven und auf spezifische Zielsubstanzen ausgerichtete Bindungseigenschaften zu entwerfen, zu synthetisieren und zu studieren. Derzeit liegt unser Fokus auf der Entwicklung von Nano-Materialien, die bei der Weinherstellung und in der Trinkwasserindustrie zur Entfernung von verschiedenen schädlichen und unerwünschten Komponenten eingesetzt werden können. Unsere Forscher haben im Labor mit Erfolg Nano-Polymere entworfen, synthetisiert und getestet, die Phenolverbindungen und Pestizidrückstände aus Wein sowie Metalle wie Arsenat aus Wasser herausfiltern. Zwecks Überführung in den Großmaßstab sind Gespräche mit mehreren Unternehmen im Gange. Parallel dazu werden in diesem Forschungsbereich neuartige chemische Syntheseverfahren entwickelt, die die Effizienz der Applikationen steigern und die Kosten für die Entwicklung dieser Technologien reduzieren.

Nano-Medizin

Diese Projektgruppe wurde 2012 gebildet und entwirft Einsatzmöglichkeiten von Nano-Polymeren in der Medizin. Bisher hat die Gruppe eine erste Generation ihrer Plattform zur Nukleinsäure-Transfektion entwickelt. Derzeitige Projekte sind auf die Effizienzsteigerung bei Transfektionen gerichtet sowie auf die Entwicklung einer zweiten Plattformgeneration.

Landwirtschaft

Das FCR-CSB nahm 2013 neue und für den Agrarsektor in Chile bedeutende Projekte auf. Der Schwerpunkt liegt derzeit in der Forschung zur Bestäubung. Das Ziel ist die Entwicklung und Einführung praxisbewährter Methoden zur Ertragssteigerung in der Landwirtschaft. Außerdem starteten wir gemeinsam mit dem „Consortio Apicola“ in Valdivia ein Projekt zur Entwicklung hochwertiger Produkte aus Honig und Propolis.

Aquakultur

In enger Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer IME sind in der Projektarbeit zur ISA (Infectious Salmon Anemia)-Virus-Impfstoffentwicklung bedeutende Ergebnisse erzielt worden. Unter Verwendung verschiedener Schlüsselproteine des ISAV oder von deren Fragmenten wurden 30 Expressionskonstrukte zur Entwicklung von Impfstoffkandidaten entworfen. Am IME wurden die verschiedenen Konstrukte auf ihre Eignung zur Produktion in Tabak und Hefezellen getestet. Derzeit werden die vielversprechendsten rekombinanten Proteine entsprechend ihrer Reaktivität mit aus infizierten Lachsen gewonnenen Antikörpern geprüft. Jetzt laufen Experimente zur Bestimmung der Wirksamkeit der Impfstoffkandidaten.

Therapeutische Peptide

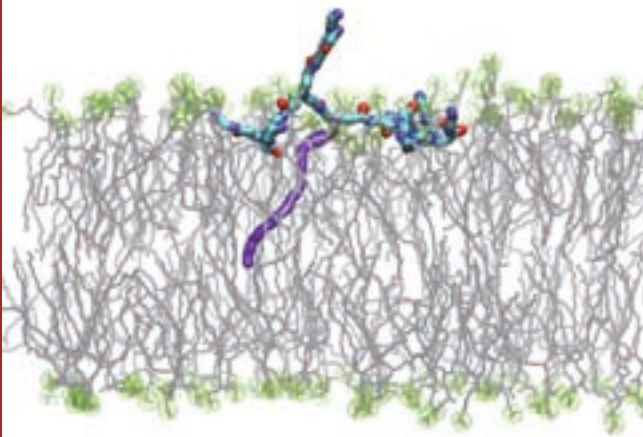
Zur Vorhersage der infektiösen Pankreasnekrose (IPN), einer Viruskrankheit des gezüchteten Atlantischen Lachses, wurden synthetische Peptide entwickelt. Im FCR-CSB wurden verschiedene Versuche an Fischen durchgeführt, bei denen nachgewiesen werden konnte, dass eine IPNV Infektion mit ihrem schweren Verlauf durch Gabe eines Peptides, das zur Hemmung der Virusfunktion entworfen wurde, reduziert werden kann. Laufende Arbeiten beziehen sich auf die optimale Dosierung und die Anwendungsweise. Gespräche über die Entwicklung eines Produkts sind mit 2 großen Pharmaunternehmen aus dem Aquakulturbereich aufgenommen worden.

Auftraggeber / Sponsor

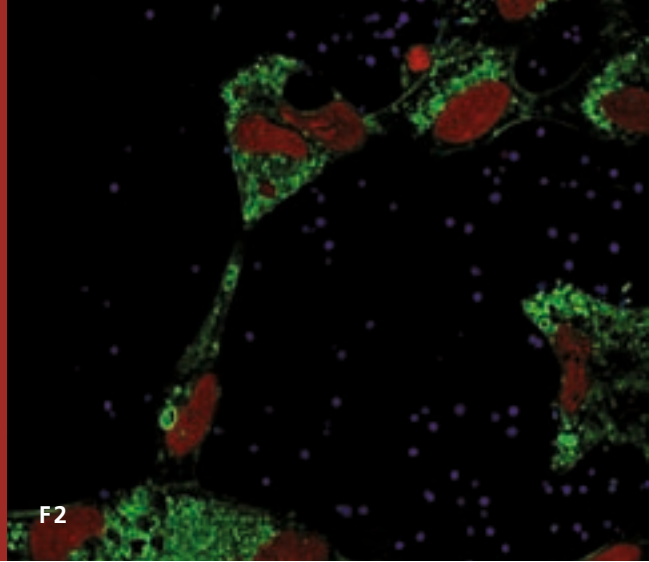
In Deutschland: Fraunhofer-Gesellschaft
In Chile: Innova Chile CORFO

Kooperationspartner / Cooperation partner

Prof. Dr. Leonardo S. Santos, FCR-CSB, Universidad de Talca
Prof. Dr. Danilo Gonzalez, FCR-CSB Universidad Andrés Bello
Mr. Marnix Dorn, FC-CSB, Santiago
Prof. Dr. Sergio Marshall, FCR-CSB, PUCV, Valparaíso



F1



F2

Nanobiotechnology

The overall goal of this business area is to design, synthesize and study smart polymers with unique selective binding properties, allowing them to capture specific target substances. Our current focus is the development of nanomaterials that can be used in the wine and water industries for the removal of specific harmful or unwanted compounds. Our researchers have successfully designed, synthesized and tested in the laboratory nanopolymers that can trap phenolic compounds and pesticide residues present in wine, and metals such as arsenate in water. We are consulting several companies to achieve the scale-up of these processes.

In parallel work, the division is developing novel chemical synthesis methods that will improve the efficiency of applications and reduce the development cost of these technologies.

Nanomedicine

This group was established in 2012, and aims to develop nanopolymers with applications in medicine. So far, the group has developed its first-generation nucleic acid transfection platform. Current projects aim to improve the transfection efficiency and to develop a second-generation platform.

Agriculture

The FCR-CSB has started new projects of importance in the Chilean agricultural sector, focusing on pollination research. The aim is to develop and implement best practices for beekeepers to improve crop yields. We have also commenced a collaborative project with the Bee Consortium based in Valdivia, on the development of value-added products from honey and propolis.

Aquaculture

In this business area, we have completed key steps in the development on an ISA virus vaccine, in close collaboration with the Fraunhofer IME. Thirty expression constructs were designed encoding key ISAV proteins or their fragments, for the production of vaccine candidates. These constructs were introduced into tobacco and yeast cells by Fraunhofer IME researchers, and the promising recombinant proteins are now being assessed to determine their reactivity with antibodies obtained from salmon challenged with ISAV. Challenge experiments are now in progress to determine the efficacy of the vaccine candidates.

Therapeutic peptides

Synthetic peptides have been developed to target Infectious pancreatic necrosis virus (IPNV), which affects farmed Atlantic salmon. Successful large-scale and small-scale fish trials have been conducted by the FCR-CSB, demonstrating that persistent IPNV infection can be reduced by applying a peptide designed to interfere with virus functions. Current work includes testing different peptide doses and application routes. Discussions with two major aquaculture pharmaceutical companies have been initiated to develop a product based on these findings.

Contact / Ansprechpartner:

Dr. Wolfgang Schuch, General Manager

Tel: + 56 2378-1652

wolfgang.schuch@fraunhofer.cl

Figure1: Computer model of a nanopolymer docking into a double-layer biological membrane.

Figure2: Infection of a cultured salmon cell with a pathogenic bacterium – green = cellular vesicles, red = nucleus, purple = bacteria.

LATERRA – EINSATZ VON BIOKOHLESUBSTRATEN IN DER FORSTWIRTSCHAFT

LATERRA – THE USE OF BIOCHAR SUBSTRATES IN FORESTRY

Hintergrund und Ziele

Im Rahmen des Verbundprojekts „LaTerra“ werden unterschiedliche Einsatzmöglichkeiten von Biokohlesubstraten (BKS) in drei Regionalprojekten in unterschiedlichen Modellregionen untersucht. In der Region „Hochsauerlandkreis“ wird die Wirkung von BKS auf Baumwachstum und Bodeneigenschaften sowie Nährstoffauswaschung auf Windwurfflächen und unter Weihnachtsbaumkulturen untersucht. Dabei steht die Frage nach der optimalen Versorgung der Jungbäume und der möglichen Nutzung von BKS als Depotdünger – als Alternative zur konventionellen Düngung – im Vordergrund.

Projektbeschreibung

In einem Freilandversuch wurden im Frühjahr 2011 auf einer Windwurffläche und in einer Weihnachtsbaumkultur (Figure 1 und 2) Versuchspartzen mit verschiedenen BKS eingerichtet, die sich im Anteil an Biokohle (15 und 30 %) unterscheiden.

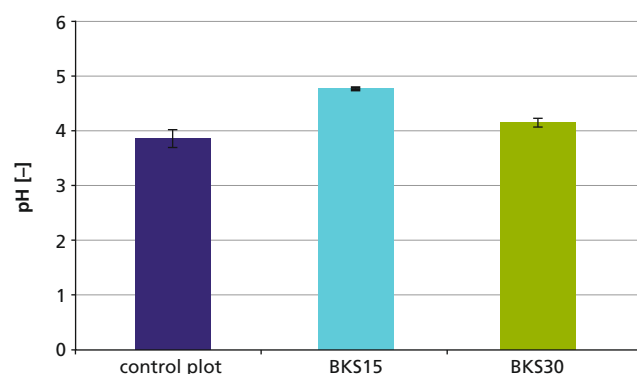


Figure 3: The pH of the soil (\pm standard deviation) in fall 2011.

Die Beprobung der Parzellen erfolgt im Frühling und Herbst. Untersucht wird der Einfluss von BKS auf verschiedene Bodeneigenschaften sowie auf das Baumwachstum.

Im Lysimeterversuch werden zusätzlich Sickerwasserproben gewonnen und die Nährstoffauswaschung untersucht.

Ergebnisse

Auf den sauren Versuchsflächen führten die BKS-Varianten zu einem signifikanten Anstieg des pH-Wertes (Figure 3). Die Variante BKS15 zeigte dabei die beste Wirkung mit einer pH-Erhöhung um fast eine pH-Einheit. Im Lysimeterversuch reduzierte die Variante BKS15 die Nitratauswaschung nur wenig, während bei der Variante BKS30 eine Reduktion um 50 % beobachtet wurde (Figure 4). Im Frühjahr 2012 traten starke Spätfröste auf. Auf der Windwurffläche zeigte sich dabei auf den BKS-Flächen eine verbesserte Frostresistenz der Bäume gegenüber der Kontrolle, die zu deutlich geringeren Verlusten führte (Figure 5).

Fazit

Im bisherigen Untersuchungszeitraum wurden positive Einflüsse der BKS-Substrate auf Bodeneigenschaften und das Baumwachstum beobachtet. Besonders hervorzuheben ist die Reduktion der Nitratauswaschung. Allerdings können bisher noch keine Aussagen über die Langzeitwirkung der BKS-Substrate gemacht werden, da der Untersuchungszeitraum noch zu kurz ist.

Auftraggeber / Sponsor

Bundesministerium für Bildung und Forschung

Kooperationspartner / Cooperation partners

Prof. Dr. Dr. Konstantin Tertytze, FU Berlin

Prof. Dr. Stefan Zundel, BTU Cottbus-Senftenberg

Dr. Michael Haubold-Rosar, Forschungsinstitut für Bergbaufolgelandschaften e.V. (FIB), Finsterwalde



F 1



F 2

Background and aims

The joint research project "Laterra" focused on the potential applications of biochar substrates in three model regions. In the Hochsauerlandkreis region, we investigated the impact of biochar substrates on tree growth, soil characteristics and nutrient leaching in windfall areas and in Christmas tree cultures. We addressed the optimal supply of young trees and the potential use of biochar substrates as a controlled-release fertilizer instead of conventional fertilization strategies.

Approach

A field experiment was set up comprising experimental plots with different biochar substrates (BKS) containing different levels of biochar (15 or 30 %) in a windfall area and a Christmas tree plantation (Figures 1 and 2), with samples taken in spring and fall. We investigated the influence of biochar substrates on various soil properties and the growth of the trees. A lysimeter study was also conducted, and leachate samples were analyzed to measure the leaching of nutrients.

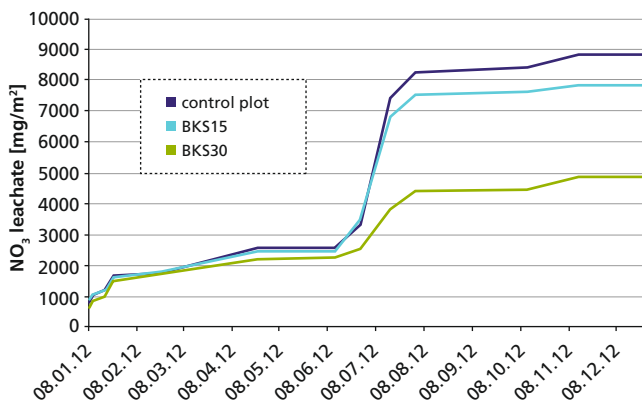


Figure 4: NO₃ leachate in lysimeter plots.

Results

In the experimental plots with acidic soils, the biochar substrate variants led to a significant increase in soil pH (Figure 3).

BKS15 showed the greatest effect, increasing the pH by almost one unit. The lysimeter study showed that BKS15 also reduced nitrate leaching slightly, whereas BKS30 reduced leaching by 50 % (Figure 4). The spring of 2012 featured severe late frosts, and we observed better frost resistance in trees growing on windfall plots supplemented with biochar substrates plots, significantly reducing tree losses (Figure 5).

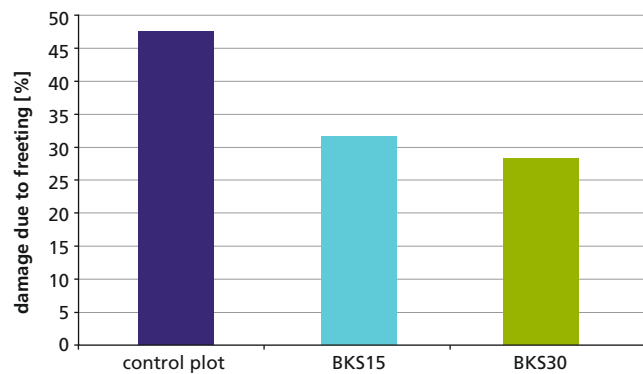


Figure 5: Frost damage as a percentage of total trees (beech) lost in windfall plots.

Conclusion

We observed the positive impact of biochar substrates on soil properties and tree growth, especially the reduction in nitrate leaching. However, it is not yet possible to draw conclusions about the long-term effect of biochar substrates since the duration of the investigation is still too short.

Contact / Ansprechpartner

Karlheinz Weinfurtner
 Tel: +49 2972 302-310
 karlheinz.weinfurtner@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Windfall area after the storm "Kyrill".

Figure 2: Application of biochar substrates to Christmas tree plots in spring 2011.

ENTWICKLUNG EINER METHODE ZUR BESTIMMUNG DES PLANT UPTAKE FACTORS

DEVELOPMENT OF A PROCEDURE TO DETERMINE THE PLANT UPTAKE FACTOR

Hintergrund

Auf europäischer und nationaler Ebene muss für Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffe gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 eine Berechnung des Grundwasser-Versickerungspotenzials für Wirkstoffe und Metabolite durchgeführt werden. Die Untersuchungen erfolgen auf Basis von neun „realistic worst case“-Szenarien, die in ihrer Gesamtheit die landwirtschaftlichen Bedingungen in Europa repräsentieren. Zur Durchführung der Risikoabschätzung wurden diese Szenarien in die Versickerungsmodelle PEARL, PELMO, MACRO und PRZM eingebaut.

Ein Prozess, der von den Modellen berücksichtigt wird, ist die Aufnahme von im Porenwasser gelösten Substanzen, die mit der üblichen Wasseraufnahme über das Wurzelsystem in die Pflanzen aufgenommen werden. Zur Berechnung des Anteils eines Wirkstoffs, der über diesen Prozess aufgenommen wird, wird der „Plant Uptake Factor“ (PUF) benötigt. Letztlich führt die Aufnahme durch die Pflanze zu einer Reduktion der Konzentration eines Wirkstoffs im Porenwasser und hat damit Einfluss auf die Expositionsabschätzung.

Kürzlich hat das PPR Panel der EFSA (europäische Nahrungsmittelsicherheitsbehörde) anerkannt, dass dieser Prozess in den Modellen abgebildet werden sollte. Solange keine experimentellen Daten verfügbar sind, ist vorsorglich davon auszugehen, dass keine Substanzentnahme erfolgt. Verfeinerungen sollten auf der Basis von experimentellen Studien zur Aufnahme mit noch zu entwickelnden Versuchsdesigns erfolgen.

Projektbeschreibung

In Kooperation mit einem Industriepartner wurde Anfang 2013 proaktiv ein entsprechendes Testsystem entwickelt (Figure 1, Figure 2). Trotz des Risikos der Nicht-Akzeptanz durch die Zulassungsstellen wurden am IME mehrere Studien mit dem gemeinsam entwickelten Testdesign durchgeführt. In der Praxis auftretende Probleme wurden durch geeignete Modifikationen des Versuchsansatzes gelöst, so dass Ende 2013 ein deutlich

verbessertes praxiserprobtes Verfahren zur Bestimmung des PUF am IME vorlag.

Weitere Entwicklung

Im September 2013 fand in York (UK) unter Beteiligung von Industrie und Behörden ein Workshop zu diesem Thema statt. Zu diesem Zeitpunkt lagen mehrere Verfahrensvorschläge vor, die vorgestellt und diskutiert wurden. Favorisiert für eine Weiterentwicklung wurde das gemeinsam mit dem IME entwickelte Verfahren.

Auf Drängen verschiedener Behörden und wissenschaftlicher Organisationen wurde gefordert, dass zwei Verfahren im Rahmen eines Laborvergleichs getestet werden sollen. Die Organisation des Laborvergleichs obliegt der BASF; mit den Firmen Syngenta, Bayer CropScience, Dow und Dupont sind die wichtigen Entwickler von PSM involviert. Die European Crop Protection Association (ECPA) stellt die Mittel für die Studie zur Verfügung.

Mit der Durchführung der Studie in 2014 wurden aufgrund ihrer großen praktischen Erfahrung die deutschen Forschungsinstitute IME und RLP AgroScience beauftragt.

Fazit

Mit der Entwicklung und Erprobung des Testverfahrens nimmt das IME die Stellung als Vermittler zwischen Industrie und Behörde ein, wobei die verschiedenen fachübergreifenden Kompetenzen der Schlüssel zur erfolgreichen Bearbeitung waren. Es entsteht am IME ein behördlich akzeptiertes Kompetenzzentrum für die Bestimmung des PUF, das von der Pflanzenschutzmittelindustrie dringend benötigt wird.

Auftraggeber / Sponsor

Finanzierung durch Fraunhofer-Eigenmittel und Industrie

Kooperationspartner / Cooperation partner

IfA Institut für Agrarökologie, Neustadt



F1



F2

Background and aims

EU and national registration processes regulated by (EC) No. 1107/2009 require the assessment of the potential of an active ingredient and its metabolites to move to groundwater. This is done according to nine realistic worst-case scenarios which collectively represent agriculture across Europe. For risk assessment, these scenarios have been implemented in the leaching models PEARL, PELMO, MACRO and PRZM.

One of the processes considered by the models is the uptake of dissolved compounds from the soil pore water via the root systems of plants during regular water consumption. In order to calculate the upstream flux of the compounds, these models need a plant uptake factor (PUF). The uptake of such substances by plants reduces the exposure concentration.

Recently, the European Food Safety Authority (EFSA) PPR Panel agreed that the uptake of substances by roots should be taken into account in leaching assessments. However, as a conservative approach, no uptake should be considered if no experimental data are available. Further refinement of the uptake factor should be based on the results of uptake experiments with an appropriate set-up that has yet to be established.

Approach

In early 2013, the IME had already developed an appropriate experimental test setup together with an agrochemical industry partner (Figures 1 and 2). Although there is a risk that the authorities will not accept this test, it was nevertheless applied to several compounds in 2013. The method was improved during these studies according to our experience, leading to a well-approved test method by the end of 2013.

Further development

In a workshop in York (UK) in September 2013, representatives from the authorities and industry discussed various test setups for PUF determination. The test setup elaborated by IME together with an industry partner was favored for further development. Various authorities and scientific organizations requested a validation approach based on a laboratory comparison between two different test setups. This laboratory comparison will be coordinated by BASF, with the involvement of Syngenta, Bayer CropScience, Dow and Dupont as major pesticide producers. The study will be funded by the European Crop Protection Association (ECPA) and will be carried out by the IME and one further German research institute (RLP Agro-Science) which also has practical experience with this type of study.

Conclusion

The developments described above reflect beneficially on the IME as a mediator between industry and the regulatory authorities, reflecting the diverse competencies and expertise within the IME. The IME is accepted by the authorities as an expert in the determination of plant uptake factors, which is urgently needed by the plant protection industry.

Contact / Ansprechpartnerin

Dr. Kerstin Derz

Tel: +49 2972 302-201

kerstin.derz@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Tomato plant in hydroponic solution.

Figure 2: Growing tomato and wheat plants.

KONZEPTENTWICKLUNG FÜR DIE WEITERFÜHRENDE PFLANZENTESTUNG VON TIERARZNEIMITTELN

CONCEPT DEVELOPMENT FOR EXTENDED PLANT TESTING OF VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS

Hintergrund und Ziele

In Phase II der Umweltrisikobewertung von Tierarzneimitteln (VMP) werden Effekte auf terrestrische Pflanzen ermittelt, da Rückstände von Wirkstoffen über Düngung mit Gülle von behandelten Tieren auf Agrarflächen gelangen können. Die Studien werden nach der Richtlinie OECD 208 „Seedling Emergence and Seedling Growth Test“ durchgeführt. Dabei wird das Tierarzneimittel in Boden eingearbeitet und der Pflanzentest mit dem Einsetzen der Samen sofort gestartet. Dieser Ansatz führt oft zu starken Effekten und somit einem inakzeptablen Risiko für terrestrische Pflanzen. Eine Möglichkeit, die Risikobewertung zu verbessern, ist die Anwendung eines modifizierten Ansatzes, der eine realistischere Applikationsform (mit Gülle angereicherter Boden) berücksichtigt. Bisher existiert kein einheitliches Konzept zur Durchführung und Bewertung eines solch modifizierten Testdesigns. Auch wiesen vorgelegte Studien Wachstumshemmungen und große Varianzen bei Güllezugabe auf. Im Rahmen dieses Projektes wurde ein robuster weiterführender Pflanzentest für Tierarzneimittel – besonders für Antibiotika – mit einem Expositionsszenario über Gülleapplikation entwickelt.

Projektbeschreibung

Das Forschungsvorhaben beinhaltet: i) Die Entwicklung von Methoden zur Aufarbeitung, Akklimatisierung, Inkubation und Applikation von Gülle (Figure 1) in einem Pflanzentest; ii) Tests zur Klärung notwendiger technischer Hintergründe (z. B. geeignete Pflanzenarten, geeignete Güllemenge); iii) Tests nach OECD 208 Standardtestdesign und nach modifizierten Designs, die eine Testsubstanzapplikation über Gülle – mit oder ohne Inkubation – berücksichtigen. Die Tests (Figure 2) wurden mit sechs Pflanzenarten, Schweine- und Rindergülle und zwei repräsentativen Veterinärantibiotika (Florfenicol und Tylosintartrat) durchgeführt. Das Testdesign berücksichtigte Effekte wie Adsorption, Transformation bzw. Metabolisierung der Testsubstanz in der Gülle bei aerober bzw. anaerober Inkubation von unterschiedlicher Dauer vor Applikation im Pflanzentest.

Ergebnisse

Es wurde gezeigt, dass Gülle Auflauf und Überlebensrate von Sämlingen reduzieren kann. Eine Güllekonzentration, die 85 kg N/ha entspricht (halbmaximal erlaubte Menge pro Jahr in Europa), sollte nicht überschritten werden. Gleichzeitig wurde gezeigt, dass Gülleapplikation bei Anwendung der entwickelten Methoden nicht zu steigenden Varianzen führt. Anaerobe Inkubation gespikter Gülle vor Applikation im Pflanzentest führte im Vergleich zum Standardtestdesign zu signifikant reduzierten Effekten bei beiden Wirkstoffen. Nach halb-maximaler Lagerungsdauer (26,5 d bzw. 45 d für Schweine- und Rindergülle) war das Maximum der Effektabschwächung nahezu erreicht. Die Ergebnisse des Projekts wurden in einem internationalen Workshop mit Vertretern von Behörden und Vertragslaboren diskutiert, und es wurde ein Design für einen weiterführenden Test erarbeitet.

Fazit

Die angewandten Methoden zur Lagerung, Aufarbeitung, Akklimation, Inkubation und Applikation von Gülle wurden erfolgreich etabliert. Keim- und Wachstumsraten der Pflanzen waren im modifizierten Test und im Standardtestdesign nach OECD 208 vergleichbar. Dies galt auch für die Schärfe der berechneten Effektkonzentrationen. Somit gewährleistet das modifizierte Design robuste biologische Endpunkte. An der Erstellung einer Handlungsanweisung für einen weiterführenden terrestrischen Pflanzentest für Veterinärmedizinische Produkte wird derzeit gearbeitet.

Auftraggeber / Sponsor

Umweltbundesamt

Kooperationspartner / Cooperation partner

ECT Oekotoxikologie GmbH



F1



F2

Background and aims

In Phase II of the environmental risk assessment for veterinary medicinal products (VMP), the effects are tested on terrestrial plants because residues of active substances can reach agricultural areas via manure-based fertilizer from treated animals. This requires studies carried out according to OECD guideline 208 (Seedling Emergence and Seedling Growth Test). This test commences by sowing seeds immediately after mixing the VMP into the soil. However, this approach often results in strong effects and an unacceptable risk to terrestrial plants. One way to refine the risk assessment is to modify the approach and develop a more realistic form of application (manure-enriched soil) but no equivalent concept exists for risk assessments based on such a modified test design. Furthermore, previous studies have shown that plant growth can be inhibited and variance in growth increases when manure is applied. In this research project, we therefore developed a robust extended terrestrial plant test for veterinary medicinal products – especially antibiotics – based on an exposure scenario involving the application of manure.

Approach

During the project, we sought to: (i) develop methods for the preparation, acclimation, incubation and application of manure in a plant test; (ii) determine the necessary technical background for tests (e.g. suitable plant species, suitable manure concentration); and (iii) carry out tests according to the OECD 208 standard test design and modified test designs, by applying the test substance via manure with and without incubation. The principal tests involved six plant species, pig and cattle manure, and two representative veterinary antibiotics (florfenicol and tylosintartrate). The test design also considered the effects of adsorption and the transformation/metabolization of the test substance during aerobic or anaerobic incubation of the manure for different times prior to application in the plant test.

Results

We found that manure could inhibit the emergence and post-emergence survival of seedlings. Therefore, a concentration representing 85 kg N/ha (half-maximum amount allowed per year in Europe) should not be exceeded. However, we also found that the application of manure using our new methods did not increase the experimental variation. The anaerobic incubation of spiked manure before application in the plant test significantly reduced the effects of both antibiotics compared with a standard test design. The maximum reduction in effects was nearly reached after the half-maximum storage duration, which is 26.5 d and 45 d for pig and cattle manure, respectively. The project results were discussed with representatives from the regulatory authorities and contract laboratories in an international workshop. The outcome was the design for an extended test.

Conclusion

Methods were established successfully for the storage, processing, acclimation, incubation and application of manure. Seedling emergence and growth rates were comparable in the modified test and the standard OECD test design. This was also true for the strictness of calculated effect values. The modified design therefore ensures robust biological endpoints. The preparation of a guidance manual for an extended terrestrial plant test for veterinary medicinal products is in progress.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Markus Simon

Tel: +49 2972 302-213

markus.simon@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Spiking of manure subsamples with antibiotics.

Figure 2: Extended plant test involving the application of spiked manure.

ENDOKRINE DISRUPTION BEI INVERTEBRATEN – REPRODUKTIONSTEST MIT WASSERSCHNECKEN

ENDOCRINE DISRUPTION IN INVERTEBRATES – REPRODUCTION TEST USING AQUATIC SNAILS

Hintergrund und Ziele

Die Exposition gegenüber Schadstoffen aus der Umwelt kann sich negativ auf die Entwicklung und Reproduktion von Organismen auswirken. Insbesondere das Hormonsystem spielt als Zielort hier eine entscheidende Rolle. Substanzen, die aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften das Hormonsystem von Organismen beeinflussen können, werden als sogenannte endokrine Disruptoren bezeichnet. Im Rahmen der Risikobewertung von Umweltchemikalien sind aquatische Wirbeltiere mit Fischen und Amphibien bereits im Richtlinienprogramm der OECD repräsentiert. Anders sieht es bei den aquatischen Invertebraten aus. Im Gegensatz zu der der Wirbeltiere ist die Hormonphysiologie von Invertebraten noch wenig erforscht. Die Artenvielfalt ist aber ungleich größer, was sich in unterschiedlichsten Hormonsystemen widerspiegelt. Ein OECD-Rahmenprogramm hat zum Ziel, Prüfrichtlinien zur Detektion endokriner Disruptoren auch für Invertebraten auf den Weg zu bringen. Neben den Arthropoden steht hier die große Gruppe der Mollusken im Fokus. Als geeignete Testorganismen gelten die Wasserschnecken *Potamopyrgus antipodarum* sowie *Lymnaea stagnalis*.

Projektbeschreibung

Für die genannten Schneckenarten stehen bereits Entwürfe für Testrichtlinien zur Verfügung. Das Fraunhofer IME ist am Validierungsprozess für beide Richtlinien beteiligt. Da die Reproduktion als hormongesteuerter Prozess ein Zielort für endokrine Disruption darstellt, wird diese Lebensleistung in den Tests abgebildet. Die Schnecken werden über einen bestimmten Zeitraum mit einer potenziell hormonaktiven Testsubstanz belastet; der Reproduktionserfolg wird in Form der Nachkommenzahl gemessen. Eine Pilotstudie wurde mit *P. antipodarum* durchgeführt. Hierzu wurde zunächst eine in-house-Zucht auf Basis von Freilandfängen etabliert. Eine erste Studie wurde mit dem potenten Östrogen 17 α -Ethinylöstradiol (EE2) durchgeführt. In einer zweiten Studie wurde mit Fadrozol ein selektiver Aromatase-Inhibitor getestet. Die Testdauer betrug jeweils

28 Tage. Jede Teststufe wurde aus vier Gruppen à zehn Tieren zusammengesetzt. Am Testende wurden die Embryos aus der Bruttasche der adulten Tiere freipräpariert und gezählt. Zudem konnte das Entwicklungsstadium der Embryos anhand der Schalenreife bestimmt werden (Figure 1).

Ergebnisse

Sowohl 17 α -Ethinylöstradiol als auch Fadrozol zeigten eine Wirkung auf das Reproduktionsverhalten von *P. antipodarum*. Für das Östrogen zeigte sich eine konzentrationsabhängige Zunahme der Nachkommenzahl (Figure 2). Der Aromatasehemmer dagegen bewirkte eine deutliche Abnahme. Die berechneten Effektgrößen stimmten gut mit vorhandenen Literaturdaten überein. Die Ergebnisse zeigen die hohe Empfindlichkeit der untersuchten Molluskenart gegenüber auch bei Wirbeltieren endokrin wirksamen Substanzen.

Fazit

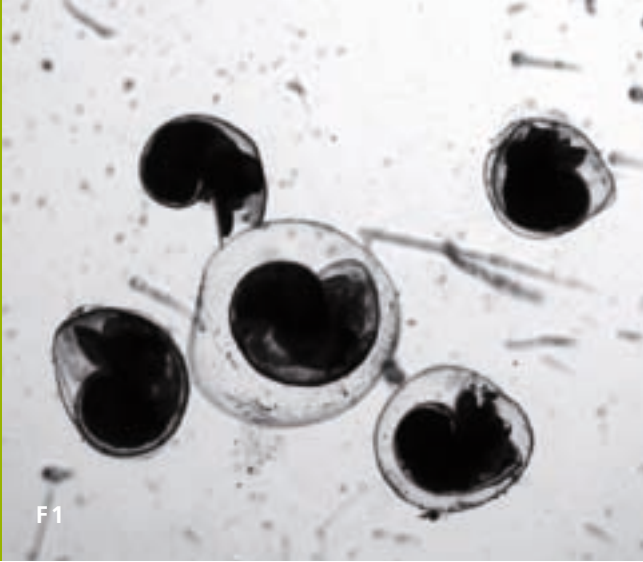
Das Testsystem konnte erfolgreich am Fraunhofer IME etabliert werden. In einem zweiten Schritt folgt nun auch *L. stagnalis*. Für beide Arten wird in 2014 ein internationales Ringtest-Programm durchgeführt, an denen das Fraunhofer IME teilnimmt.

Auftraggeber / Sponsor

Finanzierung durch Fraunhofer-Eigenmittel

Kooperationspartner / Cooperation partner

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Institut für Ökologie, Evolution und Diversität;
Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), Unité Expérimentale Ecologie et Ecotoxicologie Aquatiques, Rennes, France



Background and aims

Exposure to pollutants can negatively impact the development and reproductive capacity of many organisms, particularly by targeting the hormone system. Substances with chemical properties that affect the hormone system are known as endocrine disruptors. The risk assessment of potential endocrine disruptors under OECD test guidelines typically involves vertebrates (usually fish or amphibians) whereas invertebrates have received comparatively little attention. This is because less is known about invertebrate hormonal regulation and there is more diversity in the hormone systems of invertebrates compared to vertebrates.

The OECD framework on endocrine disruptors recommended the development of guidelines to detect potential endocrine disruptors in invertebrates, particularly arthropods and mollusks. The aquatic snails *Potamopyrgus antipodarum* and *Lymnaea stagnalis* have been selected as suitable test organisms.

Approach

Draft protocols for test guidelines already exist for both snail species. The Fraunhofer IME is involved in the validation process for both sets of guidelines. Reproduction is a major hormone-dependent parameter targeted by endocrine disruptors and is therefore the principal endpoint in these tests.

The snails are exposed to potential endocrine disruptors and the reproductive output is evaluated by counting the number of offspring. Pilot studies using an in-house *P. antipodarum* culture established from outdoor captures tested the potent estrogen 17 α -ethinylestradiol (EE2) and the selective aromatase inhibitor fadrozole. In each case, the test duration was 28 days. Every test level comprised four groups of ten animals. At the end of the test, the embryos were separated from the brood pouch of the adult animals and counted. Egg shell development was used to assess the embryonic stage of the offspring (Figure 1).

Results

Both 17 α -ethinylestradiol and fadrozole affected the reproductive output of *P. antipodarum*. A dose-dependent increase in the number of embryos was observed for the estrogen (Figure 2), whereas the aromatase inhibitor induced a significant decrease in offspring. The calculated effect concentrations agreed with those reported in the literature. The results confirmed the high sensitivity of the test organism towards endocrine disruptors.

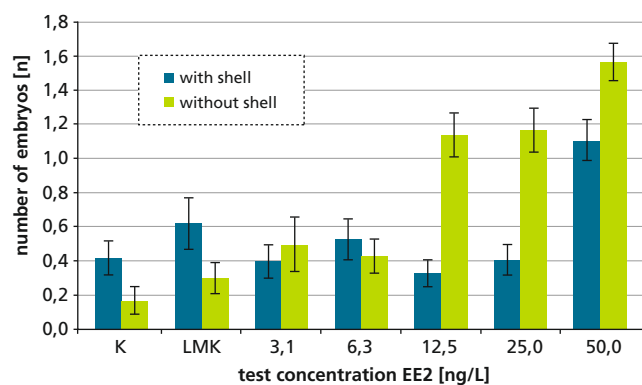


Figure 2: Number of embryos after exposure to EE2, with and without shell.

Conclusion

The reproduction test using the aquatic snail *P. antipodarum* was successfully implemented at the Fraunhofer IME. In a next step, the second snail species (*L. stagnalis*) will be established with regard to culture and draft test protocol. In 2014, Fraunhofer IME will take part in an international ringtest program to further validate these aquatic snail reproduction tests.

Contact / Ansprechpartner

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

Figure 1: The different developmental stages of *P. antipodarum* embryos.

FISCHHEPATOZYTENASSAY ZUR VORHERSAGE DER BIOAKKUMULATION VON CHEMIKALIEN

HEPATOCTE ASSAY TO PREDICT THE BIOACCUMULATION OF CHEMICALS IN FISH

Hintergrund und Ziele

Experimentell bestimmte Bioakkumulationsfaktoren stellen ein wichtiges Element bei der Sicherheitsbewertung von Chemikalien dar (z. B. REACH Regulation). Jedoch sind Studien, die zur Bestimmung des Akkumulationspotenzials in Fisch standardmäßig angewendet werden, technisch anspruchsvoll und mit enormen Kosten verbunden. Zudem ist die Anzahl notwendiger Versuchstiere hoch.

Aus diesen Gründen unterstützen Regulationsbehörden und die Hersteller von Chemikalien die Entwicklung und Validierung alternativer Methoden. Über Computer-gestützte Modelle kann das Akkumulationspotenzial von Substanzen über deren Lipophilität abgeschätzt werden. Allerdings wird in diesen Modellen eine mögliche Biotransformation von Stoffen nicht berücksichtigt und somit die Akkumulation leicht metabolisierbarer Substanzen schnell überschätzt.

Fischhepatozyten bieten eine praktische und kostengünstige Möglichkeit, Biotransformationsraten *in vitro* zu messen. Nach Extrapolation auf den Gesamtorganismus können die Raten als Input-Parameter zur Verbesserung etablierter Bioakkumulationsmodelle beitragen. Ein standardisiertes Protokoll zur Durchführung von Hepatozytenassays muss jedoch entwickelt werden, um den Weg für ein formales Validierungsverfahren zu ebnen und langfristig eine behördliche Anerkennung der Methode zu erreichen. Das Fraunhofer IME nahm in diesem Zusammenhang an einem Laborvergleichstest teil, der die Validierung eines standardisierten Protokolls zur Durchführung von *in-vitro*-Studien mit Forellenhepatozyten zum Ziel hatte.

Projektbeschreibung

In drei unabhängigen Laboren wurden Depletionsversuche mit Forellenhepatozyten und sechs Referenzsubstanzen (Benzo[a]pyren, 4-Nonylphenol, Di-tert-butyl-phenol, Fenthion, Methoxychlor und O-Terphenyl) durchgeführt, um deren intrinsische Ausscheidungsrate zu bestimmen. Die Testsubstanzen sind durch relativ lipophile Eigenschaften ($\log K_{ow}$ zwischen 4 und 6) gekennzeichnet, weshalb ohne Biotransformation

eine Akkumulation in Fisch zu erwarten wäre.

Die Studien wurden mit cryopräservierten Hepatozyten durchgeführt, um jedes Labor mit demselben qualitativ hochwertigen biologischen Material zu versorgen. Alle chemischen Analysen wurden zentral von einem Labor durchgeführt und ein standardisiertes Verfahren zur Zellzählung angewendet, um den Einfluss externer Variabilitätsquellen auf die Ergebnisse des Assays soweit wie möglich zu minimieren.

Ergebnisse

Für die gemessene intrinsische Ausscheidungsrate wurde eine Intra- und Interlaborvariabilität von kleiner als 30 bzw. 60 % erzielt. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass auf Basis des standardisierten Protokolls und mit cryopräservierten Forellenhepatozyten eine hochzuverlässige Abschätzung der intrinsischen Ausscheidungsrate möglich ist. Die gewonnenen Daten tragen somit unterstützend und wegweisend zu dem noch ausstehenden formalen Validierungsverfahren bei, durch welches das Ziel der behördlichen Anerkennung des Hepatozytenassays erreicht werden soll.

Fazit

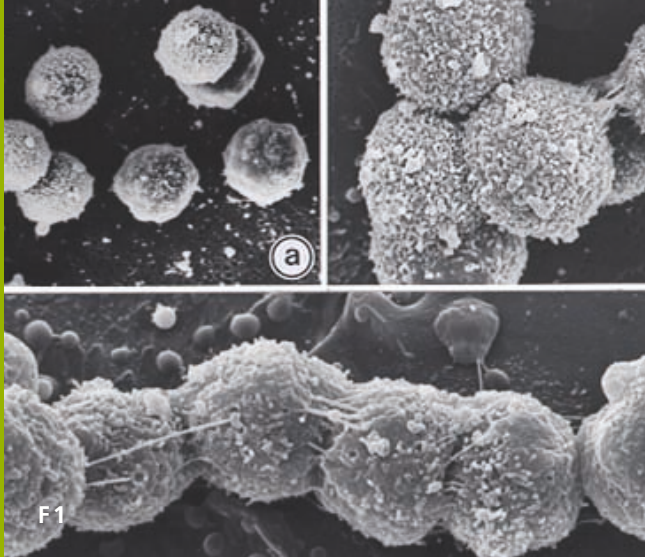
Mit dem Hepatozytenassay könnte in Zukunft eine alternative Testmethode zur Bestimmung des Bioakkumulationspotenzials von Chemikalien in Fischen zur Verfügung stehen, die helfen könnte, den Einsatz von Versuchstieren im Rahmen der Chemikalienbewertung zu reduzieren.

Auftraggeber / Sponsor

Die Studien wurden Fraunhofer-intern und durch das ILSI Health and Environmental Science Institute (HESI) finanziert.

Kooperationspartner / Cooperation partner

Prof. Dr. H. Segner, Universität Bern



Background and aims

Experimentally determined bioaccumulation factors in fish play an important role in the environmental safety assessment of chemicals (e.g. REACH). Standard testing methods are used to assess the accumulation of chemicals in fish, but such tests are expensive, time consuming and require the use of many animals.

The regulatory authorities and chemical industry therefore support the development and validation of alternative test methods.

Computer models based on lipophilicity can predict the potential of chemicals to bioaccumulate, but for substances that are readily biotransformed such models may substantially overestimate bioaccumulation.

In vitro methods based on isolated fish hepatocytes provide a convenient and cost-effective experimental system to measure biotransformation rates, which in turn can be scaled up to the whole-animal level and used to improve established bioaccumulation models.

Fraunhofer IME has joined a collaborative study to determine the intra-laboratory and inter-laboratory variability of the hepatocyte assay. The goal is to develop a standardized protocol for the hepatocyte assay that will be accepted by the regulatory authorities after additional formal validation.

Project description

Three separate laboratories used cryopreserved trout hepatocytes in substrate-depletion experiments to measure the intrinsic clearance of six reference compounds: benzo[a]pyrene, 4-nonylphenol, 2,6-di-tert-butylphenol, fenthion, methoxychlor and o-terphenyl. The selected compounds are relatively lipophilic ($\log K_{ow}$ of 4-6) and would therefore be expected to accumulate in fish, in the absence of biotransformation.

Several steps were taken to minimize potential sources of variability in the study. Cryopreserved hepatocytes were prepared from a single source and shipped in liquid nitrogen to provide each laboratory with identical, high-quality biological material.

Individual laboratory analysis procedures were carried out for each compound, and standardized cell-counting procedures were used.

Results

Intra-laboratory variability was < 30 % and inter-laboratory variability was < 60 %. These results suggest that cryopreserved trout hepatocytes shipped and tested using a standardized protocol can provide reliable estimates of *in vitro* intrinsic clearance, which is a key input parameter for bioaccumulation prediction models. As such, our data provide support and guidance for the formal validation of the method with the aim of achieving regulatory acceptance (e.g. as an OECD Test Guideline).

Conclusion

The *in vitro* hepatocyte assay offers a non-animal alternative for the prediction of potential bioaccumulation in fish, and will help to reduce the number of experimental animals required for fish bioaccumulation studies carried out as part of the environmental safety assessment.

Contact / Ansprechpartner

Ina Goeritz

Tel: +49 2972 302-441

ina.goeritz@ime.fraunhofer.de

Prof. Dr. Christian Schlechtriem

Tel: +49 2972 302-186

christian.slechtriem@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Microscope images of carp hepatocytes.

Figure 2: Cryopreservation of isolated hepatocytes.

NUTZUNG VON UMWELTMONITORING-DATEN ZUR IDENTIFIZIERUNG BIOAKKUMULIERENDER STOFFE

USING ENVIRONMENTAL MONITORING DATA TO IDENTIFY BIOACCUMULATING CHEMICALS

Hintergrund und Ziele

Die Chemikalienbewertung erfolgt in der Regel auf der Basis von Stoffdaten, die in Labortests bestimmt werden. Für die Untersuchung der Bioakkumulation wird dabei beispielsweise der OECD 305-Test verwendet (Bioaccumulation in Fish: Aqueous and Dietary Exposure). In den letzten Jahren werden aber auch Daten aus dem Monitoring stärker in die Bewertung bestimmter Stoffeigenschaften einbezogen. Hierzu hat insbesondere die Stockholmer Konvention über völkerrechtlich bindende Verbots- und Beschränkungsmaßnahmen für bestimmte langlebige organische Schadstoffe beigetragen, in deren Kontext zur Bewertung der Bioakkumulation explizit geeignete Monitoring-Daten als Beleg vorgesehen sind.

Vorgehen

Im Rahmen eines vom Umweltbundesamt (FKZ 3710 63 420) geförderten Projekts wurde geprüft, inwieweit sich die Umweltprobenbank des Bundes (UPB) nutzen lässt, um Daten zum Bioakkumulationspotenzial von Stoffen zu erhalten. Die UPB ist eine Einrichtung, die vom Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit finanziert und vom Umweltbundesamt gesteuert wird. Im Rahmen des Programms werden seit 1985 jährlich pflanzliche und tierische Organismen beprobt und für retrospektive Monitoring-Untersuchungen bei Tiefsttemperaturen archiviert (www.umweltprobenbank.de).

Ergebnisse

Ein Beispiel der möglichen Nutzung von UPB-Ergebnissen ist die Berechnung von Biomagnifikationsfaktoren aus Monitoring-Daten (BMFM). Der BMFM ist definiert als Quotient aus den Konzentrationen in den Geweben von Organismen (Räuber) und ihrer Nahrung (Beute). Im UPB-Programm werden aus dem Ökosystem der Nordsee unterschiedliche trophische Ebenen eines Standortes beprobt: Blasentang, Miesmuschel, Aalmutter (Filet und Leber), Silbermöwe (Einhalt). In Figure 1

sind exemplarisch berechnete BMFM für ein in den Proben routinemäßig quantifiziertes PCB-Kongener dargestellt. Dabei zeigt sich, dass die Anreicherung von der Miesmuschel zur Aalmutter geringer ist als von der Aalmutter zur Silbermöwe. Vorteil der UPB ist, dass Proben für verschiedene Jahre berücksichtigt werden können, so dass eine statistische Auswertung der Ergebnisse möglich ist. Um die Aussagefähigkeit zu verbessern, sollte bei weiteren Untersuchungen allerdings die relative Stellung der UPB-Spezies im Nahrungsnetz durch Messungen der Anreicherung stabiler Isotope (z. B. ^{15}N) bestimmt werden. So kann eine Normierung des BMFM auf eine Differenz der trophischen Position von 1 erfolgen und die Vergleichbarkeit von Ergebnissen verbessert werden.

Fazit

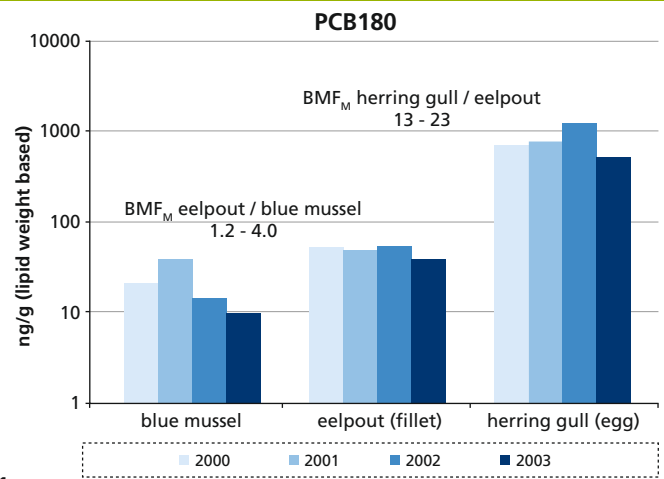
Die Projektergebnisse belegen, dass UPB-Monitoringdaten prinzipiell genutzt werden können, um Informationen zur Bewertung bioakkumulativer Eigenschaften von Stoffen zu erhalten. Eine Plausibilitätsprüfung der erhaltenen Daten kann erfolgen, indem geeignete Referenzsubstanzen parallel untersucht werden (z. B. ubiquitäre PCB-Kongener). Das Potenzial der UPB besteht darin, dass die archivierten Proben direkt genutzt werden können, um BMFM für bisher weniger gut untersuchte Stoffe zu bestimmen. Beispiele hierfür sind Chemikalien, für die bisher keine umfassende Risikobewertung vorliegt („emerging substances“) oder für die diese nicht routinemäßig durchgeführt wird (z. B. Transformationsprodukte).

Auftraggeber / Sponsor

Umweltbundesamt

Kooperationspartner / Cooperation partner

Bundesanstalt für Gewässerkunde (Projektkoordination), ECT Oekotoxikologie GmbH



F1

Background and aims

Chemicals are assessed mainly according to data from laboratory tests. For example, bioaccumulative properties are characterized by applying the OECD 305 test (Bioaccumulation in Fish: Aqueous and Dietary Exposure). More recently, however, monitoring data have also been used for the evaluation of certain properties of chemicals. Particularly the Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants has contributed to this by aiming to eliminate or restrict the production and use of persistent organic pollutants. In the Convention context, suitable monitoring data can be applied explicitly as evidence for the bioaccumulative properties of chemicals.

Approach

As part of a project funded by the Federal Environment Agency, we investigated whether the German Environmental Specimen Bank (ESB) could be used to obtain data concerning the potential bioaccumulation of chemicals. The ESB is funded by the Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation, Building and Nuclear Safety, and is controlled by the Federal Environment Agency. Under this program, plants and animals have been sampled annually since 1985 and archived for retrospective monitoring studies at ultra-low temperatures (www.umweltprobenbank.de/en/).

Results

One example of the potential use of ESB results is the calculation of biomagnification factors (BMFM) from monitoring data. The BMFM of a chemical is defined as the ratio of its concentration in the tissues of predator organisms and their food (prey). The ecosystem of the North Sea has been investigated by sampling organisms from different trophic levels at one site: bladder wrack, blue mussels, eelpout (fillet and liver) and herring gull (egg contents). The BMFM for a PCB congener routinely quantified in these samples is shown as an example in Figure 1. This reveals that the bioaccumulation from

mussel to eelpout is less than that from eelpout to herring gull.

An advantage of the ESB is that data for different years can be evaluated, allowing the statistical validation of the results. In order to improve the relevance of the data, the relative position of the ESB species in the food web should be confirmed by analyzing the enrichment of stable isotopes such as ¹⁵N. This allows the BMFM values to be normalized based on a difference in the trophic position of 1 so that the comparability of the results can be improved.

Conclusion

The results demonstrate that ESB monitoring data can in principle be used to obtain information that allows the bioaccumulative properties of substances to be assessed. The plausibility of the data can be checked against appropriate reference compounds analyzed in parallel, e.g. ubiquitous PCB congeners. Potentially, archived ESB samples can be used directly to determine BMFM values for substances that have not been investigated in detail, e.g. chemicals that lack a comprehensive risk assessment (emerging substances) or that are not routinely assessed (e.g. transformation products).

In the future, the ESB program could be extended by sampling additional species in order to cover larger ranges of the food web.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Heinz Rüdell

Tel: +49 2972 302-301

heinz.ruedel@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Calculation of biomagnification factors (BMFM) for the PCB congener 180 based on monitoring data from the German Environmental Specimen Bank (assuming that the relative difference between organisms representing each trophic level is 1).

RETROSPEKTIVES MONITORING VON QUECKSILBER IN FISCHEN EUROPÄISCHER GEWÄSSER

RETROSPECTIVE MONITORING OF MERCURY IN EUROPEAN FRESHWATER FISH

Hintergrund und Ziele

Für die Umsetzung der Wasserrahmenrichtlinie (2000/60/EG) wurde europaweit eine Umweltqualitätsnorm (UQN) von 20 µg/kg Quecksilber (Hg) im Frischgewebe von Fischen festgelegt (EU-Richtlinien 2008/105/EG und 2013/39/EU). Obwohl anorganisches Hg und organisches Hg (hauptsächlich Methylquecksilber, MeHg⁺) vom Verhalten und der Ökotoxizität unterschiedlich zu bewerten sind – MeHg⁺ ist besonders relevant hinsichtlich einer Sekundärvergiftung von Räuberorganismen –, wird nur die Bestimmung des Gesamt-Hg-Gehalts gefordert. Die Ergebnisse der im Rahmen der Masterarbeit von Regine Nguetseng Nguemim erstellten Studie sollen Antworten auf folgende Fragen geben:

- 1) Wird in den Fischen der untersuchten europäischen Gewässer ebenfalls – wie in Deutschland beispielsweise die Ergebnisse der Umweltprobenbank des Bundes belegen – die UQN für Hg deutlich überschritten?
- 2) Wie hoch sind die Hg-Konzentrationen der Fische aus den Flüssen im Vergleich zu denen der Brassen eines Referenzstandortes der Umweltprobenbank?
- 3) Gibt es Trends für die Belastung mit Hg und MeHg⁺?
- 4) Ist der Anteil von MeHg⁺ am Gesamt-Hg-Gehalt an den verschiedenen Probenahmeorten und im zeitlichen Verlauf konstant?

Projektbeschreibung

Im Rahmen eines Monitoring-Programms zur Untersuchung der Veränderungen der Umweltkonzentrationen von HBCD (Hexabromcyclododecan) werden seit 2007 an verschiedenen Standorten in Europa Brassen (*Abramis brama*) beprobt. Filets von etwa 15 Fischen pro Standort werden vereinigt und homogenisiert. Ausgewählt wurden Probenahmeflächen an den Flüssen Tees/UK, Mersey/UK, West-Schelde/NL, Götaälv/SE, Rhône/FR und der Belauer See/DE. Der Belauer See (Referenzstandort der Umweltprobenbank) wird beprobt, da dort nur geringe anthropogene Einflüsse erwartet werden. Zur Untersuchung auf Gesamt-Hg und MeHg⁺ wurden Jahresmischproben aus dem Zeitraum 2007 - 2012 aus dem HBCD-Monitoring zur Verfügung gestellt (für Mersey und Götaälv keine Probenahmen im

Zeitraum 2009 - 2011). Gesamt-Hg wurde mittels Kaltdampf-AAS und MeHg⁺ mittels GC/ICP-MS bestimmt.

Ergebnisse

In allen gemessenen Fischproben lag über 80 % der Gesamt-Hg-Konzentration als MeHg⁺ vor. Die höchsten Konzentrationen an Gesamt-Hg und MeHg⁺ konnten in den Proben aus der Rhône nachgewiesen werden (Fig. 1). Die niedrigsten Hg-Konzentrationen wurden in den Proben aus dem Belauer See gefunden. Das Verhältnis von MeHg⁺ zu Gesamt-Hg war in den Proben aller Probenahmeflächen vergleichbar. Bei zwei der kontinuierlich beprobten Probenahmeflächen, Rhône und Tees, konnten signifikante zeitliche Trends der Gesamt-Hg- sowie der MeHg⁺-Konzentrationen im Fisch festgestellt werden. Abnahmen der Gesamt-Hg- und somit auch der MeHg⁺-Konzentration, jedoch nicht des Verhältnisses der beiden Parameter, konnten in den Proben aus dem Belauer See (nicht signifikant) und der Rhône (signifikant) beobachtet werden.

Fazit

In dieser Studie wurde gezeigt, dass die Gesamt-Hg-Konzentration in Muskulaturproben von Fischen verschiedener europäischer Gewässer in fast allen Fällen oberhalb der UQN liegt. Einzige Ausnahme ist die Jahresprobe 2012 des Belauer Sees, in der die UQN von 20 µg/kg unterschritten wird.

Danksagung / Acknowledgement

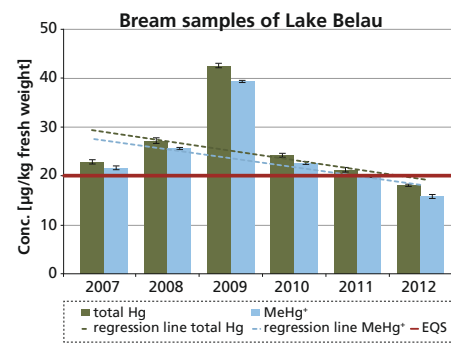
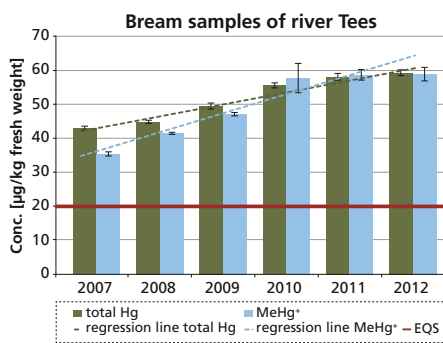
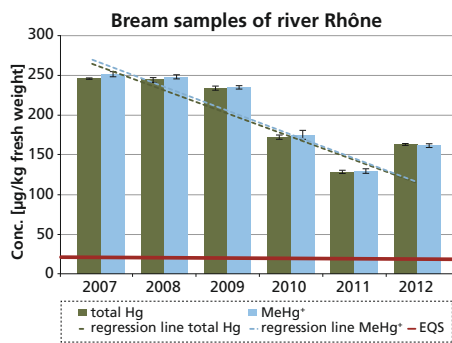
Wir danken der European Flame Retardant Association, der Plastics Europe Association und der European Extruded Polystyrene Insulation Boards Association für die Bereitstellung der Fischproben.

Auftraggeber / Sponsor

Finanzierung durch Mittel der Fraunhofer-Gesellschaft

Kooperationspartner / Cooperation partner

Biogeographie, Universität Trier



F1

Background and aims

For the implementation of the European Water Framework Directive (2000/60/EG) an environmental quality standard (EQS) of 20 µg/kg mercury (Hg) in fish tissue was set (EU-Directives 2008/105/EG and 2013/39/EU). Inorganic Hg and organic Hg, the latter mainly in the form of monomethylmercury (MeHg⁺) must be assessed separately because of their distinct chemical behaviors and ecotoxicity profiles. For example, MeHg⁺ is particularly relevant for the secondary poisoning of predator organisms. However, only the total Hg concentration must currently be determined.

This study was carried out in the context of a Masters thesis by Regine Nguetseng Nguedigum, aiming to provide answers to the following questions:

- 1) Is the EQS for Hg in European freshwater fish - as data from the German Environmental Specimen Bank have shown for bream (*Abramis brama*) samples in Germany - clearly exceeded?
- 2) What is the concentration of Hg in European freshwater fish compared to bream from a reference site of the German Environmental Specimen Bank?
- 3) Are there any temporal trends in the concentrations of total Hg and MeHg⁺ in fish?
- 4) Is the proportion of total Hg represented by MeHg⁺ constant at the different sampling sites over time?

Approach

A monitoring program designed to assess the temporal and spatial trends of hexabromocyclododecane (HBCD) at different sites across Europe has sampled bream from different European locations since 2007, preparing pooled and homogenized filets from ~15 fish per site each year. The selected sampling sites are located on the rivers Tees/UK, Mersey/UK, Western-Scheldt/NL, Götaälv/SE, Rhône/FR and Lake Belau/DE. The last of these is a reference site for the German Environmental Specimen Bank and few anthropogenic influences are expected. For the analysis of total Hg and MeHg⁺, pooled annual bream muscle samples representing the period 2007-2012 were provided

from the HBCD monitoring program, although no samples were available from the Mersey and Götaälv sites between 2009 and 2011. Total Hg levels were determined by cold vapor AAS, and MeHg⁺ levels were determined by GC/ICP-MS.

Results

In all the fish samples more than 80 % of the total Hg was represented by MeHg⁺. The highest concentration of total Hg and MeHg⁺ was found in samples from the river Rhône. The lowest concentration of total Hg was found in samples from the reference site Lake Belau. The MeHg⁺ fraction of the total Hg was comparable for fish from all sampling sites. At two of the continuously sampled sites, Rhône and Tees, significant temporal trends in total Hg and MeHg⁺ concentrations were detected. Decreasing total Hg concentrations and therefore also a decline of the MeHg⁺ levels were detected in fish from the reference site Lake Belau (not significant) and the river Rhône (significant). There was no variation of the ratio of these parameters over time.

Conclusion

The total Hg levels in fish muscles from all sites were found to be above the EQS, with the exception of the 2012 sample from the reference site Lake Belau. Here, the total Hg concentration was below the EQS of 20 µg/kg.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Burkhard Knopf
Tel: +49 2972 302-208
burkhard.knopf@ime.fraunhofer.de

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

Figure 1: Comparison of monitoring data for total Hg and MeHg⁺ in pooled bream muscle samples from three sites (fresh weight data). Standard deviations are based on replicate analysis (n = 2-4).

ABSCHÄTZUNG VON PFLANZENSCHUTZMITTEL- RÜCKSTÄNDEN IN FISCHFUTTERMITTELN

DEVELOPMENT OF A DIETARY BURDEN CALCULATOR FOR FISH METABOLISM STUDIES

Hintergrund und Ziele

Die Aufnahme von Futtermitteln, die mit Rückständen von Pflanzenschutzmitteln (PSM) belastet sind, kann zur Anreicherung der Substanzen in Fisch aus Aquakultur führen. Die mögliche Belastung von Fischprodukten muss daher im Rahmen der PSM-Bewertung untersucht werden (EU Directive EC 1107/2009). Fischmetabolismusdaten ermöglichen die Quantifizierung und Charakterisierung von PSM-Rückständen in Speisefisch. Fischmetabolismusstudien sind jedoch nur erforderlich, wenn der Einsatz von PSM potenziell zu einer signifikanten Belastung von Aquakulturdüäten führt. Das Working Document „Nature of Residues in Fish“ (European Commission, 2013) gibt dafür eine Belastungsgrenze von ≥ 0.1 mg/kg Futtermittel vor. Fisch in (semi-) intensiver Aquakultur wird üblicherweise mit optimierten Mischfuttermitteln gefüttert. Die Berechnung maximaler Rückstandsgehalte von PSM in Fischfutter muss sich daher an entsprechend formulierten Futtermitteln orientieren. Über das in Annex III des Working Documents beschriebene Verfahren kann nur eine Annäherung an die maximalen Futterrückstandsgehalte für PSM erzielt werden. In der Praxis sollten Methoden der linearen Programmierung zum Einsatz kommen. Im Rahmen dieses Projekts wurde dafür ein Kalkulator zur Abschätzung von PSM-Rückständen in Fischfuttermitteln entwickelt.

Projektbeschreibung

Ein Kalkulator wurde entwickelt, der auf Basis einer Simplex-Methode die Bestimmung maximaler PSM-Rückstandsgehalte in Fischfutter ermöglicht. Unter Berücksichtigung des spezifischen Protein- und Lipidbedarfs wurden unabhängige Szenarien der Futtermittelformulierung für Karpfen und Forellen implementiert. Das eingesetzte Verfahren zur Optimierung der Düäten basiert auf der Kombination relevanter Futtermittelkomponenten pflanzlicher Herkunft, die durch eine spezifische grob-chemische Zusammensetzung und zuvor bestimmte durchschnittliche Rückstandsgehalte charakterisiert sind. Der Anteil der eingesetzten pflanzlichen Futtermittelkomponenten

kann dabei theoretisch 0 bis 100 % der berechneten Diät repräsentieren, soweit keine Restriktionen zur Beimischung bestehen. Fischmehl kann optional zur Optimierung der berechneten Formulierungen eingesetzt werden.

Ergebnisse

Der DietaryBurdenCalculator liefert die Möglichkeit, maximale Rückstandsgehalte von PSM in Fischfuttermitteln abzuschätzen, die auf Basis pflanzlicher Futterkomponenten formuliert werden. Der Kalkulator enthält eine Datenbank zu zahlreichen Futterkomponenten, die durch ihre grob-chemische Zusammensetzung und die maximal empfohlenen Mischungsanteile in Karpfen- und Forellenfutter charakterisiert sind. Die Datenbank kann beliebig erweitert werden. In die Ableitung maximal belasteter Düäten werden alle potenziell mit den zu bewertenden PSM belasteten Futterkomponenten unter Berücksichtigung der zu erwartenden spezifischen Kontamination einbezogen. Der Kalkulator ermöglicht die Abschätzung maximaler Rückstandsgehalte für Karpfen- und Forellendüäten. Das Ergebnis der Berechnung und alle berücksichtigten Faktoren werden in einem detaillierten Bericht beschrieben.

Fazit

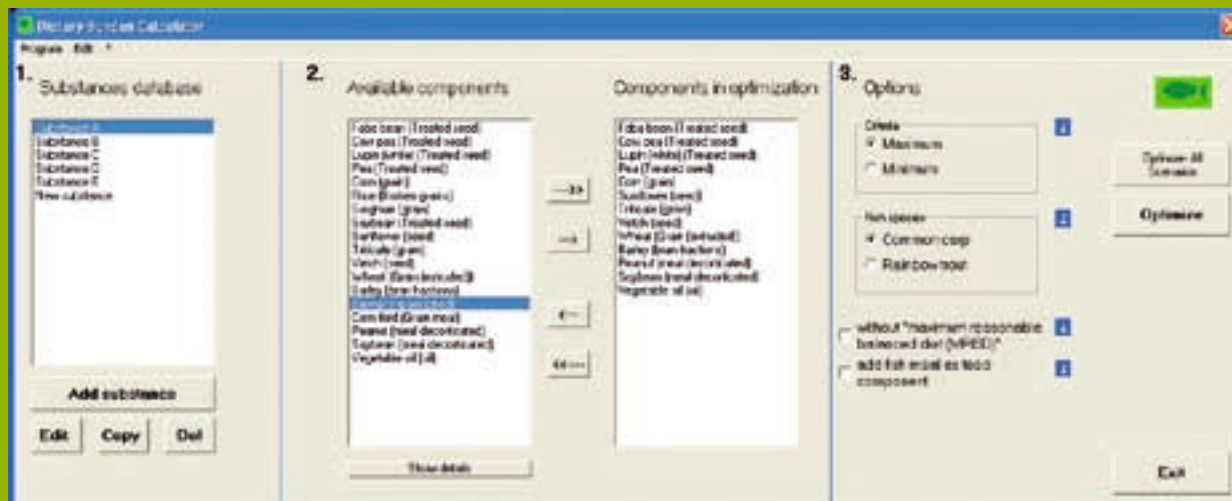
Der DietaryBurdenCalculator liefert eine flexible Plattform zur Ableitung maximaler Futterrückstandsgehalte, die für die Beurteilung der Relevanz weiterführender Fischmetabolismusstudien im Rahmen der PSM-Bewertung entscheidend sind.

Auftraggeber / Sponsor

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

Kooperationspartner / Cooperation partner

Universität Duisburg-Essen, Masterarbeit von Judith Klein zum Thema „Modellierung und Optimierung von Schadstoffgehalten in Fischfutter unter Ungewissheit“



Background and aims

The uptake of pesticides by fish and their resulting presence in fish products can occur following the ingestion of feed containing a pesticide residue. It is therefore necessary to evaluate residues in products of fish origin (EU Directive EC 1107/2009). Fish metabolism data can determine total residue levels and the chemical nature of residues in the edible tissues of fish exposed to pesticides. According to the working document on the Nature of Residues in Fish (European Commission, 2013), fish metabolism studies are required when pesticide use may lead to significant residues in fish feed, generally considered to be ≥ 0.1 mg/kg of the total diet. Fish in intensive aquaculture production systems are fed according to a maximum reasonably balanced diet (MRBD) approach. Therefore, the maximum dietary burden of a pesticide in fish feed needs to be calculated based on the formulation of MRBD, taking into account the specific residue values in all feedstuffs, based on supervised trials where available. The procedure described in the working document (Annex III) can only provide an approximation of the dietary burden in aquaculture diets. In practice, the MRBD should be calculated by linear programming to optimize the dietary burden estimates. The aim of this project was to develop a dietary burden calculator for fish metabolism studies.

Project description

A calculator was developed using a simplex approach to estimate the maximum burden of pesticides in compound fish feeds. Independent scenarios for common carp and rainbow trout were implemented, taking into account the specific protein and lipid requirements of both species. The optimization procedure is based on the combination of selected feedstuffs characterized by specific proximate compositions and residue values. The proportion of each feedstuff in a given feed is assumed to be 0–100 % as long as no restrictions for inclusion exist. Fish meal (considered to be uncontaminated) can be included as an optional feed component to allow the formulation of a MRBD.

Results

The DietaryBurdenCalculator allows the maximum burden of pesticide residues to be determined in formulated fish feed containing plant-derived feedstuffs. The core of the program is a library of basic feed components. For each component, the library defines the protein and lipid content as well the maximum recommended inclusion rate for common carp and rainbow trout diets. As required, the database can be modified by adding or updating feed components. For feed optimization, all feed components that may contain significant pesticide residues are selected, and the specific residue values derived from supervised field trials are inserted. The calculator allows the specific dietary burden for common carp and rainbow trout diets to be estimated. The result of the calculation is then presented in a detailed report providing comprehensive information about the specific feed formulation that has the highest residue content, and all factors used for the optimization procedure.

Conclusions

The *DietaryBurdenCalculator* provides a flexible platform for the optimization of dietary burden estimates which are required to determine the need for further studies on pesticide residues in products of fish origin.

Contact / Ansprechpartner

Prof. Dr. Christian Schlechtriem

Tel: +49 2972 302-186

christian.slechtriem@ime.fraunhofer.de

Figure 1: User interface of the DietaryBurdenCalculator.

FOODMICROSYSTEMS: MIKROSYSTEMTECHNIK FÜR LEBENSMITTELSICHERHEIT UND -QUALITÄT

FOODMICROSYSTEMS: MICROSYSTEMS FOR FOOD SAFETY AND QUALITY

Hintergrund und Ziele

Die Mikrosystemtechnik (MST) erlaubt sensitive, günstige Messungen für eine Vielzahl von biologischen und chemischen Targets. Dank ihrer Größe und Flexibilität ist diese Technik geeignet, um auch im Lebensmittelsektor entscheidende Fortschritte zu ermöglichen. Das Projekt FoodMicroSystems soll Strategien ausarbeiten, um analytische Mikrosysteme für den Lebensmittelbereich verfügbar zu machen.

Projektbeschreibung

Das Ziel von FoodMicroSystems, einem FP7 Support Action Projekt, ist es, die Implementation von MST und intelligenten miniaturisierten Systemen durch eine Verbesserung der Kooperation zwischen Produzenten und Anwendern von Mikrosystemen für die Lebensmittelsicherheit und Qualität zu initiieren.

Das Projekt hat die spezifischen Ziele:

- Die Koordination nationaler und europäischer Programme für die Entwicklung von Lebensmittelanwendungen zu verbessern
- Die Kooperation der Teilnehmer der Wertschöpfungskette von der Forschung zur Anwendung von intelligenten Systemen im Lebensmittelsektor zu ermöglichen
- Die industrielle Technologie-Übernahme zu fördern
- „Roadmaps“ zur Verbindung von Technologie und Anwendung zu entwickeln
- Internationale Kooperationen anzustoßen

Ergebnisse

Es gibt zahlreiche Möglichkeiten zur Anwendung der MST im Lebensmittelsektor, die sowohl dem Verbraucher als auch der Lebensmittelindustrie und den Technologieentwicklern Vorteile bieten. MST kann dazu beitragen, Lebensmittel sicherer und besser zu machen und eröffnet Möglichkeiten zur besseren Verarbeitung, Haltbarkeit und Frische. Das erhöht die Chance

auf verbesserte Nachhaltigkeit, schafft Innovationen und stärkt die Wettbewerbsfähigkeit.

Kommunikation wird gebraucht, um den Bedarf an MST im Lebensmittelsektor zu unterstützen: Die beteiligten Branchen repräsentieren Spezialfelder, deren Interaktion durch den Austausch von Informationen stimuliert werden muss. Die Lebensmittelbranche ist preissensitiv. Innovation setzt sich nur durch, wenn ihr Nutzen veranschaulicht wird. Die Implementierung adäquater Förderprogramme und die Kommerzialisierung erfolgreicher Anwendungen werden die Möglichkeiten der MST im Lebensmittelbereich an Unternehmensbeispielen zeigen.

Das Ergebnis dieses Projekts wird durch vier exemplarische Roadmaps für Fleisch, Molkereiprodukte, Erfrischungsgetränke sowie Obst und Gemüse ergänzt. Diese Roadmaps bringen sowohl den Bedarf des Lebensmittelsektors als auch das Angebot der Technologie-Anbieter zusammen und enthalten detaillierte Vorschläge für die Entwicklung vielversprechender Mikrosystemanwendungen im Lebensmittelsektor.

Weitere Informationen unter:

www.foodmicrosystems.eu



Auftraggeber / Sponsor

Das Projekt FoodMicroSystems wurde durch das Framework-Programm der Europäischen Union [FP7/2007-2013], Förderungsnummer 287634, unterstützt.

Kooperationspartner / Cooperation partner

Konsortium aus neun Europäischen Einrichtungen



F1



F2

Background and aims

Microsystems allow the sensitive and cost-effective detection of many biological and chemical cues. The small size and versatility of such systems offer the potential for rapid integration in the food production and processing market. The FoodMicroSystems Project aims to develop strategies that make analytical microsystems more widely available to the food sector.

Approach

FoodMicroSystems is an FP7 Support Action. Its main goal is to promote the implementation of microsystems and smart miniaturized systems in the food sector by improving cooperation between the suppliers and users of microsystems in the interests of food/beverage quality and safety.

The project has the following specific objectives:

- To improve the coordination of national and EU programs for the development of food applications
- To facilitate cooperation across the value chain, from research to the industrialization of smart systems in the food sector
- To promote industrial technology take-up actions in the food sector
- To develop roadmaps linking applications and technologies
- To promote international cooperation

Results

There are many opportunities to apply microsystems in the food sector, offering benefits to consumers, society and both the food industry and the technology providers. Microsystems can help to make our food better and safer, and can provide solutions that improve convenience, shelf life and freshness. This increases the sustainability of the food industry and provides opportunities for product innovations and greater competitiveness.

More promotion is needed to support the integration of microsystems in the food sector. The food industry and the developers of microsystems represent two specialist areas and there is a need to stimulate collaboration and the exchange of information between them. Without adequate support programs, it is unlikely that the demands of the food industry will be understood and adopted by microsystems developers. The food processing industry is price-sensitive, so innovations will only be adopted when their benefits are proven and demonstrated. The implementation of programs that support the commercialization of successful applications will help to address this challenge and will demonstrate the potential of microsystems within the food sector through real business cases.

The findings of this project are complemented by four technology roadmaps representing the meat, dairy, beverage, and fruit/vegetable sectors. These roadmaps unite the demands of the food sector and the technological innovations of the microsystems providers, and provide detailed plans for the development of the most promising microsystems and their applications in the food industry.

Contact / Ansprechpartner

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

For further information, please visit:
www.foodmicrosystems.eu

Figure 1 and 2: Foodmicrosystems enable food quality and safety control.

ENZYMATISCHE UMWANDLUNG PFLANZLICHER ZELLWÄNDE ZUR HERSTELLUNG VON BIOKRAFTSTOFFEN

ENZYMATIC CONVERSION OF PLANT CELL WALLS FOR THE PRODUCTION OF BIOFUELS

Der weltweit steigende Energiebedarf stellt eines der größten globalen Probleme dar. Die Abhängigkeit westlicher Industrienationen von fremdem Rohöl sowie die endlichen Vorkommen fossiler Energieträger beeinträchtigen deren ökonomische Systeme beträchtlich. Die zunehmende Industrialisierung in bevölkerungsreichen Nationen wie der Volksrepublik China oder Indien verschärft diese Situation zusätzlich. Zudem wirkt sich der klimatische Wandel, verursacht durch die Verbrennung fossiler Energieträger, problematisch auf wirtschaftliche und ökologische Systeme der Welt aus. Diese Schlüsselprobleme erfordern die Suche nach alternativen Energieressourcen und die Entwicklung neuer Verfahren zu deren Nutzung.

Lignocellulose – alternative Biomasse

Die Verwendung pflanzlicher Biomasse stellt in dieser Lage einen günstigen Weg zur Produktion von Energie dar. Aktuelle Verfahren nutzen dazu allerdings vor allem Zucker, Stärke und Speiseöle. Dies hat jedoch zu einer gesteigerten Nachfrage nach solchen Pflanzen geführt, die auch als Nahrungsmittel Verwendung finden. Lignocellulose, der Grundstoff pflanzlicher Zellwände, kann hier eine vielversprechende Alternative darstellen, da sie nicht in Konkurrenz zur Lebensmittelproduktion steht. In den letzten fünf Jahren wurde weltweit der Bau mehrerer Bioethanol-Produktionsanlagen begonnen, die primär Lignocellulose verarbeiten. Die größten Anlagen entstehen momentan in Kanada (logen) und den USA (DuPont). Jedoch hängt die Wirtschaftlichkeit dieser Produktionsanlagen vor allem von den energieintensiven Prozessschritten und den hohen Kosten für die Bereitstellung von Enzymen ab.

Pilze und Bakterien als Enzymproduzenten

Lignocellulosehaltige Biomasse, vor allem aber das Glucosepolymer Cellulose, wird in mehreren Schritten zu Einzelzuckern abgebaut, die anschließend fermentativ zu Biokraftstoffen umgewandelt werden können. Eine Vielzahl mikrobieller Organismen wie etwa Weiß- oder Braurfäulepilze ist in der Lage, diese Biomasse zu verstoffwechseln. Daher können Pilze

und Bakterien auch als Quelle für solche Enzyme dienen. Der Bedarf an Cellulasen ist sehr hoch, allerdings sind die meisten celluloseabbaufähigen Organismen schwer zu kultivieren. Aus diesem Grund stehen neue Strategien zur Produktion, aber auch zur Verbesserung solcher Enzyme im Fokus der aktuellen Forschung des RWTH Aachen University Instituts für Molekulare Biotechnologie. Beim enzymatischen Abbau von Cellulose werden die Bindungen zwischen den einzelnen Zuckern innerhalb der Celluloseketten gespalten. Im Wesentlichen existieren drei Hauptgruppen von Enzymen, die am Abbau beteiligt sind. Endoglucanasen spalten Bindungen innerhalb der Celluloseketten. An den entstehenden neuen Kettenenden spalten dann Exoglucanasen sogenannte Cellobiose-Einheiten ab, welche durch β -Glucosidasen zu Glucose, einem Einzelzucker, abgebaut werden. Alle drei Enzymklassen wirken synergetisch. Diesen Synergieeffekt versucht man sich am RWTH Aachen University Institut für Molekulare Biotechnologie zu Nutzen zu machen, um Lignocellulose aus verschiedenen Quellen besonders effektiv abzubauen. Durch die stabile und uneinheitliche Struktur der Lignocellulose werden jedoch auch diese Enzyme gehemmt. Vor allem Lignin und die Hemicellulose, ein Polymer aus vielen unterschiedlichen Zuckern, binden die Enzyme und verhindern so den Abbau der Cellulose.

Vorbehandlung ist nötig

Bei diesem Prozess wird die rigide Struktur von Lignocellulose durch physikalische und chemische Prozesse aufgebrochen, um die Einzelkomponenten voneinander zu trennen. Die dabei eingesetzten harschen Bedingungen und Reagenzien haben zur Folge, dass die enzymatischen Prozesse verlangsamt und stark beeinträchtigt werden.

Enzyme, die eine erhöhte Stabilität und Aktivität bei diesen Prozessbedingungen aufweisen, sind ein Gegenstand der Forschung am Institut für Molekulare Biotechnologie. Im Rahmen des RWTH Aachen University Exzellenz Clusters „Tailor-made Fuels from Biomass“ werden hitzetolerante Mikroorganismen als alternative Quelle für Cellulasen genutzt. Organismen wie das Archaeobakterium *Sulfolobus solfataricus*



F1



F2

The increasing worldwide demand for energy is one of the greatest global socioeconomic challenges. Western industrial countries are dependent on foreign crude oil and finite quantities of fossil energy resources. The impact of this dependence on their economies will only be exacerbated by the industrialization of countries such as China and India. Climate change caused by the combustion of fossil fuels will also have a negative impact on the global economy and ecosystems. These challenges must be addressed by developing alternative energy resources and new processes for their utilization.

Lignocellulose – the alternative biomass

Biomass is a convenient resource for the production of energy. Current processes use plant-derived sugar, starch and oil, which are also required as food and feed. Lignocellulose, the basis of plant cell walls, is a promising alternative because it is not involved in food production. In the last five years, bio-ethanol production plants relying solely on lignocellulose as feedstock have therefore been constructed. The largest plants are currently established in Canada (logen) and the USA (Du-Pont). However the efficiency of these plants is low, reflecting the energy-intensive processes and the high cost of enzyme production.

Fungi and bacteria for the production of inexpensive enzymes

Lignocellulose, and its component cellulose, can be converted via several steps into glucose, which can subsequently be fermented to produce biofuels. Many microorganisms can metabolize biomass. *Trichoderma reesei*, a soil microbe closely related to yeast, and white-rot fungi such as *Phanerochaete chrysosporium*, have been used for many years in the laboratory and in industrial processes to make enzymes. Bacteria such as *Cellulomonas spp.* can also produce enzymes, but they have not been investigated to the same extent as fungi. There is a strong demand for cellulases, but enzyme-producing microorganisms are difficult to cultivate. Research at the

RWTH Aachen University therefore focuses on new strategies for the production and optimization of cellulolytic enzymes. The enzymatic degradation of cellulose breaks down the chemical bonds linking individual sugar residues. Three main groups of enzymes are involved in this process. Endoglucanases cleave bonds within the cellulose chain, and then exoglucanases process the resulting free ends to produce cellobiose, which is subsequently converted into glucose by β -glucosidases. The enzymes work synergistically, and this is exploited by researchers at RWTH Aachen University to degrade lignocellulose more efficiently. Because lignocellulose has a stable and heterogeneous structure, the enzymes are often inefficient. In particular, lignin and xylose bind the enzymes and delay or prevent cellulose degradation.

Pre-treatment is necessary

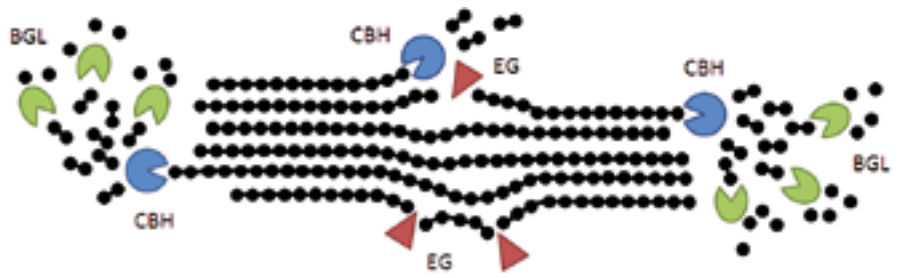
Pre-treatment is a physicochemical process that breaks up the rigid structure of the lignocellulose in order to separate the individual components. The harsh conditions reduce enzyme activity significantly. Enzymes that remain stable and active under such conditions are therefore of special interest. Under the framework of the RWTH Aachen University Cluster of Excellence "Tailor-Made Fuels from Biomass", we are using thermotolerant microorganisms as alternative sources for cellulases.

The archeon *Sulfolobus solfataricus* and the actinobacterium *Thermobifida fusca* produce hyperthermostable cellulases that often have higher tolerance of extreme salt concentrations and pH. These beneficial features enhance the stability and activity of cellulases.

One particular challenge is the large-scale production of these enzymes. We use different expression systems, including yeast and bacteria, to produce sufficient amounts of enzymes for our research. We also design novel enzymes and so-called cellulosomes, which are multi-enzyme complexes that potentially offer greater efficiency by bringing different enzymatic activities together. Various biomass-degrading enzymes can be coupled together or complemented by other functional proteins, such as cellulose-binding modules and expansins.

Figure 1: White-rot fungi mainly break down lignin leaving cellulose.

Figure 2: Brown-rot fungi break down cellulose leaving lignin.



F3

oder das Actinobakterium *Thermobifida fusca* produzieren Cellulasen mit hoher Temperaturstabilität. Mit dieser Eigenschaft geht auch oft eine Resistenz gegenüber hohen Salzkonzentrationen oder extremen pH-Werten einher, ein Umstand, der sich bei den beschriebenen enzymatischen Abbauprozessen der Zellwandsubstanz nutzen lässt.

Eine besondere Herausforderung stellt jedoch die Produktion dieser Enzyme im geeigneten Maßstab dar. Hierzu werden diverse Expressionssysteme wie etwa rekombinante Hefe- und Bakterienstämme verwendet, um ausreichende Mengen an Enzymen herzustellen. Zusätzlich sollen durch künstliches Design neue Enzyme oder sogenannte Cellulosome, Multi-enzymkomplexe mit vielen verschiedenen aktiven Proteinen, erstellt werden. Solche Komplexe können theoretisch wesentlich effektiver arbeiten, da sie die unterschiedlichen Fähigkeiten der verschiedenen Enzyme räumlich vereinigen und so die komplexe Struktur besser abbauen können. Unterschiedliche biomasseabbauende Enzyme sollen so miteinander gekoppelt oder durch andere funktionale Proteine wie Cellulose-Binde-Module und Expansine ergänzt werden.

Produktion vor Ort

Neben der Produktion neuer Enzyme ist auch die Veränderung der Biomasse ein weiteres Thema der Forschung am Institut für Molekulare Biotechnologie der RWTH Aachen University. So kann die Produktion von biomasseabbauenden Enzymen in der Pflanze selbst zu Modifikationen der Zellwandstruktur führen, die in nachfolgenden Prozessen einfacher zu Zuckern und anderen Plattformchemikalien abgebaut werden können. Ein weiterer Vorteil ist, dass die in der Pflanze produzierten Enzyme in der Prozessierung genutzt und die Menge an später zuzuführenden Enzymen deutlich verringert werden können. Dies wirkt sich positiv auf die Prozesskosten aus.

An Tabak konnte gezeigt werden, dass die Produktion von Cellulasen zu einem verringerten Anteil kristalliner Cellulose führen kann. Xylanasen oder Esterasen können Quervernetzungen zwischen den Komponenten der Lignocellulose lösen und so die Zugänglichkeit im späteren Prozessverlauf

erleichtern. Jedoch können solche Modifikationen auch zu negativen Nebeneffekten wie verzögertem Wachstum und verringerter Biomasse führen. Entscheidend ist somit, die Pflanze durch diese Eingriffe nicht in ihrer Entwicklung sowie dem Biomassegehalt negativ zu beeinflussen. Solche Phänomene lassen sich durch gezielte Strategien umgehen.

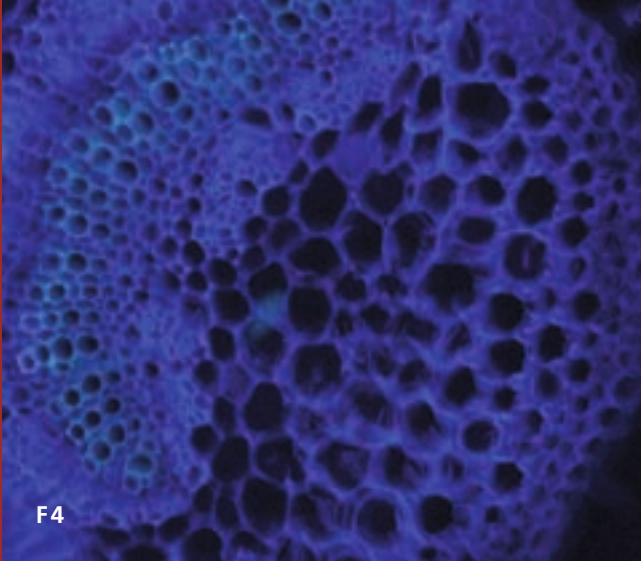
Zur richtigen Zeit am richtigen Ort

Die Speicherung der exprimierten Enzyme innerhalb der Zelle in Kompartimenten wie dem Endoplasmatischen Reticulum oder in Chloroplasten vermeidet größtenteils den Kontakt dieser Enzyme mit der Zellwand. Eine weitere Strategie besteht darin, die Produktion der Enzyme über sogenannte molekulare Schalter zu kontrollieren. Erst nach einem bestimmten Signal wie beispielsweise der Verabreichung geringer Mengen Ethanol startet die Pflanze mit der Produktion der Enzyme. Bei solchen Strategien wird die Produktion der Enzyme erst kurz vor oder direkt nach der Ernte gestartet. Negative Effekte auf Wachstum und Entwicklung der Pflanze kommen so nicht mehr zum Tragen.

Zusammen mit der zuvor erwähnten Strategie, sich auf für die späteren harschen Prozessbedingungen geeignete hitze- und pH-tolerante Enzyme zu fokussieren, kann somit Zweierlei erreicht werden: Die räumlich/zeitliche Trennung sowie ihre unter physiologischen Anbaubedingungen geringe, meist kaum nachweisbare Aktivität verhindern negative Effekte auf die Entwicklung der Pflanze, zugleich bleibt ihre Aktivität auf Grund ihrer temperatur- und pH-toleranten Eigenschaften trotz der extremen Vorbehandlungsbedingungen erhalten. Der beschriebene Kombinationsansatz sollte dazu geeignet sein, zu einem industriell einsetzbaren Verfahren zur verbesserten Nutzung pflanzlicher Biomasse als Energie- und Rohstofflieferant weiterentwickelt zu werden.

Auftraggeber / Sponsor

RWTH Aachen University
DFG – Deutsche Forschungsgemeinschaft



Production in place

Our research also considers the structural changes in the plant biomass. The expression of biomass-degrading enzymes within the plant causes modifications in the plant cell wall, which in subsequent processes can be more easily converted into sugars and platform chemicals.

Tobacco can be used as a model plant to produce cellulases that reduce the amount of crystalline cellulose, thus weakening the lignocellulose structure. Xylanases and esterases can loosen the crosslinks between other components of lignocellulose, increasing the accessibility of enzymes to cell wall polymers during conversion. However, such modifications may cause unintended side effects, such as delayed and reduced growth. It is therefore essential to develop strategies that do not interfere with plant development and biomass accumulation. This can be achieved by following the specific precautions discussed below.

Right place, right time!

The accumulation of enzymes in subcellular compartments such as the endoplasmic reticulum or chloroplast can prevent direct contact between enzymes and the cell wall until after harvest, when the cells are disrupted. Alternatively, enzyme production can be controlled by so-called molecular switches, such as alcohol-inducible promoters that allow enzymes to be produced only after spraying the plant with the correct amount of ethanol (typically shortly before or after harvest). Negative effects on plant growth and development can thus be avoided.

As already stated, cellulolytic enzymes tend to be denatured during pre-treatment, reducing their efficiency. This can be addressed by using extremophilic enzymes, which not only remain active during pre-treatment but are also inactive under normal growth conditions, thus avoiding unwanted side effects.

The combination of these different approaches should result in new processes that allow the optimal utilization of plant biomass as a resource for energy and raw materials.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Ulrich Commandeur
RWTH Aachen University
Institute for Molecular Biotechnology
Tel: +49 241 80-28131
ulrich.commandeur@molbiotech.rwth-aachen.de

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

Cooperation partner / Kooperationspartner

Fraunhofer IME-MB:
Dr. Raluca Ostafe
Dr. Stefan Jennewein

Institutes of the RWTH Aachen University:
Prof. Lars Blank, Angewandte Mikrobiologie
Prof. Jochen Büchs, Bioverfahrenstechnik
Prof. Antje Spiess, Enzymprozesstechnik

Prof. Vlada Urlacher, Lehrstuhl für Biochemie II,
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Prof. Björn Usadel, IBG-2 Pflanzenwissenschaften,
Forschungszentrum Jülich
Prof. Wout Boerjan, VIB Department of Plant Systems,
University Gent
Prof. Anett Schallmeyer, Van't Hoff Institute for Molecular
Sciences, University Amsterdam

Figure 3: Enzymes at work; multiple enzyme activities are needed to convert cellulose to glucose.

Figure 4: Cross section of tobacco plant stem. The cellulose in the cell walls is stained with calcofluor white .

LOEWE-ZENTRUM FÜR INSEKTENBIOTECHNOLOGIE UND BIORESSOURCEN (ZIB)

LOEWE-CENTRE FOR INSECT BIOTECHNOLOGY AND BIORESOURCES

Insektenbiotechnologie

Die Gelbe Biotechnologie bildet im LOEWE-ZIB die Schnittstelle zwischen der Roten, Grünen und Weißen Biotechnologie. Unter Insektenbiotechnologie bzw. Gelbe Biotechnologie versteht man hier die Anwendung biotechnologischer Methoden, um Insekten bzw. von diesen stammende Moleküle, Zellen, Organe oder assoziierte Mikroorganismen als Produkte oder Dienstleistungen für Anwendungen in der Medizin, im Pflanzenschutz oder für die Industrie nutzbar zu machen. Diesem innovativen Forschungsgebiet mit großen Wachstumsprognosen widmet sich die zum IME gehörende Fraunhofer Projektgruppe „Bioressourcen“, die deutschland- und europaweit die erste operative Einheit zur Entwicklung von innovativen Schlüsseltechnologien auf dem Gebiet der Insektenbiotechnologie ist.

Das LOEWE-Programm

Die überragenden Forschungserfolge der beteiligten Wissenschaftlerteams werden jetzt einmal mehr gewürdigt: Das Land Hessen fördert in einer ersten dreijährigen Förderperiode von 2014 bis 2016 das neue LOEWE-Zentrum „Insektenbiotechnologie und Bioressourcen“ (LOEWE-ZIB) an der JLU mit 17,7 Millionen Euro für das wissenschaftliche Forschungsprogramm; eine zweite Förderperiode mit einem vergleichbaren Volumen ist im Anschluss vorgesehen. Außerdem stellen das Land Hessen und der Bund insgesamt 30 Millionen Euro für den Neubau eines Forschungsgebäudes zur Verfügung. Beteiligt sind an dem LOEWE-ZIB neben dem IME die Justus-Liebig Universität Gießen (Federführung) und die Technische Hochschule Mittelhessen (THM). Die Gesamtleitung des LOEWE-Zentrums liegt bei dem Gießener Entomologen Prof. Dr. Andreas Vilcinskas (JLU, zugleich Leiter der Fraunhofer-Projektgruppe „Bioressourcen“), als Ko-Koordinatoren fungieren Prof. Dr.-Ing. Peter Czermak (THM/JLU) und Prof. Dr. Holger Zorn (JLU).

Das LOEWE-Zentrum ZIB

Mit dem LOEWE-ZIB in Gießen soll die bislang im LOEWE-Schwerpunkt erfolgreich etablierte Fraunhofer-Projektgruppe „Bioressourcen“ ausgebaut und in eine eigenständige dauerhafte Fraunhofer-Einrichtung für Bioressourcen überführt werden, die mit der JLU und der THM eng kooperiert. Gleichzeitig werden mit dem LOEWE-Zentrum Arbeitsplätze für hochqualifizierte Spezialisten sowie Anreize für die Ansiedlung von biotechnologischen Unternehmen in Gießen und Umgebung geschaffen. Nachhaltige Struktur- und Profilbildung, Kooperationen von Hochschulen und außeruniversitären Akteuren, Vernetzung zwischen Wissenschaft und Wirtschaft – all diese landesstrategischen Zielvorstellungen, die sich mit dem LOEWE-Programm verbinden, werden mit dem LOEWE-ZIB zukunftsweisend umgesetzt.

Geschäftsfelder

Die sechs aufgestellten Geschäftsfelder zeigen wie breit die Anwendungsbereiche für die Insektenbiotechnologie sind und bereits angebundene Industriepartner verdeutlichen das große Interesse der Industrie zu einem sehr frühen Zeitpunkt.

Das Geschäftsfeld „**Naturstoff-Forschung**“ widmet sich der gezielten Identifizierung und Charakterisierung von in Organismen produzierten chemischen Substanzen oder Verbindungen, die eine biologische Funktion erfüllen und deshalb auch als Biomoleküle bezeichnet werden. Durch die Übernahme der mikrobiellen Stammsammlung der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und der Einbindung der European ScreeningPort GmbH in das IME stehen der IME-BR zusätzlich zu Insekten auch klassische Naturstoff-Bibliotheken zur Verfügung, die zu den weltweit umfangreichsten gehören. Diese Bioressourcen für das Screening nach neuen Wirkstoffen genutzt um die Entdeckung und Entwicklung neuer Therapien von Infektionskrankheiten voranzutreiben.

**F1****F2****F3**

Insect biotechnology

Yellow biotechnology can be defined as the use of insects and insect-derived molecules, cells, organs or associated microbes for applications in medicine, plant protection and industrial processes. It is so called because it lies at the interface of red (medical), green (agricultural) and white (industrial) biotechnology. The Fraunhofer Bioresources Project Group at the LOEWE Zentrum for Insect Biotechnology and Bioresources (ZIB) focuses on this innovative and rapidly-growing research field, and is the first project group in Europe based on innovative key technologies in the field of insect biotechnology.

The LOEWE program

The outstanding success of our research team, based at the JLU Giessen, has been rewarded by the Hessian government with extended funding of 17.7 million euro for an initial period of three years (2014–2016) and will be followed by additional funding at the same level for a further three years (2017–2020). The Hessian and German federal governments have also contributed an additional 30 million euro for the construction of a new research building. This will be jointly coordinated by Fraunhofer IME, JLU (leadership) and the University of Applied Sciences Giessen-Friedberg (THM). The LOEWE-ZIB is led by the entomologist Prof. Dr. Andreas Vilcinskas (JLU and Fraunhofer IME) and co-ordinated by Prof. Dr.-Ing. Peter Czermak (THM/JLU) and Prof. Dr. Holger Zorn (JLU).

The LOEWE-ZIB

The LOEWE-ZIB will continue the successful work of the Bioresources Project Group that began in the LOEWE-Schwerpunkt and will ultimately form an independent Fraunhofer Institute that collaborates closely with JLU and THM. The LOEWE-ZIB supports positions for highly-qualified personnel and provides incentives for the location and development of biotechnology companies in Giessen and the surrounding region. The center offers sustainable structural improvement, cooperation between universities and extra-university institutions, networking between science and industry, as stipulated under the LOEWE program are realized in an exemplary manner.

Business areas

The six business areas of the LOEWE-ZIB highlight the broad spectrum of applications of insect biotechnology, and the associated industry partners provide attractive prospects for industry at an early stage.

The business area “**Natural Product Research**” deals with the identification and characterization of bioactive chemical substances (biomolecules) produced by insects and their associated microbes. The transfer of the microbial strain collection from Sanofi-Aventis Deutschland GmbH and the inclusion of European ScreeningPort GmbH within the Fraunhofer IME Bioresources Project Group will offer access to collections of classic natural products that rank among the largest in the world.

Figure 1: Apis mellifera workers in a Petri dish.

Figure 2: Proboscis extension reflex training (Schott, M. 2013, insect antenna-based biosensors for in situ detection of volatiles. Adv. Biochem. Eng. Biotechnol. 136: 101-122).

Figure 3: Portable electroantennographic device.



Technologien aus den Bereichen Genomik, Transkriptomik, Proteomik und Naturstoffanalytik wurden etabliert um validierte Testsysteme aufzubauen. Das Forschungs- und Leistungsangebot des IME-BR schließt dabei neben der Identifizierung und Charakterisierung aktiver Biomoleküle auch Untersuchungen zum Wirkmechanismus und zur Wirkstoff- bzw. Produktentwicklung ein.

Innerhalb des Geschäftsfeldes „**Biotechnology of Food & Feed Improvement Agents**“ werden verschiedene Schwerpunkte gesetzt: Insekten und deren Symbionten bieten einzigartige Chancen für die Be- und Verarbeitung von Lebens- und Futtermitteln sowie von nachwachsenden Rohstoffen. Es ist angedacht, Enzymrepertoire Holz- und Stroh bewohnender Insekten zu nutzen, um (bislang nicht verwertbare) lignifizierte Rohstoffe für die Ernährung von Mensch und Tier zugänglich zu machen. Naheliegend ist es auch, die Strategien von Insekten zum Abbau toxischer bzw. antinutritiver Faktoren zur erforschen und einer technischen Nutzung zuzuführen. Darüber hinaus beschäftigt sich das Geschäftsfeld mit der Entdeckung und Nutzbarmachung von Insektenmetaboliten zur Entwicklung funktioneller Lebensmittel und zur Lebensmittelkonservierung. Die zusätzlichen Schwerpunkte zur biotechnologischen Darstellung natürlicher Geruchs- und Geschmacksaromen sowie die Entwicklung neuer fermentativer Verfahren auf Basis von Basidiomyceten erweitert zugleich synergistisch die Aktivitäten des IME im Bereich der in 2008 gegründeten Fraunhofer-Allianz Food-Chain-Management.

Um interessante Wirkstoffe z. B. aus Insekten zu einem Produkt weiterzuentwickeln, ist die meist rekombinante Produktion und Formulierung aussichtsreicher Kandidatenmoleküle von entscheidender Bedeutung. Dies ist ein zentraler Aspekt des Geschäftsfeldes „**Produktentwicklung, Expression und Formulierung von Insekten abgeleiteten Molekülen**“, da die für erste Applikationstests und Wirkungsstudien benötigten Mengen z. B. nicht mit vertretbarem Aufwand direkt aus Insekten isoliert werden können. Für die Gewinnung von Wirkstoffen wird ihre Expression in bestimmten,

in Bioreaktoren kultivierbaren Pro- oder Eukaryonten favorisiert. Dabei werden traditionelle Expressionssysteme wie z. B. *Escherichia coli*, *Pichia pastoris* sowie etablierte Insektenzelllinien (Sf9, Sf21, S2) verwendet. Darüber hinaus werden neue Insektenzelllinien für die rekombinante Darstellung entwickelt. Für die Generierung des Expressionssystems wird innerhalb des Geschäftsfeldes ein wissenschaftlicher, modularer Ansatz etabliert. Dabei wird schon von Beginn an bei der Herstellung aussichtsreicher Kandidaten auf die Anforderungen nach GMP (good manufacturing practice) und PAT (process analytical technology) geachtet.

Darüber hinaus werden allgemeine Fragestellungen zu PAT und GMP bei der Prozessentwicklung für die Herstellung von Arzneimitteln für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) bearbeitet.

Innerhalb des Geschäftsfeldes „**Insektenmodelle für Präklinik und Lebensmittelsicherheit**“ sollen Insektenmodelle für die präklinische Forschung erarbeitet werden. Darüber hinaus sollen Insektenmodelle als „Whole-animal-high-throughput-Testsysteme“ für die Lebensmittelsicherheit und die Kosmetikindustrie entwickelt werden. Der dringende Bedarf für neue Tiermodelle resultiert aus den aktuellen Bestimmungen, nach denen Tierversuche (mit Säugetieren) für die Testung von Kosmetika nicht mehr erlaubt sind. Geeignete Insektenmodelle sind ethisch weniger bedenklich und kosteneffizienter. Sie können dort eingesetzt werden, wo mit anderen Alternativmethoden wie Zellkulturen keine aussagekräftigen Ergebnisse ableitbar sind. Die Übertragbarkeit der an Insekten gewonnenen Erkenntnisse steigt exponentiell mit der Zunahme an vergleichenden Genomanalysen. Insekten können voraussichtlich nicht alle, aber vermutlich doch sehr viele Versuche mit Wirbeltieren ersetzen, wodurch die Zahl an eingesetzten Wirbeltieren reduziert wird.



F6



F7



F8

These bioresources will be screened in close cooperation with Sanofi to promote the identification and development of novel therapeutic agents against infectious diseases. We will combine genomics, transcriptomics and proteomics with the analysis of natural materials in order to set up validated test systems. The Fraunhofer IME Bioresources Project Group research and service program will include not only the identification and characterization of new compounds but also the development of active substances and products.

The business area **“Biotechnology of Food and Feed Improvement Agents”** focuses on several topics. Insects and their symbionts provide novel opportunities for the processing of food and feed as well as renewable raw materials. One promising approach is to exploit the properties of wood and straw processing insects to process lignocellulose for human and animal nutrition. Another is to analyze how insects metabolize toxic and anti-nutritive factors and use the same mechanisms to improve the safety and quality of food. The business area also focuses on the identification and utilization of insect metabolites to improve functional food and food preservation, and the development of biotechnological production methods for natural odors and tastes, as well as the development of new fermentation processes based on basidiomycetes. This approach will expand the synergistic activities of the Fraunhofer Food-Chain-Management Alliance, which was established in 2008.

The business area **“Product Development”** considers the heterologous production and formulation of insect-derived molecules, following the screening and characterization of promising candidates. This allows the production of sufficient material for initial application testing and impact studies. The expression of candidate molecules is achieved using traditional prokaryote hosts (*Escherichia coli*) and eukaryotes such as the yeast *Pichia pastoris* and insect cell lines (e.g. Sf9, Sf21, S2). This business area is also developing novel insect-based expression platforms, using a new knowledge-based modular strategy. Even at this early stage, we are already considering production under conditions that are compatible with good

manufacturing practice (GMP) including the incorporation of process analytical technologies (PAT). The principles of GMP and PAT are incorporated during process development, e.g. for advanced therapy medicinal products (ATMPs).

The business area **“Insect Models for Preclinical Research and Food Safety”** considers the development of novel insect models for preclinical research. Insect models are also established as whole-animal high-throughput test systems for the food safety and cosmetics industries. Government regulations currently prohibit the use of vertebrates for the testing of cosmetics, creating a demand for alternative animal models that are compliant with ethical testing guidelines. In this context, testing in insects is not restricted by ethical concerns and is much more cost-efficient than the testing of vertebrate species. Insects are particularly valuable in cases where other alternatives such as cultured mammalian cells cannot produce reliable data. The transferability of knowledge gained through the use of insect models increases with the number of completed insect genome sequences. It is expected that insects may eventually replace many, but not all, vertebrate experiments.

Figure 4: Electron micrograph of the larval stage of the greater wax moth *Galleria mellonella*.

Figure 5: Different stages of earwig (*Forficula auricularia*) development, and adult female with eggs.

Figure 6: Different stages of clothes moth (*Tineola bisselliella*) development.

Figure 7: Larval stage of the harlequin ladybird beetle *Harmonia axyridis*.

Figure 8: Chrysalis stage of *Lucilia sericata*, the larvae of which are used for wound debridement therapy (maggot therapy).



F9



F10

Der zunehmenden Ausbreitung von Schad- und Vektorinsekten, die gegen die zur Verfügung stehenden Insektizide resistent werden, stehen immer weniger Neuentwicklungen von Wirkstoffen gegenüber. Vor diesem Hintergrund sind neue Strategien zur nachhaltigen und umweltschonenden Kontrolle von Schad- und Vektorinsekten gefragt. Dabei spielen biotechnologische Ansätze eine zukunftsweisende Rolle. Zu den Forschungs- und Leistungsangeboten der IME-BR in dem Geschäftsfeld „Schad- und Vektorinsektenkontrolle“ gehören die Identifizierung und Charakterisierung von RNAi-Zielgenen in Schad- und Vektorinsekten, die sterile Männchen Technik sowie die Optimierung und Erweiterung des Einsatzes von Pheromonen. Zusätzliches Potential zur Identifizierung neuer Wirkstoffe mit insektizider Wirkung bietet die umfangreiche mikrobielle Stammsammlung der Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Expertise bei der Entwicklung von „Whole-animal-high-throughput-screening Testsystemen“ mit etablierten Insektenmodellen wie dem Reismehlkäfer *Tribolium castaneum* und der Erbsenblattlaus *Acyrtosiphon pisum* liegt vor. Beides zusammen kann synergistisch genutzt werden, um im großen Maßstab neue Insektizide zu entwickeln.

In der Biodiversitätsforschung wird die Variabilität der lebenden Organismen beschrieben, welche sich auf organischer sowie genetischer Ebene zeigt. Der Erhaltung und der nachhaltigen Nutzung der Biodiversität wird auf der internationalen Forschungsagenda höchste Priorität eingeräumt (Convention on Biological Diversity, CBD). Innerhalb der Fraunhofer-Gesellschaft ist der Koordinator des beantragten LOEWE-Zentrums für Insektenbiotechnologie, Prof. Dr. Vilcinskas, im Hinblick auf die Biodiversitätsforschung bereits Ansprechpartner für das BMBF. Das Geschäftsfeld für „Biodiversitätsforschung“ soll sich über die Einwerbungen von Drittmitteln von nationalen und internationalen Projektträgern finanzieren. Dabei wird die Beteiligung an Verbundprojekten im Vordergrund stehen, die z. B. von der EU oder dem BMBF ausgeschrieben werden. Das Leistungsangebot des Geschäftsfeldes „Biodiversitätsforschung“ umfasst Biodiversitätsanalysen und -management, die Entwicklung von Konzepten für die nachhaltige Landnutzung

und den Artenschutz, die Entwicklung von Bekämpfungsstrategien für invasive Arten sowie die Entwicklung von Konzepten für die nachhaltige Nutzung bzw. Translation von Biodiversität in Produkte oder Dienstleistung.

Instituts für Insektenbiotechnologie an der JLU

Komplementär zu Fraunhofer Einrichtung für Bioressourcen soll an der JLU und der THM das erste Institut für Insektenbiotechnologie sowie ein gleichnamiger Masterstudiengang aufgebaut werden, um qualifizierten Nachwuchs ausbilden zu können. Das mit fünf Professuren ausgestattete Institut soll in enger Kooperation mit dem Fraunhofer-IME eine weltweit führende Rolle in diesem Emerging Field einnehmen. Der stark interdisziplinär ausgerichtete Studiengang, welcher nach einer einjährigen Anlaufzeit des Instituts für Insektenbiotechnologie starten soll, fokussiert sich u.a. auf die Bereiche Entomologie, Biochemie, Verfahrenstechnik und Analytik. Es wird erwartet, dass der Studiengang aufgrund der herausragenden wissenschaftlichen Exzellenz der beteiligten Institutionen international ein hohes Maß an Sichtbarkeit und Attraktivität besitzt.

Auftraggeber / Sponsor

Hessisches Ministerium für Wissenschaft und Kunst (HMWK), über das LOEWE-Förderprogramm

Kooperationspartner / Cooperation partner

Prof. Dr.-Ing. Peter Czermak, Institut für Bioverfahrenstechnik und Pharmazeutische Technologie – IBPT, Technische Hochschule Mittelhessen (THM), Gießen
Prof. Dr. Holger Zorn, Institut für Lebensmittelchemie und Lebensmittelbiotechnologie, Justus-Liebig-Universität (JLU), Gießen



Insects are the most important competitors for human nutrition sources and can cause immense damage both in the field and in silos. Furthermore, they are vectors for several human and veterinary diseases. Emerging resistance against current insecticides enables these pest and vector insects to spread. At the same time, the development of new agents is declining, and the use of known insecticides is strongly regulated and limited. Sustainable and environmentally-friendly strategies for pest and vector insects are therefore needed, and biotechnology-based approaches are one way forward.

The business area **“Pest and Vector Insects”** focuses on the identification and characterization pest and vector insect genes that can be targeted by RNA interference (RNAi), the optimization and extension of the use of pheromones, and the development of the sterile insect technique. The incorporation of European ScreeningPort GmbH Hamburg and the large microbial strain collection of Sanofi-Aventis Deutschland GmbH provide additional opportunities to identify novel insecticidal agents, when combined with expertise in the development of whole-animal high-throughput screening assays using established insect models such as the red flour beetle *Tribolium castaneum* and the pea aphid *Acyrtosiphon pisum*. These two approaches can be used synergistically and on a large scale to develop novel insecticide products and crop protection strategies.

Biodiversity refers to the variation of life on earth, including species variation and genetic variation within species. The Convention on Biological Diversity (CBD) prioritizes the preservation and sustainable use of biodiversity. Prof. Dr. Vilcinskis is the Fraunhofer contact person for the BMBF in the context of biodiversity research. The business area **“Biodiversity”** will be financed by the acquisition of national and international third-party funding, focused mainly on collaborative EU and BMBF projects. The business area offers services such as biodiversity analysis and management, the development of concepts for the sustainable use of land, species protection, the development of control strategies for invasive species, and the development of concepts for the sustainable use of biodiversity in the creation of novel products and services.

The Institute for Insect biotechnology at the JLU

The Fraunhofer IME Bioresources Project Group will be complemented by a new Department for Insect Biotechnology at the JLU and THM. A Masters course in Insect Biotechnology will also be established in the department and will be run as a JLU/THM collaboration to ensure that new researchers receive excellent educational opportunities. The Institute includes five professorships and will play a leading role in this emerging field along with the Fraunhofer IME. The interdisciplinary Masters course will cover entomology, biochemistry, process engineering and analytics, and will commence after an initial period of one year for the department. The outstanding scientific excellence of all the institutions involved in the collaboration will ensure that this graduate program becomes highly visible and attractive at an international level.

Contact / Ansprechpartner

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

Figure 9: Different stages of red flour beetle (*Tribolium castaneum*) development, from egg to adult.

Figure 10: *Tribolium castaneum* adults on their natural substrate .

Figure 11: *Tribolium castaneum* adults in a Petri dish.

Figure 12: The different markings of the harlequin ladybird (*Harmonia axyridis*).

Figure 13: Prof. Dr. Andreas Vilcinskis, leader of the Fraunhofer Bioresources Project Group and coordinator of the LOEWE-ZIB © A. Vilcinskis.

SCIENCE-PUBLIKATION DES IME: PARASITEN ALS BIOWAFFE INVASIVER MARIENKÄFER

SCIENCE PUBLICATION OF THE IME: PARASITES AS BIOWEAPONS OF THE INVASIVE LADYBIRD

Hintergrund und Ziele

Die Ausbreitung gebietsfremder, invasiver Arten beeinträchtigt vielerorts nicht nur die Biodiversität, sondern verursacht auch ökologische Probleme. Durch den sich intensivierenden weltweiten Handel und die Einführung von Nutzinsekten für die biologische Schädlingsbekämpfung erhöht sich die Verbreitung invasiver Arten. Das neue Forschungsgebiet Invasionsbiologie oder Invasionsökologie versucht zu ergründen, warum manche Arten erfolgreiche Invasoren werden können und andere, auch nah verwandte, nicht.

Die Fraunhofer Projektgruppe Bioressourcen hat untersucht, warum der Asiatische Marienkäfer *Harmonia axyridis* sich weltweit als invasive Art ausbreiten und dabei heimische Marienkäfer verdrängen kann. Eine Theorie ist dabei, dass invasive Arten über ein besseres Immunsystem verfügen als nicht-invasive. Diese Hypothese hat die Fraunhofer Projektgruppe bereits eindrucksvoll bestätigt, indem sie in der Hämolymphe des Asiatischen Marienkäfers das Alkaloid Harmonin isoliert hat. Dieses Molekül kommt bei heimischen Marienkäfern nicht vor, übt jedoch u. a. eine Wirkung gegen die Erreger der Tuberkulose und der Malaria aus (Siehe Jahresbericht des IME 2012/2013).

Projektbeschreibung und Ergebnisse

In ihrer jüngsten Studie untersuchte das Team um Prof. Dr. Vilcinskas inwieweit bei invasiven Arten Parasiten eine Rolle spielen, die mit den Invasoren eingeschleppt werden und einheimische Arten infizieren können. In der Hämolymphe des Asiatischen Marienkäfers entdeckten die Forscher bisher unbekannte Mikrosporidien. Dabei handelt es sich um einzellige, pilzähnliche Organismen, die in der Natur mit der Nahrung aufgenommen werden. Im Rahmend des Projektes sollte geklärt werden, ob diese mit dem Asiatischen Marienkäfer assoziierten Mikrosporidien einheimische Marienkäfer infizieren können. Für diesen Zweck wurden die Mikrosporidien aus der Hämolymphe isoliert und in den heimischen Siebenpunkt-Marienkäfer *Coccinella septempunctata* injiziert mit dem Resultat,

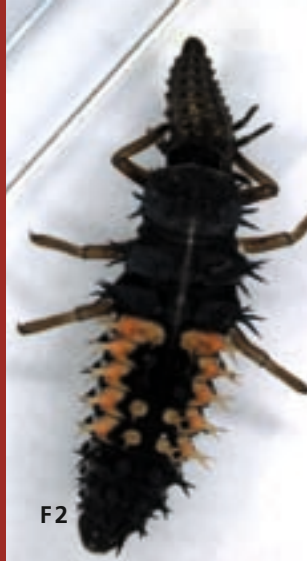
dass so behandelte Käfer innerhalb von zwei Wochen starben. Marienkäfer dezimieren sich in der Natur auch gegenseitig, indem sie die Eier oder Larven anderer Marienkäfer fressen. Über dieses im englischen als „intraguild predation“ bezeichnete Phänomen könnten Mikrosporidien aus dem Asiatischen Marienkäfer auf heimische Arten übertragen werden. Da *Harmonia axyridis* offenbar große Mengen dieser Parasiten tolerieren kann, ohne dass sich dies negativ auf seine Entwicklung und Fortpflanzung auswirkt während einheimische Marienkäfer an einer Infektion sterben können, funktionieren die Mikrosporidien wie eine Biowaffe, welche dem Asiatischen Marienkäfer Wettbewerbsvorteile verschaffen kann. Diese Studie wurde im Jahr 2013 in Science publiziert (Vilcinskas *et al.* 2013: Science 340, 862-863) und hat große Aufmerksamkeit in der Presse gefunden. Weiterhin gelang es Prof. Dr. Vilcinskas und Dr. Heiko Vogel vom Max-Planck-Institut für Chemische Ökologie in Jena ein Verbundprojekt im Rahmen des EU-Programms BiodivERSa einzuwerben, in dem gemeinsam mit französischen und belgischen Partnern das Genom des Asiatischen Marienkäfers mit dem Genom von einheimischen Arten verglichen werden soll, um zu verstehen, welche Eigenschaften und Faktoren invasive Arten auszeichnen.

Auftraggeber / Sponsor

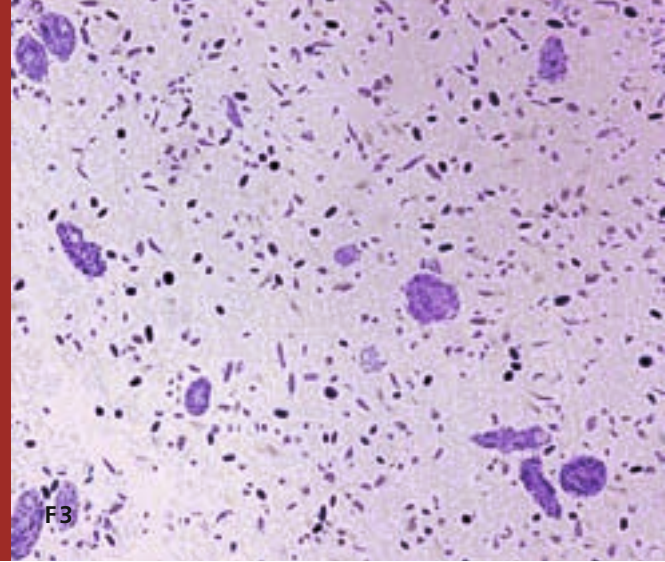
Hessisches Ministerium für Wissenschaft und Kunst, Landes-Offensive zur Entwicklung Wissenschaftlich-ökonomischer Exzellenz (LOEWE), Schwerpunktprogramm Insektenbiotechnologie und ERA-Net BiodivERSa.



F1



F2



F3

Background and aims

Invasive species that proliferate after colonizing new habitats have a negative impact on the environment and the economy. However, it is unclear why some species become successful invaders whereas others, even closely related species, remain noninvasive. The harlequin ladybird *Harmonia axyridis* was introduced as a biological pest control agent, but has become an invasive species that outcompetes indigenous ladybirds in many countries. The new research discipline of invasion biology (also known as invasion ecology) aims to determine why certain species can become successful invaders. The Fraunhofer Bioresources Project Group has investigated the global invasive success of *H. axyridis*. We have confirmed one theory, which predicts that invasive species should have better immune systems than non-invasive species. We found that the hemolymph of *H. axyridis* contains a compound known as harmonine, which is not present in native ladybird species. This compound inhibits the organisms that cause tuberculosis and malaria, as reported in the 2012/2013 IME Annual Report.

Approach and results

Prof. Dr. Andreas Vilcinskis and his team have also explored the role of parasites associated with invasive species. They discovered that the hemolymph of *H. axyridis* not only contains harmonine, but also abundant microbes known as microsporidia. These are unicellular, fungus-like parasites that infect the host following the oral consumption of spores. We set out to determine whether these microsporidia are able to infect and kill native ladybird species by injecting them into the native seven-spotted ladybird *Coccinella septempunctata*, and indeed these native beetles died within two weeks of the challenge. Ladybirds predate on the eggs and/or larvae of other ladybird species, a phenomenon called intraguild predation. We proposed that such feeding could be the mechanism by which microsporidia are transferred from the invasive carrier to the susceptible native species. The microsporidia do not harm *H. axyridis* beetles despite the high parasite load, whereas native

ladybirds are killed shortly after infection. Consequently, these parasites function as bioweapons that provide *H. axyridis* with a competitive advantage over indigenous ladybird species. The study was published in *Science* in 2013 (Vilcinskis et al. 2013: *Science* 340, 862-863) and has attracted substantial public attention. In addition, Prof. Dr. Vilcinskis from Fraunhofer IME and Dr. Heiko Vogel from the Max-Planck-Institute for Chemical Ecology in Jena secured funding for a collaborative project via the EU program BiodivERsA. Together with groups from France and Belgium, this project aims to compare the *H. axyridis* genome with that of native ladybird species in order to identify further properties and factors that facilitate its invasive success.

Contact / Ansprechpartner

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

Figure 1: The Asian ladybird *Harmonia axyridis*.

Figure 2: Larva of the invasive Asian ladybird *Harmonia axyridis* feeding on a larva of the native two-spotted ladybird *Adalia bipunctata*.

Figure 3: Abundant microsporidia among hemocytes in hemolymph samples from *Harmonia axyridis*.

NAMEN, DATEN, EREIGNISSE

NAMES, DATES, EVENTS

UNIVERSITÄTSANBINDUNG FÜR DAS TEILINSTITUT ANGEWANDTE OEKOLOGIE

Außerplanmäßige Professur an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Zum Jahresbeginn 2013 habilitierte sich Prof. Dr. Christoph Schäfers, Leiter des Teilinstituts Angewandte Oekologie, im Fach Ökotoxikologie an der Universität Koblenz-Landau mit seiner Habilitationsschrift „Ecological approaches to aquatic ecotoxicology, challenged by the needs of risk assessment“ und dem Vortrag „Mikroevolutionäre Folgen anthropogener Umwelteinflüsse“. Im Januar 2013 wurde ihm der Titel „außerplanmäßiger Professor“ am Fachbereich Biologie der WWU Münster verliehen. Professor Schäfers erweitert das Lehrangebot der WWU und deren vielgliedrige Grundlagenforschung um den angewandten und integrierenden Themenbereich Öko(system)toxikologie. Neben der Beteiligung an einem Grundlagenmodul im Bachelorstudiengang Biowissenschaften wird eine Summer School für Fortgeschrittene in Schmallenberg angeboten, die für Studierende in Masterstudiengängen in Münster und Siegen konzipiert ist und zur Vernetzung der universitären Forschung in Westfalen beiträgt. Bachelor-, Masterarbeiten und Promotionen beschäftigen sich mit Entwicklungen neuer ökotoxikologischer Verfahren sowie mit Kausalanalysen von Exposition und Wirkung im Organismus, in Modellökosystemen und in der Landschaft.

Im Rahmen der Zusammenarbeit mit der WWU beteiligte sich das IME-AE im Oktober 2013 an der POLEKO International Trade Fair of Environmental Protection in Posen (Polen).

Uni Siegen und Fraunhofer IME sind jetzt Partner in Forschung und Lehre

Wer an der Universität Siegen Biologie (Lehramt) oder Chemie studiert, erhält seit Juli 2013 ein attraktives neues Lehrangebot. Prof. Dr. Ullrich Pietsch, Dekan der Fakultät IV, überreichte Prof. Dr. Christian Schlechtriem, Laborleiter für Bioakkumulation und Fischmetabolismus am Fraunhofer IME, am 31. Juli 2013 seine Ernennungs-Urkunde für die Honorarprofessur für Ökotoxikologie an der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät. Die Kooperation mit dem Fraunhofer IME in Schmallenberg stärkt die Uni Siegen als Forschungsstandort und bereitet die Studierenden noch besser auf ihren Beruf vor. Beispielsweise bekommen die Studierenden dadurch einen guten Einblick in die angewandte Forschung. Prof. Schlechtriem bietet im Rahmen der Lehr- und Forschungskooperation zusätzliche, attraktive und anwendungsbezogene Lehrveranstaltungen für verschiedene Studiengänge an. Außerdem bekommen die Studierenden die Möglichkeit, im Rahmen ihrer Abschlussarbeiten im Fraunhofer IME zu forschen. Auch Promotionen als Kooperation zwischen dem Fraunhofer-Institut und der Uni Siegen sind möglich.

Professor Schlechtriem: „Die Honorarprofessur ist für mich eine spannende Herausforderung, die Kombination aus Forschung und Lehre liegt mir sehr am Herzen. Es bieten sich nun neue Möglichkeiten, Forschung im Rahmen von Abschlussarbeiten zu betreiben.“



NEW LINKS WITH THE UNIVERSITY SECTOR FOR THE FRAUNHOFER IME APPLIED ECOLOGY DIVISION

Professorship at the Westfälische Wilhelms-Universität (WWU) Münster

Professor Dr. Christoph Schäfers, Director of the IME Applied Ecology Division, gained his habilitation in ecotoxicology at the University of Koblenz-Landau in 2013 with the professorial dissertation "Ecological approaches to aquatic ecotoxicology, challenged by the needs of risk assessment" and the presentation "Microevolutionary consequences of anthropogenic effects on the environment". In January 2013, he also took on a professorship in the Biology Department of the University of Münster. This extends the WWU courses and complex basic research focusing on the toxicology of (eco)systems. As well as participating in the Bachelors program basic Biological Sciences module, Prof. Dr. Schäfers also runs a summer school in Schmallenberg for advanced Masters students in Münster and Siegen thus integrating the research topics of the Westphalian universities. Bachelors, Masters and Doctoral theses focus on the development of novel ecotoxicological procedures and the causal analysis of exposure and effects in organisms, model ecosystems and the environment.

As part of a new collaboration with the WWU Münster, the IME Applied Ecology Division also participated in the POLEKO International Trade Fair on Environmental Protection, in Posen (Poland), October 2013.

The University of Siegen and Fraunhofer IME are now partners in research and teaching

Since July 2013, biology and chemistry students at the University of Siegen have been offered an exciting new course. On July 31, Prof. Dr. Ullrich Pietsch, the Dean of the Faculty of Natural Sciences and Engineering, presented Prof. Dr. Christian Schlechtriem, head of the Fraunhofer IME Laboratory for Bioaccumulation and Fish Metabolism, his certificate of appointment for an honorary professorship at the Faculty of Natural Sciences and Technology. This cooperation with the Fraunhofer IME in Schmallenberg strengthens the University of Siegen as a research location, and offers the students additional comprehensive preparation for their professional careers, e.g. by providing a more detailed understanding of applied research. Prof. Schlechtriem offers exciting application-oriented courses for different graduate programs, and the students can also carry out research at the Fraunhofer IME. The new cooperation also promotes doctoral research projects.

Professor Schlechtriem: "The honorary professorship is an exciting challenge for me, because I feel strongly about the combination of research and teaching. This provides new opportunities in the scope of research-based degree projects."

Figure 1: Prof. Ullrich Pietsch (left) hands over the certificate of appointment to Prof. Dr. Christian Schlechtriem.

Figure 2: Prof. Dr. Christoph Schäfers.



WORKSHOP UMWELTRISIKOBEWERTUNG VON TIERARZNEIMITTELN

Im Oktober 2013 bot das Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM zusammen mit dem Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie IME und dem Umweltbundesamt (UBA) einen dreitägigen Workshop zur Umweltrisikobewertung von Tierarzneimitteln an.

Bei der Zulassung von Tierarzneimitteln sowie bei Änderungen bestehender Zulassungen in Europa wird seit 1998 von den zuständigen Behörden eine umfangreiche Umweltrisikobewertung gefordert. Datenanforderungen und die notwendigen Dossiers wurden und werden zunehmend komplexer. Zusammen mit dem Fraunhofer IME, welches die Durchführung experimenteller Studien im Bereich des Umweltschutzes und der Ökotoxikologie anbietet, hat das Fraunhofer ITEM in den vergangenen Jahren weitreichende Erfahrungen auf dem Gebiet der Erstellung von Umweltbewertungen von Arzneimitteln gemacht. Der Workshop bot Vertretern der pharmazeutischen Industrie, Beratungsunternehmen, Behörden und anderen Interessenten die Gelegenheit, grundlegendes und spezielles Wissen über Umweltrisikobewertungen in nationalem und internationalem regulatorischem Kontext zu erhalten.

Der Workshop startete mit einer Einführung über grundsätzliche rechtliche und ökologische Hintergründe und der Vorstellung des generellen Aufbaus einer Phase I und Phase II Umweltrisikobewertung. Der zweite Tag legte den Fokus auf die Durchführung und die Validitätskriterien von physiko-chemischen und ökotoxikologischen Studien sowie sogenannten Fate-Studien zum Verbleib von Wirkstoffen in der Umwelt. Abgeschlossen wurde der Tag mit Modulen zur Expositionsbeurteilung und zur Ermittlung von Risikoquotienten. Der dritte Tag gab Gelegenheit, nach Vorstellung und Unterweisung in das computergestützte Expositionsmodell „FOCUS“ selbstständig Berechnungen zu Umweltkonzentrationen anhand spezieller Beispiele durchzuführen.

Pausen, Gesprächsrunden am Ende der Sessions und gemeinsame Abendessen boten die Gelegenheit zum Erfahrungsaustausch und zur Klärung allgemeiner oder spezieller Fragen. So wurde z. B. besonders der Aspekt von Nicht-Standard- und Higher-tier-Tests diskutiert.

PREISE FÜR CECILIA DÍAZ UND MARIA BRÜGGEMANN

Cecilia Díaz erhielt beim „6th International Symposium on Recent Advances in Food Analysis“ im November 2013 in Prag einen 2. Preis für ihr Poster „A new approach to species differentiation in food and feed“.

Mit ihrem Poster „Reproduktionstest mit einer Molluskenart unter Berücksichtigung unterschiedlicher sexual endokriner Wirkmechanismen“ errang Maria Brüggemann bei der 18. Jahrestagung der SETAC GLB in Essen den zweiten Platz des Nachwuchspreises 2013.



WORKSHOP ENVIRONMENTAL RISK ASSESSMENT OF VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS

The Fraunhofer ITEM offered a 3-day workshop on the environmental risk assessment of veterinary drugs in October 2013, in cooperation with the German Federal Environment Agency (UBA) and the Fraunhofer IME.

Since 1998, the competent authorities have required the comprehensive environmental risk assessment of veterinary drugs at the time of registration, and also when existing authorizations are modified in Europe. Over the years, the data requirements and corresponding dossiers have become increasingly complex. By collaborating with Fraunhofer IME, which conducts experimental studies on environmental behavior and ecotoxicological endpoints, Fraunhofer ITEM has gained extensive experience in the environmental assessment of drugs. Representatives from the pharmaceutical industry, consulting firms, authorities, and other interested parties were offered the opportunity to acquire both basic and specific knowledge concerning environmental risk assessment practices in the context of national and international regulations.

The aim of the advanced training course was to cover the legal and regulatory requirements of an environmental risk assessment for veterinary medicinal products at the national and international levels. The workshop started with an introduction to environmental risk assessments for veterinary medicinal products including the general legal and ecological background. The second day focused on the preparation of phase I and phase II environmental risk assessments, including tests for physicochemical properties, fate and ecotoxicity, focusing on execution and validity criteria. This was followed by modules dealing with exposure calculations and the determination of risk quotients.

The course finished with the presentation of relevant exposure models such as "FOCUS", including practical training. Breaks and discussions at the end of the sessions offered the opportunity to exchange experiences covering general

questions, but also specific items such as non-standard and higher-tier testing.

AWARDS FOR CECILIA DÍAZ AND MARIA BRÜGGEMANN

Cecilia Díaz was awarded second prize for her poster "A new approach to species differentiation in food and feed" during the 6th International Symposium on Recent Advances in Food Analysis, in Prague, November 2013.

Maria Brüggemann was awarded the second prize for young academics 2013 at the 18th Annual Conference of SETAC GLB in Essen, for her poster "Reproduktionstest mit einer Molluskenart unter Berücksichtigung unterschiedlicher sexual endokriner Wirkmechanismen" (Reproduction test with a mollusk species considering different sexual endocrine effect mechanisms).



HIGHLIGHTS DES FRAUNHOFER CHILE RESEARCH – CENTER FOR SYSTEMS BIOTECHNOLOGY (CSB)

Ressourcen und Kapazitäten

In 2013 erfolgte der weitere der Ausbau des FCR-CSB. Die Zahl der Beschäftigten im Forschungs- und Entwicklungsbereich von FCR-CSB stieg um mehr als 35 %, von 61 Personen Ende 2012 auf 98 Ende 2013. Das Center nahm zwei neue Forschungslinien auf, in der Landwirtschaft untersuchen wir jetzt die Funktion der Bienen bei der Bestäubung sowie die Isolierung neuer Produkte aus Honig und Propolis. In der Medizin starteten wir ein Projekt über Drogentests bei Funktionsstörungen des Gehirns und neurodegenerativen Erkrankungen. Die Anlagen und Ausrüstungen des Centers wurden in allen Forschungslinien ausgebaut; z. B. wurde eine Gewächshausanlage in der Universität Valparaíso (PUCV) in Curauma in Betrieb genommen, die zur Evaluierung agronomischer Parameter für unsere Bioenergie-Projekte genutzt wird. Insgesamt haben wir über 1,2 Mio. \$ in neue Ausrüstungen investiert.

Wichtige Meilensteine

Ende 2013 ging für FCR-CSB das dritte Geschäftsjahr zu Ende. Damit erfolgte der Abschluss der Etappe I des Vertrages mit CORFO zur Initiative „Installierung Internationaler Exzellenzzentren“. Im September und Dezember wurden seitens CORFO die Aktivitäten und Errungenschaften des Centers einer Revision unterzogen. Diese verlief positiv und mündete in der Zustimmung zur 2. Phase. Die Finanzierung unserer laufenden Projekte sowie der Ausbau unserer Aktivitäten, die bisher zum Abschluss von insgesamt 24 neuen Verträgen im R&D Bereich, 18 Industrieverträgen mit einem durchschnittlichen Wert von 70.000 €, 6 Patentanmeldungen und 21 wissenschaftlichen Publikationen in Fachzeitschriften geführt haben, sind somit für weitere 3 Jahre gesichert.

FCR- CSB wichtige Begegnungen

Die erste Vollversammlung aller FCR-CSB Mitarbeiter im März 2013 markierte einen Meilenstein für das Center in Chile. Zweiundachtzig Fraunhofer-Mitarbeiter kamen in Curauma (Valparaíso) zusammen und nahmen an der Präsentation der Forschungsergebnisse aller intern durchgeführten Forschungsprojekte teil. Es wurden mehr als 50 Vorträge zu den verschiedenen Forschungsbereichen gehalten. Im weiteren Verlauf des Jahres kamen bei einem 3-Tage-Treffen die Gruppenleiter der verschiedenen Forschungsbereiche mit ihren Kollegen in Deutschland am Fraunhofer IME zusammen. Zum Ende der ersten Phase zogen die Forscher Bilanz über den Verlauf der Aktivitäten und begannen mit der Identifizierung von Projekten für die Phase II.

Am 24. Juni 2013, besuchten der chilenische Wirtschaftsminister, Félix de Vicente, und der chilenische Botschafter in Deutschland, Jorge O’Ryan Schütz, in Begleitung von Dr. Wolfgang Schuch, Geschäftsführer von FCR-CSB, die Fraunhofer-Zentrale in München. Ziel dieses Besuches war die Festigung der Beziehungen zwischen der Fraunhofer-Gesellschaft und der chilenischen Regierung sowie die Förderung gemeinsamer Innovationsinitiativen zwischen Deutschland und Chile.



F2

HIGHLIGHTS FROM FRAUNHOFER CHILE RESEARCH – CENTER FOR SYSTEMS BIOTECHNOLOGY (FCR-CSB)

Resources and capability

The FCR-CSB continued to expand in 2013, increasing the number of R&D personnel by more than 35 %, from 61 at the end of 2012 to 98 at the end of 2013.

The center initiated two new research lines. In Agriculture, we now study the role of bees in pollination as well as the isolation of novel products from honey and propolis. In Medicine, we initiated a project on drug testing for brain disorders and neurodegenerative diseases.

The center expanded its facilities and equipment in all research lines. For example, a greenhouse facility was built at PUCV Curauma (Pontificia Universidad Católica de Valparaíso) which will be used to evaluate agronomic parameters for our Bioenergy projects. In total we invested over US\$1.2 million in new equipment.

Major milestone reached

The FCR-CSB completed its 3rd year of operation at the end of 2013. This completed Stage 1 of its contract with CORFO, under the Attraction of International Centers of Excellence Initiative. During September and December, CORFO reviewed the activities and achievements of the Center, and on December 18th 2013 approved the transition to the second stage of FCR-CSB activities. This provides further base funding for ongoing projects and allows the expansion of our work for the next three years, which has thus far generated a total of 24 new R&D contracts, and 18 industry contracts with an average value of €70,000. We have also filed 6 patents, and published 21 peer-reviewed papers in scientific journals.

First FCR-CSB full staff meeting

The first FCR-CSB full staff meeting was held in March 2013 and was a milestone for the Center in Chile. Eighty-two members of the Center gathered in Curauma (Valparaíso) and participated in the dissemination of results from all internally-conducted research projects. More than 50 presentations were given, representing the different research areas.

Later in the year, principal R&D line leaders held a 3-day meeting with their counterparts in Germany, at the Fraunhofer IME. The researchers reviewed the progress of their projects to plan the closure of the first stage and began to identify projects for transition to stage 2.

The Chilean Minister of the Economy visits the Fraunhofer Headquarters in Munich

On June 24th 2013, the Chilean Minister of the Economy, Mr. Félix de Vicente, and the Chilean ambassador, Mr. Jorge O’Ryan Schütz, visited the Fraunhofer-Gesellschaft headquarters in Munich together with Dr. Wolfgang Schuch, General Manager of the FCR-CSB. The purpose of this visit was to strengthen the relations between the Fraunhofer-Gesellschaft and the Chilean Government and to promote joint innovation initiatives between Germany and Chile.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Wolfgang Schuch, General Manager
Tel: +56 223781652
wolfgang.schuch@fraunhofer.cl

Figure 1: FCR-CSB full staff meeting in March 2013

Figure 2: The Minister of Economy and Chilean ambassador visit the Fraunhofer Gesellschaft, July 2013



DAS FRAUNHOFER USA CENTER FOR MOLECULAR BIOTECHNOLOGY (CMB) VERSTÄRKT FORSCHUNGS- UND ENTWICKLUNGSAKTIVITÄTEN

Die Fraunhofer – University of Delaware Technologie-konferenz schafft die Grundlage für wissenschaftliche Kooperationen

Bei der ersten Fraunhofer – University of Delaware (UD) Technologiekonferenz kamen im März Wissenschaftler und Ingenieure mit Vertretern aus Wirtschaft, Industrie und Behörden zusammen, um über die künftigen Herausforderungen in den Energie- und Lebenswissenschaften zu diskutieren. Die Veranstaltung fand unter dem Titel „Lösungen für Nachhaltigkeit“ im Clayton Hall Konferenzzentrum der Universität Delaware statt. Der Gouverneur des Bundesstaates Delaware, Jack Markell, sowie der Präsident der Universität Delaware, Dr. Patrick Harker, begrüßten rund 150 Teilnehmer zu dieser Konferenz, die von Prof. Dr. Vidadi Yusibov, Direktor des CMB und Dr. Karl Steiner, Referatsleiter für Forschung und Entwicklung der UD gemeinsam organisiert wurde. Die Eröffnungsrede für den Themenbereich Energie mit dem Titel „Von fossiler Energie zur Photovoltaik: Wandlung eines Energieunternehmens“ wurde von Lee Davis, Vorstand der NRG gehalten. Für den Themenbereich Lebenswissenschaften eröffnete Douglas Muzyka, Vorstand bei DuPont, mit seinem Vortrag: „Lebenswissenschaften: Lösungen für globale Herausforderungen“ die Konferenz.

Weitere Vorträge im Bereich Lebenswissenschaften waren:

- „Gemeinsam einen Schritt voraus sein: Kreative Zusammenarbeit für den Aufbau und den Erhalt einer nachhaltigen F&E Pipeline“ John Cantello, GlaxoSmithKline.
- „Chancen und Herausforderungen für die Entwicklung, Herstellung und Reinigung moderner Biopharmazeutika“ Jürgen Drossard, Fraunhofer IME.

- „Vom Krankenbett ins Labor: TGN1412,“ Zoe Waibler, Paul Ehrlich Institut.

Weitere Vorträge im Bereich Energie waren:

- „Herausforderungen und Lösungen für eine auf erneuerbaren Energien basierende Ökonomie“ Christopher Hebling, Fraunhofer ISE.
- „Saubere Energie: Feuer ohne Flamme,“ Yushan Yan, UD Institut für biochemische Verfahrenstechnik.
- „Öl aus Biomasse für den Einsatz in der Praxis: Motivation, Möglichkeiten und Prozesse“ Michael Klein, UD Institut für Energietechnik.

Das neue Doktoranden Austauschprogramm zwischen Fraunhofer und der Universität Delaware

Während der Technologiekonferenz wurde ein neues Austauschprogramm für Doktoranden vorgestellt. Ausgewählte Studenten aus Deutschland erhalten die Möglichkeit, Forschungsvorhaben im Bereich Energie und Biotechnologie an der UD durchzuführen. Studenten der UD erhalten die Möglichkeit an Fraunhofer Instituten in Deutschland zu arbeiten. Unter den ersten Studenten aus Deutschland waren Carolin Hartwig, Elisabeth Bludau und Maria Stössel, die ersten Studenten aus Delaware waren Robert Kaspar, Erin Crowgey und Peter Worthington.

Herr Worthington, ein UD Doktorand der Fachrichtung Biomedizinische Technik, arbeitete am Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie (IZI) in Leipzig an der Entwicklung eines modernen Diagnostikverfahrens. Elisabeth Bludau vom Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM) in Braunschweig verbrachte ihren Forschungsaufenthalt in der Arbeitsgruppe von Babatunde Ogunnaike am Lehrstuhl für Systembiologie der Universität Delaware.



FRAUNHOFER USA CENTER FOR MOLECULAR BIOTECHNOLOGY EXPANDS RESEARCH & DEVELOPMENT

Fraunhofer – University of Delaware Technology Summit Lays the Foundation for Scientific Collaboration

In March 2013, academic scientists and engineers came together with CEOs and entrepreneurs at the inaugural Fraunhofer-Delaware “Solutions for Sustainability” Technology Summit to discuss energy and life sciences challenges in a rapidly-changing global environment. The event was held at the Clayton Hall Conference Center, University of Delaware, where the Delaware Governor Jack Markell and University of Delaware President Dr. Patrick Harker welcomed nearly 150 participants representing business, industry, academia and government agencies. The summit was organized and chaired by Prof. Dr. Vidadi Yusibov, Executive Director of the Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology, and Dr. Karl Steiner, Senior Associate Provost for Research and Development at the University of Delaware. Lee Davis (Senior Vice President of NRG) gave the keynote address for the Energy Track: “From Fossils to Photons: An Energy Company’s Transformation.” Douglas Muzyka (Senior Vice President and Chief Science and Technology Officer at DuPont) gave the keynote address for the Life Sciences Track: “Life Sciences: Addressing Global Challenges.”

The “Life Science Solutions” presentations included:

- Step Ahead Together: Creative Collaboration as an Approach to Building and Sustaining a Pharma R&D Pipeline, by John Cantello, GlaxoSmithKline.
- Opportunities and Challenges in the Development, Manufacturing and Downstream Processing of Modern Biopharmaceuticals, by Jürgen Drossard, Fraunhofer IME.
- From Bedside to Bench: TGN1412, by Zoe Waibler, Paul Ehrlich Institute.

The “Sustainable Energy Concepts” presentations included:

- Challenges and Solutions for a Renewable Energy Economy, by Christopher Hebling, Fraunhofer ISE.
- Clean Energy: Flash without Flame, by Yushan Yan, UD Department of Chemical and Biomolecular Engineering.
- Infrastructure-Ready Biomass-Derived Oils: Incentives, Options and Process Models, by Michael Klein, University of Delaware Energy Institute.

New Fraunhofer – University of Delaware Graduate Student Exchange Program

The Technology Summit also saw the launch of a new graduate student exchange program, designed to allow selected German and Delaware students to participate in research placements in energy and biotechnology, at the University of Delaware (UD) or working with Fraunhofer researchers in Germany.

The first Fraunhofer exchange cohort included German students Carolin Hartwig, Elisabeth Bludau and Maria Stössel, and University of Delaware students Robert Kaspar, Erin Crowgey and Peter Worthington.

Elisabeth Bludau, a doctoral student in pharmaceutical biotechnology at the Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine (hosted at the Technical University of Braunschweig), worked with the UD research group led by Babatunde Ogunnaike, William L. Friend Chaired Professor of Chemical and Biomolecular Engineering and Dean of the UD College of Engineering. Peter Worthington, a UD doctoral student in biomedical engineering, worked at the Fraunhofer Institute for Cell Therapy and Immunology in Leipzig, Germany, which uses magnetic particles and microfluidics to create devices that can quickly offer disease diagnosis without sample processing in a dedicated laboratory.



Fraunhofer Preis für die innovative Herstellung von Impfstoffen

Prof. Vidadi Yusibov, Direktor des Fraunhofer USA Center for Molecular Biotechnology (CMB) und Dr. Andre Sharon, Direktor des Fraunhofer USA Center for Manufacturing Innovation (CMI) und Professor für Maschinenbau an der Universität Boston erhielten den Joseph von Fraunhofer Preis in Anerkennung ihrer herausragenden Forschungsleistungen zur Lösung anwendungsnaher Probleme. Die beiden Forscher entwickelten mit ihren Arbeitsgruppen ein Verfahren zur im Vergleich mit herkömmlichen Methoden sichereren, kostengünstigeren und schnelleren Herstellung von Impfstoffen auf Proteinbasis. Das CMB und das CMI haben in einem gemeinsamen Projekt eine Pilotanlage entwickelt, um biopharmazeutische Produkte in einem automatisierten Verfahren unter cGMP (current good manufacturing practice) Bedingungen herzustellen. Die Anlage wurde bereits erfolgreich zur Herstellung von für den Einsatz in klinischen Studien bestimmten biopharmazeutischen Prüfsubstanzen eingesetzt.

Produktentwicklungen

Im Jahr 2013 wurden am Fraunhofer CMB die Forschungs- und Entwicklungsarbeiten zur Herstellung von Impfstoffkandidaten zur Vorbeugung und Bekämpfung von Milzbrand, Gelbfieber und Malaria fortgesetzt. Diese Projekte werden durch das US Verteidigungsministerium (DTRA), das brasilianische Gesundheitsministerium sowie die Malaria Vakzin Initiative gefördert.

Bei der US Behörde für Lebens- und Arzneimittelsicherheit (FDA) wurden Zulassungsanträge für einen rekombinanten Impfstoff gegen Milzbrand sowie einen Malariainpfstoff gestellt. Gegenwärtig werden klinische Studien mit beiden Impfstoffkandidaten durchgeführt.

Konferenz „Neue Zellen für neue Impfstoffe: von Proteinen zum Produkt“

Rund 100 internationale Wissenschaftler aus Universitäten, Industrie und Aufsichtsbehörden trafen sich in Wilmington, Delaware, um Fortschritte bei der Impfstoffentwicklung und -produktion zu diskutieren. Die dreitägige Konferenz wurde vom Fraunhofer CMB in Zusammenarbeit mit der Internationalen Allianz zur Standardisierung von Biopharmazeutika (IABS) organisiert.

Themen der Konferenz waren die Entwicklung neuer Zelllinien, Strategien zur Verbesserung der Immunogenität von Impfstoffen sowie der Einfluss neuer Test- und Analyseverfahren auf Zulassung und Produktentwicklung.

Der Eröffnungsvortrag wurde von Dr. Robin Robinson, Direktor der BARDA (Biomedical Advanced Research and Development Authority), gehalten.

Vaccine Manufacturing Innovators Awarded Fraunhofer Prize

Prof. Yusibov, Executive Director of the Fraunhofer USA Center for Molecular Biotechnology (CMB), and Dr. Andre Sharon, Executive Director of the Fraunhofer USA Center for Manufacturing Innovation (CMI) and Professor of Mechanical Engineering at Boston University, were jointly awarded the Joseph von Fraunhofer prize in recognition of outstanding scientific work by Fraunhofer scientists, providing solutions to real-life problems. The practical problem tackled by the CMB was the need to produce proteins more quickly, safely and economically than possible with traditional manufacturing methods. CMB and CMI collaborated to design and construct a first-of-its-kind automated biomanufacturing plant that is fully compliant with good manufacturing practices (GMP). The innovative production facility has been used successfully to produce bulk drug substances for FDA-approved human clinical trials.

Progress Toward Product Development

In 2013, the Fraunhofer CMB continued its research into the development of target proteins against anthrax, yellow fever and malaria. These projects are funded by the United States Defense Threat Reduction Agency (DTRA), the Brazilian Ministry of Health (BioManguinhos) and the Malaria Vaccine Initiative (MVI), respectively.

Investigational New Drug (IND) applications were filed with the US Food and Drugs Administration (FDA) for a recombinant protective antigen-based vaccine against anthrax and a transmission-blocking vaccine against malaria. Clinical trials are underway for both product candidates.

New Cells New Vaccines: From Protein to Product

Nearly 100 scientists representing business, industry, academia and government regulatory agencies from around the world, met in Wilmington, Delaware, to discuss advances in vaccine development and production technology during a three-day

conference organized by Fraunhofer CMB in cooperation with the International Alliance for Biological Standardization (IABS).

The conference included sessions covering recent developments in new cell substrates, strategies for enhancing the immunogenicity of vaccines, and the impact of new assays and analytical methods on regulatory requirements and product development.

The keynote address was presented by Dr. Robin Robinson, Deputy Assistant Secretary and Director of the Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA).

Contact / Ansprechpartner

Prof. Dr. Vidadi Yusibov
 Fraunhofer USA Center for Molecular Biotechnology
 Newark, Delaware
 Tel: +1 302 369 - 3034
vyusibov@fraunhofer-cmb.org

Figure 1 (p. 108): Fraunhofer CMB researchers working to develop next-generation anthrax vaccines.

Figure 2 (p. 109): Automated plant infiltration equipment at the Fraunhofer USA Center for Molecular Biotechnology.

Figure 3 (p. 110): Dr. Stefan Barth, Fraunhofer IME, and Dr. Mark Jones, Fraunhofer CMB at the New Cells New Vaccines meeting.



**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 67 Institute und selbstständige Forschungseinrichtungen. Rund 23 000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, überwiegend mit natur- oder ingenieurwissenschaftlicher Ausbildung, bearbeiten das jährliche Forschungsvolumen von 2,0 Milliarden €. Davon fallen 1,7 Milliarden € auf den Leistungsbereich Vertragsforschung. Über 70 % dieses Leistungsbereichs erwirtschaftet die Fraunhofer-Gesellschaft mit Aufträgen aus der Industrie und mit öffentlich finanzierten Forschungsprojekten. Knapp 30 % werden 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 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 Akzeptanz moderner Technik und sorgen für Aus- und Weiterbildung des dringend benötigten wissenschaftlich-technischen Nachwuchses.

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

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:

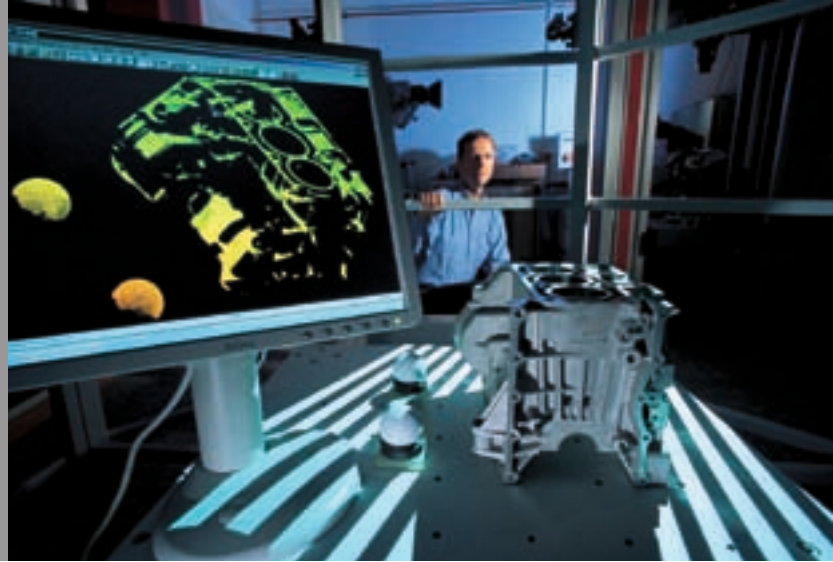
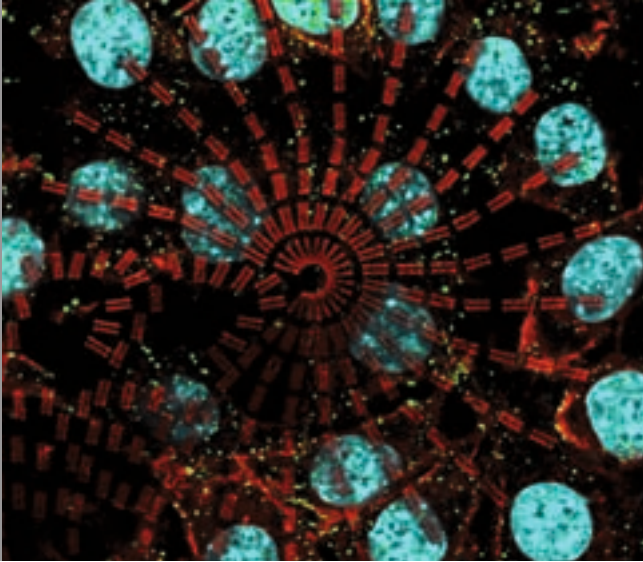
- Informations- und Kommunikationstechnologie
- Life Sciences
- Mikroelektronik
- Light and Surfaces
- Produktion
- Werkstoffe, Bauteile - MATERIALS
- Verteidigungs- und Sicherheitsforschung VVS

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.

At present, the Fraunhofer-Gesellschaft maintains 67 institutes and independent research units. The majority of the more than 23,000 staff are qualified scientists and engineers, who work with an annual research budget of 2.0 billion euros. Of this sum, more than 1.7 billion euros 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. Almost 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 until five or ten years from now. Affiliated international research centers and representative offices provide contact with the regions of greatest importance to present and future scientific progress and economic development.

With its clearly defined mission of application-oriented research, and its focus on key technologies of relevance to 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 acceptance of new technologies, and helping to train the urgently needed future generation of scientists and engineers.

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

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
- Microelectronics
- Light and Surfaces
- Production
- Materials and Components
- Defense and Security

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 sowie die Fraunhofer-Einrichtung Marine Biotechnologie. Jede einzelne Einrichtung zeichnet sich durch ihre spezifischen Kernkompetenzen in den Lebenswissenschaften aus. Jedes der beteiligten Fraunhofer-Institute betreibt Forschungs- und Entwicklungsarbeit auf höchstem Niveau. Mitglieder 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
- sowie die Fraunhofer-Einrichtung Marine Biotechnologie

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 werterhaltenden 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.

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 and the Fraunhofer Research Institution for Marine Biotechnology. Each stands out due to 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
- Fraunhofer Research Institution for Marine Biotechnology

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

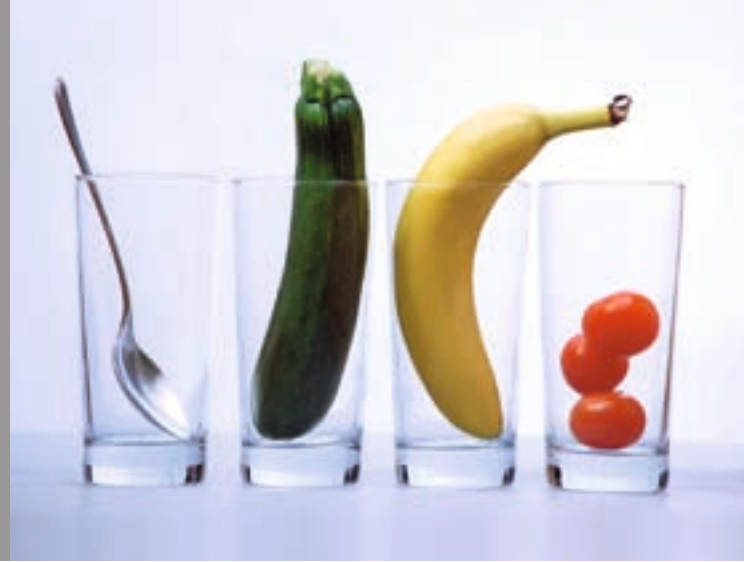
- **Medical Translational Research and Biomedical Technology:** The Challenge of Innovative Diagnostics and Personalized Therapy
- **Regenerative Medicine:** The Challenge of Controlled Self-Healing and Qualified Biobanking
- **Healthy Foods:** The Challenge of Disease Prevention and High Consumer Acceptance
- **The Potential of New Biotechnology:** The Challenge to Learn from Nature for Industrial Exploitation
- **Process, Chemical and Pesticide 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" is strongly reflected in the single institutes. This unites the employees of each institute and is the basis of their commitment and motivation.

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 Unternehmen der Lebensmittelindustrie befinden sich in einem harten Wettbewerb. In Zeiten umfassender globaler Warenströme ist die Gewährleistung der Sicherheit von Lebensmitteln eine große Herausforderung. Das Food Chain Management bietet einen umfassenden Ansatz für die Sicherstellung der Lebensmittelqualität und der Rückverfolgbarkeit. Es betrachtet die Kette der Lebensmittelherstellung von der Urproduktion über die Verarbeitung und den Handel bis 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 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 sowie kleine und mittlere Unternehmen (KMU) als auch für institutionelle Fördermittelgeber auf nationaler, europäischer und globaler Ebene.

Beispielprojekte der Fraunhofer-Allianz FCM

Lebensmittelanalytik

- Low-Cost-Gaschromatographie mittels Sensorarray für Lebensmittelschnelltests
- Entwicklung eines Nachweissystems für Wildhefen in der spontanen Weinvergärung

Lebensmitteltechnologie

- Sauerstoffzehrende Verpackungen
- Verfahren zur Desinfektion, Hygienisierung und Sterilisation

Logistik

- Wissensplattform zur Optimierung der Food Chain
- Kettenübergreifende Tracking- & Tracing-Dienste: Überwachung von Versorgungsketten durch Sensornetzwerke

Mikrosystemtechnik

- Sensorentwicklung für die Analysen- und Prozessmesstechnik: Gassensor, Chemosensor, Spektroskopie
- RFID-basierte Sensorik für die Steuerung der Supply Chain, Verfolgung bei Lagerung und Transport, RFID mit Mehrwertfunktion (Data on Tag)

Optische Analyseverfahren

- Hyperspektrale Bildanalyse (UV bis IR): Identifikation, Klassifizierung, Sortierung
- Optische Analyse von Lebensmitteln für die Reifebewertung

Biochiptechnologie und Lab-on-Chip

- Biohybride Systeme für Lebensmittelkontrolle und Überwachung: Markerlose quantitative Biosensorik, biochemische und chemische Systemintegration, Lab-on-Chip-Systeme
- Portable Analytik verschiedener Parameter nach kundenspezifischen Vorgaben

Dienstleistungen

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

www.fcm.fraunhofer.de

Agricultural supply dealers

Production

Food manufacturing and processing

Logistics in food chain management

Grocers and gastronomy

Consumer

THE FRAUNHOFER FOOD CHAIN MANAGEMENT ALLIANCE

Food enterprises compete in a tough market environment. Safeguarding a secure and sustainable supply of food is therefore becoming more challenging in the context of complex global trading. Food chain management provides an ideal tool to ensure food quality and traceability. It considers the food chain from primary production and trade to the consumer as an integral process.

Important aspects of Food Chain Management include:

- Food and feed safety
- Food quality
- The traceability of food from the producer to the retail store

The Fraunhofer Food Chain Management Alliance helps to introduce the latest scientific knowhow into new products and processes by commissioning collaborative research projects with industry. The new platform merges 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.

Examples of projects carried out by the Fraunhofer FCM Alliance

Food analysis

- Low-cost gas chromatography using sensor arrays for food screening tests
- Development of a detection system for wild yeasts during spontaneous wine fermentation

Food technology

- Food packaging with active functions
- Processes for disinfection, sterilization and improved hygiene

Logistics

- Knowledge platform for food chain optimization
- Tracking and tracing: Monitoring by sensor networks

Microsystem technology

- Sensors for analysis and process controlling: Gas sensors, chemosensor modules and spectroscopy
- RFID-based sensors to monitor storage and transport in the supply chain; RFID with additional functions (Data-on-Tag)

Optical analysis

- Hyperspectral image analysis (UV to IR): Identification, classification and sorting
- Optical analysis of food to assess maturity

Biochip technology and lab-on-chip

- Biohybrid systems for food control and monitoring: Markerless, quantitative biosensors; biochemical and chemical systems integration; lab-on-chip systems
- Portable analysis of diverse parameters: Customized biochemical sensors for selected proteins and microorganisms

Consulting services

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

FCM Alliance Spokesman / Sprecher Allianz FCM

Dr. Mark Bücking, Fraunhofer IME

Tel: +49 2972 302 - 304

mark.buecking@ime.fraunhofer.de

www.fcm.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

- Elektronenstrahl- und Plasmatechnik FEP
- Fertigungstechnik und Angewandte Materialforschung IFAM
- Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB
- Holzforschung WKI
- Molekularbiologie und Angewandte Oekologie IME
- Produktionstechnik und Automatisierung IPA
- Schicht- und Oberflächentechnik IST
- Silicatforschung ISC
- Werkstoff- und Strahltechnik IWS

www.photokatalyse.fraunhofer.de

FRAUNHOFER-FORSCHUNG IN ZUKUNFTSFELDERN

2013 führte das IME folgende Fraunhofer-geförderte Projekte zur Erweiterung der Grundlagen des FuE-Angebotes durch:

- Alternative zu Quantum Dots: Modifizierte lumineszierende Calciumphosphat-Nanopartikel für biomediz. Anwendungen
- BioParticles: Herstellung und Charakterisierung von biochemisch funktionalisierten Nanopartikeln
- BioSol: Nutzung der Biodiversität der Solanaceae; Kooperation Max Planck und Fraunhofer
- Food Chain Management
- LionTooth: Neue Inulin- und Kautschukqualitäten aus *Taraxacum kogsaghyz*
- LOEWE (Landes-Offensive zur Entwicklung Wissenschaftlich-ökonomischer Exzellenz)-Schwerpunkt „Insektenbiotechnologie“
- LOEWE-Schwerpunkt „Anwendungsorientierte Arzneimittelforschung“
- Namadi: Hocheffiziente Nanopartikel-basierte Malaria-Diagnostik
- PolyTempSenso: Kunststofffolien mit immanenten temperaturgesteuerten Sensoreigenschaften
- Profil Brasilien: Innovative Ansätze zur Qualitätssicherung und -verbesserung im Agrobereich in Brasilien
- Profil Chile: Erneuerbare Bioressourcen, Smarte Polymere, Aquakultur - Vakzine, Aquakultur - Biomarker
- 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



NETWORK IN SCIENCE AND INDUSTRY 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 to develop new material and coating concepts for higher-performance photocatalysts and their application on surfaces such as glass, plastics and metals.

The Fraunhofer IME supports industrial collaborators using products coated or treated with nanoparticles to demonstrate the efficiency of their products, to optimize surface properties e.g. to facilitate self-cleaning or to confirm that free particles do not pose an environmental risk.

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

- Electron and Plasma Technology FEP
- Interfacial Engineering and Biotechnology IGB
- Manufacturing Engineering and Applied Materials Research IFAM
- Manufacturing Engineering and Automation IPA
- Material and Beam Technology IWS
- Molecular Biology and Applied Ecology IME
- Silicate Research ISC
- Surface Engineering and Thin Films IST
- Wood Research WKI

www.photokatalyse.fraunhofer.de

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
- Cell-free biosynthesis: Basic module for cell free bioproduction "the industrial cell"
- Food Chain Management
- LionTooth: New qualities of inulin and natural rubber from *Taraxacum kogsaghyz*
- LOEWE Program Insect Biotechnology
- LOEWE Program Application-oriented pharmaceutical research
- Namadi: High-efficient nanoparticle-based malaria diagnostic
- PolyTempSenso: Plastic foils with immanent temperature-controlled sensor properties
- Profile Brazil: Innovative approaches for quality assurance and improvement in Brazilian agriculture
- Profile Chile: Renewable Bioresources, Smart Polymers, aquaculture – vaccines and biomarkers
- 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
- ZellPharm: Production of pharmaceutical proteins in animal cells – accelerated development and enhanced yield through an integrated system biotechnology approach

Figure 1: Calibration of the test stand for coatings.

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

- CREAM: Mechanistic Effect Models for Ecological Risk Assessment of Chemicals. Marie Curie Initial Training Network, 7th Framework Programme. Contract No. PITN-GA-2009-238148. www.cream-itn.eu
- FoodMICROSystems: Microsystems and Smart Miniaturized Systems for Food Quality and Safety Control. Contract No. FP7-ICT-2011-7-287634. www.foodmicrosystems.eu
- ITS-Nano: Intelligent Testing Strategy for Engineered Nanomaterials. Contract No. NMP4-SA-2012-290589. www.its-nano.eu/
- MARINA: Managing Risks of Nanoparticles. Contract No. NMP-2010-1.3-1-263215. www.marina-fp7.eu/
- Nanomaterialien ISPRAs: Scientific and technical support on nanomaterials: Nanomaterials processing to subsamples, quality control as well as storage, selection and distribution of subsamples. Contract No. CCR.IHCP.C437162.X0 and CCR.IHCP.C437607.X0
- Nano-Sun: Sustainable Nanotechnologies. Grant agreement no: 604305 www.env.dtu.dk/english/Research/EC/Project-SUN
- SmartCell: Rational Design of Plant Systems for Sustainable Generation of Value-Added Industrial Products. Contract No. 222716. www.smart-cell.org/

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. Mitarbeiter des IME-AE halten Vorlesungen in angewandter Oekologie und führen mit gaiac, dem Forschungsinstitut für Ökosystemanalyse und -bewertung e.V. (Aninstitut der RWTH Aachen) Mesokosmosstudien und andere ökotoxikologische Tests für die Zulassung von Pflanzenschutzmitteln durch.

LEHR- UND HOCHSCHULTÄTIGKEIT AUSSERHALB DER RWTH

Prof. Dr. Rainer Fischer hält an der University of Malaysia, KL, Vorlesungen und Kurse zur Molekularen Biotechnologie. **Prof. Dr. Gerd Geisslinger** leitet das Institut für klinische Pharmakologie der Universitätsklinik Frankfurt. **Prof. Dr. Michael J. Parnham** hat eine außerplanmäßige Professur in Pharmakologie und Toxikologie an der Goethe-Universität Frankfurt inne. **Prof. Dr. Dirk Prüfer** hat eine Professur für pflanzliche Biotechnologie an der WWU Münster inne. **Dr. Nicole Raven, Dr. Andreas Schiermeyer** und **Prof. Dr. Stefan Schillberg** halten an der Fachhochschule Aachen eine Vorlesung zur Pflanzenbiotechnologie. Prof. Schillberg ist Honorarprofessor an der Justus-Liebig-Universität Gießen. **Prof. Dr. Christoph Schäfers** hat eine außerplanmäßige Professur in Öko(system)toxikologie an der WWU Münster inne. **Prof. Dr. Christian Schlechtriem** ist Honorarprofessor für Ökotoxikologie an der Universität Siegen. **Prof. Dr. Andreas Vilcinskas** ist Professor für Angewandte Entomologie an der Justus-Liebig-Universität Gießen.



IME INTERNATIONAL ACTIVITIES

The Fraunhofer IME co-operates with many international research partners and remains in close contact with universities and other research organizations. The aim is to recognize trends and developments as they emerge, and to develop and implement novel research strategies and technologies.

EU Projects

- CREAM: Mechanistic Effect Models for Ecological Risk Assessment of Chemicals. Marie Curie Initial Training Network, 7th Framework Programme. Contract No. PITN-GA-2009-238148. www.cream-itn.eu
- FoodMICROSystems: Microsystems and Smart Miniaturized Systems for Food Quality and Safety Control. Contract No. FP7-ICT-2011-7-287634. www.foodmicrosystems.eu
- ITS-Nano: Intelligent Testing Strategy for Engineered Nanomaterials. Contract No. NMP4-SA-2012-290589. www.its-nano.eu
- MARINA: Managing Risks of Nanoparticles. Contract No. NMP-2010-1.3-1-263215. www.marina-fp7.eu
- Nanomaterials ISPRAs: Scientific and technical support on nanomaterials: Nanomaterials processing to subsamples, quality control as well as storage, selection and distribution of subsamples. Contract No. CCR.IHCP.C437162.X0 and CCR.IHCP.C437607.X0
- Nano-Sun: Sustainable Nanotechnologies. Grant agreement no: 604305 www.env.dtu.dk/english/Research/EC/Project-SUN
- SmartCell: Rational design of plant systems for sustainable generation of value-added industrial products. Contract No. 222716. www.smart-cell.org/

COOPERATION WITH INDUSTRY

In 2013, Fraunhofer IME co-operated with more than 100 national and international industrial clients and several

international industrial associations for whom confidential projects were carried out.

COOPERATION WITH RWTH UNIVERSITY AACHEN

Fraunhofer IME has close ties with RWTH University 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. The Fraunhofer IME offers Diploma, Bachelors, Masters and PhD courses in association with the RWTH University Aachen. The Fraunhofer IME-AE also gives lectures in applied ecology and collaborates with the RWTH research institute for ecosystem analysis and assessment (gaia), performing mesocosm and other ecotoxicological studies for industrial clients.

ADDITIONAL LECTURING ASSIGNMENTS

Prof. Dr. Rainer Fischer holds lectures and courses on molecular biotechnology at the University of Malaysia, KL.

Prof. Dr. Gerd Geisslinger is Director of the Institute for Clinical Pharmacology of the University Medical Center Frankfurt.

Prof. Dr. Michael J. Parnham holds a professorship for pharmacology and toxicology at the Goethe University Frankfurt.

Prof. Dr. Dirk Prüfer is Professor of Plant Biotechnology at the University of Münster.

Dr. Nicole Raven, Dr. Andreas Schiermeyer and Prof. Dr. Stefan Schillberg provide lectures on Plant Biotechnology at the Fachhochschule, Aachen; Prof. Schillberg also is Honorary Professor at the Justus-Liebig University of Gießen.

Prof. Dr. Christoph Schäfers holds a professorship for eco(system)toxicology at the WWU Münster.

Prof. Dr. Christian Schlechtriem is Honorary Professor for Ecotoxicology at the University of Siegen.

Prof. Dr. 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 Rüdell

Environmental Sciences Europe, Springer;

Herausgebergremium: Dr. Kerstin Hund-Rinke

Frontiers in Plant Biotechnology, Frontiers Media S.A.;

Associate Editor: Prof. Dr. Dirk Prüfer

Handbuch der Bodenuntersuchung, Wiley-VCH;

Beirat: Dr. Dieter Hennecke

Inflammation Research, Springer; Managing Editor:

Prof. Dr. Michael J. Parnham

Journal of Applied Ichthyology, Wiley-Blackwell;

Editorial Board: Prof. 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

Gremientätigkeit / Committees

Anti-Doping-Beauftragter des Landessportbundes

Hessen; Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger

Auswahlkommission der Studienstiftung des Deutschen

Volkes; Mitglied: Prof. Dr. Christian Schlechtriem

BioÖkonomieRat, AG Biotechnologie;

Mitglied: Prof. Dr. Rainer Fischer

BMELV, Wissenschaftlicher Beirat für Düngungsfragen;

Mitglied: Dr. Kerstin Hund-Rinke

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

Mitglied: Dr. Michael Klein

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

Mitglied: Prof. Dr. Christian Schlechtriem

**BVL, Sachverständigenausschuss für die Zulassung von
Pflanzenschutzmitteln;**

Mitglied: Prof. Dr. Christoph Schäfers

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

DFG, Steering Group Systembiologie;

Mitglied: Prof. Dr. Rainer Fischer

DFG, Fachkollegium, Medizin

Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger

DFG, Senatskommission für klinische Forschung

Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger

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

DIN NA 062 Normenausschuss Materialprüfung,
- NA 062-02-93-AA Photokatalyse, AK2 Luftreinhaltung;
Mitglied: Dr. Michael Hüben

DIN NA 119 Normenausschuss Wasserwesen (NAW),
- NA 119-01-01-05 UA Eluierungsverfahren;
Mitglied: Dr. Dieter Hennecke
- NA 119-01-02-02-01 AK Bioverfügbarkeit;
Mitglied: Dr. Kerstin Derz
- 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 Weinfurtnern
- NA 119-01-02-06 UA Bodenschutz, Entsorgung,
Altlastensanierung, UA 2 Entsorgung;
Mitglied: Karlheinz Weinfurtnern

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

Düngemittelbeirat;
Stellvertretende Vorsitzende: Dr. Kerstin Hund-Rinke

EFSA, Scientific Panel on Plant Protection Products and their Residues; Member: Dr. Michael Klein
- Working Group for developing an EFSA Guidance Document for evaluating lab and field dissipation studies; Member: Dr. Michael Klein
- Working Group on non-target terrestrial plants; 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, HORIZON 2020 FET "Future and Emerging technologies" Advisory Group; Member: Prof. Dr. Rainer Fischer

FBU, Fachbeirat für Bodenuntersuchungen;
Mitglied: Dr. Dieter Hennecke

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

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

FPI e.V., Food-Processing Initiative;
Vorstandsvorsitzender: Dr. Mark Bücking

GDCh, Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie;
- Arbeitskreis Bodenchemie und Bodenökologie;
Leitung: Dr. Dieter Hennecke
- Arbeitskreis Chemikalienbewertung;
Mitglied: Dr. Martin Müller
- Arbeitsgruppe Persistenz und Abbaubarkeit im Arbeitskreis Chemikalienbewertung;
Mitglieder: Dr. Dieter Hennecke, Dr. Markus Simon
- Arbeitskreis Umweltmonitoring;
Leitung: Dr. Heinz Rüdell

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

ILSI-HESI – Animal Alternatives in Environmental Risk Assessment Technical Committee;

Member: Dr. Martina Fenske

International Association of Inflammation Societies (IAIS); Ex-officio Member: Prof. Dr. Michael J. Parnham

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);

Titular Member: Dr. Heinz Rüdell

KGITC, 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: Prof. Dr. Christoph Schäfers

Lebensmittelwirtschaft;

Wissenschaftlicher Beirat: Dr. Mark Bücking

NORMAN (Network of reference laboratories for monitoring of environmental substances),

- Work group on Prioritization of Emerging Substances;

Member: Dr. Heinz Rüdell

- Work group on Engineered Nanoparticles in the Environment; Member: Dr. Thorsten Klawonn

OECD Expert Group on Fish Bioaccumulation;

Invited participant: Prof. Dr. Christian Schlechtriem

OECD Fish Drafting Group;

Members: Prof. Dr. Christoph Schäfers, Matthias Teigeler

OECD Working Party on Manufactured Nanomaterials (WPMN) – SG4 Drafting Group for Guidance on Sample Preparation and Dosimetry (DG-GSPD);

Member: Dr. Kerstin Hund-Rinke

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

SETAC Global Advisory Group on Bioaccumulation Science; Members: Prof. Dr. Christoph Schäfers,

Prof. Dr. Christian Schlechtriem

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

Stiftungsrat der Dr. Robert Pflieger Stiftung

Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger

Stiftungsrat der Freundlich-Stiftung

Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger

UBA, Arbeitskreis Fortentwicklung von Prüfmethode im Rahmen des Stoffrechts, AK Ökotoxikologie, Akkumulation und Abbau in der Umwelt;

Mitglied: Prof. 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 /
MESSEBETEILIGUNG
ORGANIZATION OF SCIENTIFIC MEETINGS AND
COURSES / PARTICIPATION IN FAIRS**

WASSERLEBEN 2013, Interaktive Ausstellung, Messe Berlin,
24.-26.04.2013, Vorstellung der Umweltprobenbank des
Bundes auf dem Stand des Umweltbundesamtes

**Fortbildungsveranstaltung „Grundlagen der
Ökotoxikologie“ im Rahmen der Fachtoxikologie-
Ausbildung der DGPT**, Fraunhofer IME Schmallenberg,
17.-21.06.2013, in Kooperation mit der MESOCOSM GmbH,
Forschungszentrum Neu-Ulrichstein

**Environmental Risk Assessment of Veterinary Medicinal
Products – Workshop**, Maritim Grand Hotel, Hannover,
Fraunhofer ITEM in cooperation with Fraunhofer IME and
German Federal Environment Agency (UBA), 22.-24.10.2013

**POLEKO International Trade Fair of Environmental
Protection**, Posen, Poland, 07.-10.10.2013, Fraunhofer IME at
the booth of the German Federal Ministry of Education and
Research (BMBF)

VERÖFFENTLICHUNGEN UND PRÄSENTATIONEN

VERÖFFENTLICHUNGEN / PUBLICATIONS

MOLEKULARBIOLOGIE / MOLECULAR BIOLOGY

A - C

Altincicek, B., Elashry, A., Guz, N., Grundler, F., Vilcinskas, A., Dehne, H.-W.:

Next generation sequencing based transcriptome analysis of septic-injury responsive genes in the beetle *Tribolium castaneum*. PLoS One 8 (2013) No. 1: e52004 (DOI:10.1371/journal.pone.0052004)

Apel, M., Uebe, S., Bowes, J., Giardina, E., Korendowych, E., Juneblad, K., Pasutto, F., Ekici, A. B., McManus, R., Ho, P., Bruce, I. N., Ryan, A. W., Behrens, F., Böhm, B., Traupe, H., Lohmann, J., Gieger, C., Wichmann, H. E., Padyukov, L., Fitzgerald, O., Alenius, G. M., McHugh, N. J., Novelli, G., Burkhardt, H., Barton, A., Reis, A., Hüffmeier, U.:

Variants in RUNX3 contribute to susceptibility to psoriatic arthritis, exhibiting further common ground with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 65 (2013) No. 5: 1224-31 (DOI: 10.1002/art.37885)

Amoury, M., Blume, T., Brehm, H., Niesen, J., Tenhaef, N., Barth, S., Gattenlöhner, S., Helfrich, W., Fitting, J., Nachreiner, T., Pardo, A.:

SNAP-tag based agents for preclinical *in vitro* imaging in malignant diseases. Curr. Pharm. Des. 19 (2013) No. 30: 5429-5436 (DOI: 10.2174/13816128113199990405)

Arcalis, E., Stadlmann, J., Rademacher, T., Marcel, S., Sack, M., Altmann, F., Stoger, E.:

Plant species and organ influence the structure and subcellular localization of recombinant glycoproteins. Plant Mol. Biol. 83 (2013) No. 1-2: 105-107 (DOI: 10.1007/s11103-013-0049-9) Epub 2013 Apr 4

Arens, J., Engels, B., Klopries, S., Jennewein, S., Ottmann, C., Schulz, F.:

Exploration of biosynthetic access to the shared precursor of the fusicoccane diterpenoid family. Chem. Comm. 49 (2013): 4337-4339 (DOI: 10.1039/C2CC37154E) Epub 2013 Jan 7

Barth, S.:

The SNAP-tag technology - A versatile tool with many applications. Curr. Pharm. Des. 19 (2013) No. 30: 5404-5405 (DOI: 10.2174/1381612811319300009)

Behrens, F., Tony, H. P., Alten, R., Kleinert, S., Scharbatke, E. C., Köhm, M., Gnann, H., Tams, J., Greger, G., Burkhardt, H.:

Development and validation of a new disease activity score in 28 joints-based treatment response criterion for rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res. (Hoboken) 65 (2013) Nr. 10: 1608-1616 (DOI: 10.1002/art.22037) Epub 2013 Sep 24

Behrens, F., Köhm, M.:

Personalized medicine in cytokine-targeted therapy. Z. Rheumatol. 72 (2013) No.1: 41-48 (DOI: 10.1007/s00393-011-0886-3)

Behrens, F., Finkenwirth, C., Pavelka, K., Štolfa, J., Šipek-Dolnicar, A., Thaçi, D., Burkhardt, H.:

Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study. Arthritis Care Res. (Hoboken) 65 (2013) No. 3: 464-470 (DOI: 10.1002/acr.21848.)

Berisha, A., Mukherjee, K., Vilcinskas, A., Spengler, B., Römpf, A.:

High-resolution mass spectrometry driven discovery of peptidic danger signals in insect immunity. PLoS One 8 (2013) No. 11: e80406 (DOI: 10.1371/journal.pone.0080406)

PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS

Blazic, M., Kovacevic, G., Prodanovic, O., Ostafe, R., Gavrovic-Jankulovic, M., Fischer, R., Prodanovic, R.:

Yeast surface display for the expression, purification and characterization of wild-type and B11 mutant glucose oxidase. Protein Expression and Purification 89 (2013) No. 2: 175-180 (DOI: 10.1016/j.pep.2013.03.014) Epub 2013 Apr 3

Brandt, A., Vilcinskas, A.:

Drosophila as a model for aging research.

Advances in Biochemical Engineering and Biotechnology 135 (2013): 63-77

Buyel, J., Cramer S., Woo, J., Fischer, R.:

The use of quantitative structure-activity relationship models to develop optimized processes for the removal of tobacco host cell proteins during biopharmaceutical production. J. Chromatography A 1322 (2013): 18-28 (DOI: 10.1016/j.chroma.2013.10.076)

Buyel, J. F., Kaefer, T., Buyel, J. J., Fischer, R.:

Predictive models for the accumulation of a fluorescent marker protein in tobacco leaves according to the promoter/5' UTR combination. Biotechnol. Bioeng. 110 (2013) No. 2: 471-482 (DOI: 10.1002/bit.24715) Epub 2012 Sep 18

Buyel, J. F., Fischer, R.:

Processing heterogeneous biomass: Overcoming the hurdles in model building. Bioengineered 4 (2013) No. 1: 21-24 (DOI: 10.4161/bioe.21671) Epub 2012 Aug 16

Buyel, J. F., Fischer, R.:

Flocculation increases the efficacy of depth filtration during the downstream processing of recombinant pharmaceutical proteins produced in tobacco. Plant Biotechnology Journal 12 (2014) No. 2: 240-252 (DOI: 10.1111/pbi.12132) Epub 2013 Oct 29

Company, N., Nadal, A., La Paz, J. L., Martínez, S., Rasche, S., Schillberg, S., Montesinos, E., Pla, M.:

The production of recombinant cationic α -helical antimicrobial peptides in plant cells induces the formation of protein bodies derived from the endoplasmic reticulum. Plant Biotechnology Journal 12 (2014) No. 1: 81-92 (DOI: 10.1111/pbi.12119) Epub 2013 Sep 17

D - F

Daschner de Tercero, M., Martinez, I. G., Herrmann, M., Bruns, M., Kübel, C., Jennewein, S., Fehrenbacher, U., Barner, L., Türk, M.:

Synthesis of In Situ Functionalized Iron Oxide Nanoparticles Presenting Alkyne Groups via a Continuous Process using Near-critical and Supercritical Water. J. Supercritical Fluids 82 (2013): 83-95 (DOI: 10.1016/j.supflu.2013.06.006)

Dashevskaya, S., Horn, R., Chudobova, I., Schillberg, S., Rivera Vélez, S. M., Capell, T., Christou, P.:

Abscisic acid and the herbicide safener cyprosulfamide cooperatively enhance abiotic stress tolerance in rice. Mol. Breeding 32 (2013): 463-484 (DOI: 10.1007/s11032-013-9884-2) Epub 2013 June 13

de Bruin, N. M., van Drimmelen, M., Kops, M., van Elk, J., Middelveld-van de Wetering, M., Schwienbacher, I.:

Effects of risperidone, clozapine and the 5-HT₆ antagonist GSK-742457 on PCP-induced deficits in reversal learning in the two-lever operant task in male Sprague Dawley rats. Behav. Brain Res. 244 (2013): 15-28 (DOI: 10.1016/j.bbr.2013.01.035)

de Bruin, N. M., McCreary, A. C., van Loevezijn, A., de Vries, T. J., Venhorst, J., van Drimmelen, M., Kruse, C. G.:

A novel highly selective 5-HT₆ receptor antagonist attenuates ethanol and nicotine seeking but does not affect inhibitory response control in Wistar rats. Behav. Brain Res. 236 (2013) No. 1: 157-165 (DOI: 10.1016/j.bbr.2012.08.048) Epub 2012 Sep 04

Díaz, C., Molina, A. M., Nähring, J., Fischer, R.:

Characterization and dynamic behavior of wild yeast during spontaneous wine fermentation in steel tanks and amphorae. BioMed Research International 2013 (2013): Article ID 50465, 13 pages (DOI: 10.1155/2013/540465)

Doehring, A., Oertel, B. G., Sittl, R., Lötsch, J.:

Chronic opioid use is associated with increased DNA methylation correlating with increased clinical pain. Pain 154 (2013) No. 1: 15-23 (DOI: 10.1016/j.pain.2012.06.011.)

Druzinec, D., Salzig, D., Brix, A., Kraume, M., Vilcinskas, A., Kollwe, C., Czermak, P.:

Optimization of insect cell based protein production processes – online monitoring, expression systems, scale up. Advances in Biochemical Engineering and Biotechnology 136 (2013): 65-100 (DOI: 10.1007/10_2013_205)

Dubovskiy, I. M., Whitten, M., Kryukov, V. Y., Yaroslavtseva, O. N., Grizanova, E. V., Greig, C., Mukherjee, K., Vilcinskas, A., Mitkovets, P., Glupov, V., Butt, T.:

More than a color change: Insect melanism, disease resistance and fecundity. Proceedings of the Royal Society B 280 (2013) No. 1763: 20130584 (DOI: 10.1098/rspb.2013.0584)

Dubovskiy, I. M., Whitten, M., Yaroslavtseva, O., Greig, C., Kryukov, V. Y., Grizanova, E. V., Mukherjee, K., Vilcinskas, A., Glupov, V., Butt, T.:

Can insects develop resistance to insect pathogenic fungi? PLoS One 8 (2013) Nr. 4: e60248 (DOI: 10.1371/journal.pone.0060248)

Feller, T., Thom, P., Koch, N., Spiegel, H., Addai-Mensah, O., Fischer, R., Reimann, A., Pradel, G., Fendel, R., Schillberg, S., Scheuermayer, M., Schinkel, H.:

Plant-based production of recombinant plasmodium surface protein Pf38 and evaluation of its potential

as a vaccine candidate. PLOS Nov. 21, 2013 (DOI: 10.1371/journal.pone.0079920)

Ferreiros, N., Labocha, S., Walter, C., Lötsch, J., Geisslinger, G.: **Simultaneous and sensitive LC-MS/MS determination of tetrahydrocannabinol and metabolites in human plasma.** Analytical and bioanalytical chemistry 405 (2013) No. 4: 1399-406. (DOI: 10.1007/s00216-012-6501-x.) Epub 2012 Oct 28

Fischer, R., Ostafe, R., Twyman, R. M.:

Cellulases from insects. Adv. Biochem. Eng. Biotechnol. 136 (2013): 51-64 (DOI: 10.1007/10_2013_206)

Fischer, R., Schillberg, S., Buyel, J. F., Twyman, R.:

Commercial aspects of pharmaceutical protein production in plants. Curr Pharm Des 19 (2013) No. 31: 5471-5477 (DOI: 10.2174/13816128113193100002)

Freyenhagen, R., Geisslinger, G., Schug, S. A.:

Opioids for chronic non-cancer pain. BMJ 346 (2013): f2937 (DOI: 10.1136/bmj.f2937) Epub 2013 May 29

Fricke, J., Hillebrand, A., Twyman, R., Prüfer, D., Schulze Gronover, C.:

Abscisic acid-dependent regulation of small rubber particle protein gene expression in *taraxacum brevicorniculatum* is mediated by TbbZIP1. Plant Cell Physiol. 54 (2013) No. 4: 448-464 (DOI: 10.1093/pcp/pcs182) Epub 2013 Jan 9

G - I

Garvey, M., Klose, H., Fischer, R., Lambertz, C., Commandeur, U.:

Cellulases for biomass degradation: Comparing recombinant cellulase expression platforms. Trend in Biotechnology 31 (2013) No. 10: 581-593 (DOI: 10.1016/j.tibtech.2013.06.006)

Gasch, T., Schott, M., Wehrenfennig, C., Düring, R.-A., Vilcinskas, A.:

Multifunctional weaponry: the chemical defense of earwigs. *Journal of Insect Physiology* 59 (2013) No. 12: 1186-1193 (DOI: 10.1016/j.jinphys.2013.09.006)

Gilles, J. R., Schetelig, M. F., Scolari, F., Marec, F., Capurro, M., Franz, G., Bourtzis, K.:

Towards mosquito sterile insect technique programmes: Exploring genetic, molecular, mechanical and behavioural methods of sex separation in mosquitoes. *Acta Tropica* (2013); pii: S001-706X(13)00220-9 (DOI: 10.1016/j.actatropica.2013.08.015)

Gökçen, A., Vilcinskas, A., Wiesner, J.:

Methods to identify enzymes that degrade the main extracellular polysaccharide component of *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Virulence* 4 (2013) No. 3: 260-270 (DOI: 10.4161/viru.23560) Epub 2013 Jan 28

Grünwald, S., Stellzig, J., Adam, I. V., Weber, K., Binger, S., Boll, M., Knorr, E., Twyman, R. M., Vilcinskas, A., Wenzel, U.:

Longevity in the red flour beetle *Tribolium castaneum* is enhanced by broccoli and depends on nrf-2, jnk-1 and foxo-1 homologous genes. *Genes and Nutrition* 8 (2013) No. 5: 439-448 (DOI: 10.1007/s12263-012-0330-6.) Epub 2013 Jan 16

Häkkinen, S. T., Raven, N., Henquet, M., Laukkanen, M. L., Anderlei, T., Pitkänen, J. P., Twyman, R. M., Bosch, D., Oksman-Caldentey, K. M., Schillberg, S., Ritala, A.:

Molecular farming in tobacco hairy roots by triggering the secretion of a pharmaceutical antibody. *Biotechnol. Bioeng.* 111 (2014) No. 2: 336-346 (DOI: 10.1002/bit.25113) Epub 2013 Sep 24

Hanke, T., Rorsch, F., Thieme, T., Ferreiros, N., Schneider, G., Geisslinger, G., Proschak, E., Grösch, S., Schubert-Zsilavecz, M.:

Synthesis and pharmacological characterization of benzenesulfonamides as dual species inhibitors of human and murine mPGES-1. *Bioorg. Med. Chem.* 21 (2013) No. 24: 7874-7883

Hanson, J., Ferreiros, N., Pirotte, B., Geisslinger, G., Offermanns, S.:

Heterologously expressed formyl peptide receptor 2 (FPR2/ALX) does not respond to lipoxin A₄. *Biochemical Pharmacology* 85 (2013) No. 12: 1795-1802 (DOI: 10.1016/j.bcp.2013.04.019.) Epub 2013 May 01

Heimann, D., Lötsch, J., Hummel, T., Doehring, A., Oertel, B. G.:

Linkage between increased nociception and olfaction via a *SCN9A* haplotype. *PloS one.* 8 (2013) No. 7: Epub 2013 Jul 23

Heinig, U., Scholz, S., Jennewein, S.:

Getting to the bottom of Taxol biosynthesis by fungi. *Fungal Diversity* 60 (2013): 161-170 (DOI: 10.1007/s13225-013-0228-7) Epub 2013 Apr 09

Hokanson, K. E., Dawson, W. O., Handler, A. M., Schetelig, M. F., St. Leger, R. J.:

Not all GMOs are crop plants: non-plant GMO applications in agriculture. *Transgenic Research* (2013) Nov. 17 (DOI: 10.1007/s11248-013-9769-5)

Holland, T., Blessing, D., Hellwig, S., Sack, M.:

The in-line measurement of plant cell biomass using radio frequency impedance spectroscopy as a component of process analytical technology. *Biotechnol. J.* 8 (2013) No. 10: 1231-1240 (DOI: 10.1002/biot.201300125) Epub 2013 Aug 23

Horn, R., Chudobova, I., Hänsel, U., Herwartz, D., Koskull-Döring, P., Schillberg, S.:
Simultaneous treatment with tebuconazole and abscisic acid induces drought and salinity stress tolerance in *Arabidopsis thaliana* by maintaining key plastid protein levels. J. Proteome Res. 12 (2013) No. 3: 1266-1281
 (DOI: 10.1021/pr300931u) Epub 2013 Feb 05

Hristodorov, D., Mladenov, R., Pardo, A., Pham, A. T., Huhn, M., Fischer, R., Thepen, T., Barth, S.:
Microtubule-associated protein tau facilitates the targeted killing of proliferating cancer cells *in vitro* and in a xenograft mouse tumour model *in vivo*. Br. J. Cancer 109 (2013) No. 6: 1570-1578
 (DOI: 10.1038/bjc.2013.457) Epub 2013 Aug 13

Hristodorov, D., Fischer, R., Jörissen, H., Müller-Tiemann, B., Apeler, H., Linden, L.:
Generation and comparative characterization of glycosylated and aglycosylated human IgG1 antibodies. Mol. Biotechnol. 53 (2013) No. 3: 326 - 335
 (DOI: 10.1007/s12033-012-9531-x.)

Hristodorov, D., Fischer, R., Linden, L.:
With or without sugar? (A)glycosylation of therapeutic antibodies. Mol. Biotechnol. 54 (2013) No. 3: 1056-1068
 (DOI: 10.1007/s12033-012-9612-x.)

Hristodorov, D., Nordlohne, J., Mladenov, R., Huhn, M., Fischer, R., Thepen, T., Barth, S.:
Human microtubule-associated protein tau mediates targeted killing of CD30 +lymphoma cells *in vitro* and inhibits tumour growth *in vivo*. Br. J. Haematol. 164 (2013) No. 2: 251-257 (DOI: 10.1111/bjh.12626) Epub 2013 Okt 25

Hussain, A. F., Krüger, H. R., Kampmeier, F., Weissbach, T., Licha, K., Kratz, F., Haag, R., Calderón, M., Barth, S.:
Targeted delivery of dendritic polyglycerol-doxorubicin conjugates by scFv-SNAP fusion protein suppresses

EGFR(+) cancer cell growth. Biomacromolecules 14 (2013) No. 8: 2510-2520
 (DOI: 10.1021/bm400410e) Epub 2013 Jun 19

Hussain, A. F., Tur, M. K., Barth, S.:
An aptamer-siRNA chimera silences the eukaryotic elongation factor 2 gene and induces apoptosis in cancers expressing av beta 3 integrin. Nucleic and Therapeutics 23 (2013) No. 3: 203-212

Hussain, A. F., Amoury, M., Barth, S.:
SNAP-tag technology: A powerful tool for site specific conjugation of therapeutic and imaging agents. Curr. Pharm. Des. 19 (2013) No. 30: 5437-5442
 (DOI: 12.2174/13816112811319300014)

J - L

Jekat, S. B., Ernst, A. M., von Bohl, A., Zielonka, S., Twyman, R. M., Noll, G. A., Prüfer, D.:
P-proteins in *Arabidopsis* are heteromeric structures involved in rapid sieve tube sealing. Frontiers Plant Science 4 (2013): 225 ff (DOI: 10.3389/fpls.2013.00225)

Kahnt, A. S., Rörsch, F., Diehl, O., Hofmann, B., Lehmann, C., Steinbrink, S. D., Angioni, C., Geisslinger, G., Grösch, S., Steinhilber, D., Maier, T. J.:

Cysteinyl leukotriene-receptor-1 antagonists interfere with PGE2 synthesis by inhibiting mPGES-1 activity. Biochem. Pharmacol. 86 (2013) No. 2: 286-296
 (DOI: 10.1016/j.bcp.2013.05.005.) Epub 2013 Mai 14

Kallenborn-Gerhardt, W., Schröder, K., Geisslinger, G., Schmidtko, A.:

NOXious signaling in pain processing. Pharmacology & Therapeutics 137 (2013) No. 3: 309-317
 (DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.11.001.) Epub 2012 Nov 9

Klößner, W., Gacem, R., Anderlei, T., Raven, N., Schillberg, S., Lattermann, C., Büchs, J.:

Correlation between mass transfer coefficient $k_L a$ and relevant operating parameters in cylindrical disposable shaken bioreactors on a bench-to-pilot scale. *J. Biol. Eng.* 28 (2013) No. 7: 1-14 (DOI: 10.1186/1754-1611-7-28)

Klose, H., Günl, M., Usadel, B., Fischer, R., Commandeur, U.:

Ethanol inducible expression of a mesophilic cellulase avoids adverse effects on plant development. *Biotechnology for Biofuels* 6 (2013) 53 (DOI: 10.1186/1754-6834-6-53)

Knorr, E., Bingsohn, L., Kanost, M., Vilcinskas, A.:

***Tribolium castaneum* as a model for high-throughput RNAi screening.** *Adv. in Biochem. Eng. Biotechnol.* 136 (2013): 163-178 (DOI: 10.1007/10_2013_208.)

Kolberg, K., Püttmann, C., Pardo, A., Fitting, J., Barth, S.:

SNAP-tag technology: A general introduction. *Curr. Pharm. Des.* 19 (2013) No. 30: 5406-5413 (DOI: 10.2174/138161128113199990514)

Kollewe, C., Vilcinskas, A.:

Production of recombinant proteins in insect cells. *Am. J. Biochem. Biotechnol.* 9 (2013) No. 3: 255-271 (DOI: 10.3844/ajbbsp.2013.255.271)

Kovačević, G., Blažić, M., Draganić, B., Ostafe, R., Gavrović-Jankulović, M., Fischer, R., Prodanović, R.:

Cloning, heterologous expression, purification and characterization of M12 mutant of *Aspergillus niger* Glucose Oxidase in Yeast *Pichia pastoris* KM71H.

Mol. Biotechnol. 2013: Oct. 12 (DOI: 10.1007/s12033-013-9709-x) Epub ahead of print

Kynast, K. L., Russe, O., Geisslinger, G., Niederberger, E.:

Novel findings in pain processing pathways: implications for miRNAs as future therapeutic targets. *Expert review of neurotherapeutics* 13 (2013) No. 5: 515-525 (DOI: 10.1586/ern.113.34.)

Kynast, K. L., Russe, O. Q., Moser, C. V., Geisslinger, G., Niederberger, E.:

Modulation of central nervous system-specific microRNA-124a alters the inflammatory response in the formalin test in mice. *Pain* 154 (2013) No. 3: 368-376 (DOI: 10.1016/j.pain.2012.11.010.) Epub 2012 Nov 24

Lötsch, J., Döhning, A., Mogil, J. S., Arndt, T., Geisslinger, G., Ultsch, A.:

Functional genomics of pain in analgesic drug development and therapy. *Pharmacol. Ther.* 139 (2013) Nr. 1: 60-70 (DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.04.004.) Epub 2013 Apr 06

Lötsch, J., Schneider, G., Reker, D., Parnham, M. J., Schneider, P., Geisslinger, G., Döhning, A.:

Common non-epigenetic drugs as epigenetic modulators. *Trends Mol. Med.* 19 (2013) No. 12: 742-753 (DOI: 10.1016/j.molmed.2013.08.006.) Epub 2013 Sep 18

Lötsch, J., Starke, C., Darimont, J., Zimmermann, M., Bräutigam, L., Geisslinger, G., Ultsch, A., Ortel, B. G.:

Non-invasive combined surrogates of remifentanyl blood concentrations with relevance to analgesia. Naunyn. *Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 386 (2013) No. 10: 865-873 (DOI: 10.1007/s00210-013-0889-5.) Epub 2013 Jun 18

Lötsch, J., Walter, C., Parnham, M. J., Ortel, B. G., Geisslinger, G.:

Pharmacokinetics of non-intravenous formulations of fentanyl. *Clin. Pharmacokinet.* 52 (2013) No. 1: 23-36 (DOI: 10.1007/s40262-012-0016-7.)

Lu, R., Lukowski, R., Sausbier, M., Zhang, D. D., Sisignano, M., Schuh, C.-D., Kuner, R., Ruth, P., Geisslinger, G., Schmidtke, A.:

BK channels expressed in sensory neurons modulate inflammatory pain in mice. *Pain* 155 (2014) No. 3: 556-565 (DOI: 10.1016/j.pain.2013.12.005) Epub 2013 Dez 12

M - O

Mease, P. J., Gladman, D. D., Papp, K. A., Khraishi, M. M., Thaçi, D., Behrens, F., Northington, R., Fuiman, J., Bananis, E., Boggs, R., Alvarez, D.:

Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J. Am. Acad. Dermatol.* 69 (2013) No. 5: 729-735 (DOI: 10.1016/j.jaad.2013.07.023.) Epub 2013 Aug 24

Masani, M. Y. A., Noll, G., Ghulam, K. A. P., Ravigadevi, S., Prüfer, D.:

Regeneration of viable oil palm plants from protoplasts by optimizing media components, growth regulators and cultivation procedures. *Plant Science* 210 (2013): 118-127

Meyer Dos Santos, S., Zorn, A., Guttenberg, Z., Picard-Willems, B., Kläffling, C., Nelson, K., Klinkhardt, U., Harder, S.:

A novel μ -fluidic whole blood coagulation assay based on Rayleigh surface-acoustic waves as a point-of-care method to detect anticoagulants. *Biomicrofluidics* 7 (2013): 056502 (DOI: 10.1063/1.4824043)

Munt, O., Prüfer, D., Schulze Gronover, C. S.:

A novel C-S lyase from the latex-producing plant *Taraxacum brevicorniculatum* displays alanine aminotransferase and L-cystine lyase activity. *J. Plant. Physiol.* 170 (2013) No. 1: 33-40 (DOI: 10.1016/j.jplph.2012.08.018.) Epub 2012 Oct 13

Mukherjee, K., Rayu, R., Fischer, R., Vilcinskas, A.:

***Galleria mellonella* as a model host to study gut microbe homeostasis and brain infection by the human pathogen *Listeria monocytogenes*.** *Advances in Biochemical Engineering and Biotechnology* 135 (2013): 27-39 (DOI: 10.1007/10_2013_203)

Mukherjee, K., Hain, T., Fischer, R., Chakraborty, T., Vilcinskas, A.:

Brain infection and activation of neuronal repair mechanisms by the human pathogen *Listeria monocytogenes* in the lepidopteran model host *Galleria mellonella*. *Virulence* 15 (2013) No. 4: 324-332 (DOI: 10.4161/viru.23629.) Epub 2013 Jan 24

Ngwa, C. J., Glöckner, V., Ramadan Abdelmohsen, U., Scheuermeyer, M., Fischer, R., Hentschel, U., Pradel, G.:

16S rRNA gene-based identification of *Elizabethkingia meningoseptica* (Flavobacteriales: Flavobacteriaceae) as a dominant midgut bacterium of the asian malaria vector *Anopheles stephensi* (Diptera: Culicidae) with antimicrobial activities. *J. Med. Entomol.* 50 (2013) No. 2: 404-414 (DOI: 10.1603/ME12180) Epub 2013 Jan 24

Ngwa, C. J., Scheuermeyer, M., Mair, G. R., Kern, S., Brügl, T., Wirth, C. C., Aminake, M. N., Wiesner, J., Fischer, R., Vilcinskas, A., Pradel, G.:

Changes in the transcriptome of the malaria parasite *Plasmodium falciparum* during the initial phase of transmission from the human to the mosquito. *BMC Genomics* 14 (2013): 256 (DOI: 10.1186/1471-2164-14-256)

Niederberger, E., Moser, C. V., Kynast, K. L., Geisslinger, G.:

The non-canonical IkappaB kinases IKKepsilon and TBK1 as potential targets for the development of novel therapeutic drugs. *Current Molecular Medicine* 13 (2013): 1089-1097

Nirmala, X., Schetelig, M. F., Yu, F., Handler, A. M.:

An EST database of the Caribbean fruit fly, *Anastrepha suspensa* (Diptera: Tephritidae). *Gene* 517 (2013) No. 2: 212-217 (DOI: 10.1016/j.gene.2012.12.012)

Oertel, B. G., Lötsch, J.:

Clinical pharmacology of analgesics assessed with human experimental pain models: bridging basic and clinical research. *Br. J. Pharmacol.* 168 (2013) No. 3: 534-553 (DOI: 10.1111/bph.12023.)

Ogaugwu, C. E., Schetelig, M. F., Wimmer, E. A.:
Transgenic sexing system for *Ceratitidis capitata* (Diptera: Tephritidae) based on female-specific embryonic lethality. Insect Biochem. Mol. Biol. 43 (2013) No. 1: 1-8
 (DOI: 10.1016/j.ibmb.2012.10.010) Epub 2012 Nov 05

Ostafe, R., Prodanovic, R., Commandeur, U., Fischer, R.:
Flow cytometry-based ultra-high-throughput screening assay for cellulase activity. Anal. Biochem. 435 (2013) No. 1: 93-98 (DOI: 10.1016/j.ab.2012.10.043.) Epub 2012 Nov 09

P - R

Parnham, M. J., Sies, H.:
The early research and development of ebselen. Biochem. Pharmacol. 86 (2013) No. 9: 1248-1253
 (DOI: 10.1016/j.bcp.2013.08.028.) Epub 2013 Sep 05

Peuscher, A., Gassler, N., Schneider, U., Thom, P., Rasche, R., Spiegel, H., Schillberg, S.:
An immunohistochemical assay on human tissue using a human primary antibody. J. Immunoassay Immunochemistry 2013 Dec 18. [Epub ahead of print]
 (DOI: 10.1080/15321819.2013.864974)

Post, J. J., Eisenreich, W., Huber, C., Twyman, R. M., Prüfer, D., Schulze Gronover, C.:
Establishment of an *ex vivo* laticifer cell suspension culture from *Taraxacum brevicorniculatum* as a production system for cis-isoprene. Journal of Molecular Catalysis B Enzymatic 07 (2013)
 (DOI: org/10.1016/j.molcatb.2013.07.013)

Pradel, G., Simon, N., Lasonder, E., Scheuermayer, M., Kühn, A., Fischer, R., Zipfel, P., Skerka, G.:
The impact of complement evasion on transmission of malaria. Molecular Immunology, 56 (2013) No. 3: 243
 (DOI: org/10.1016/j.molimm.2013.05.020)

Püttmann, C., Kolberg, K., Hagen, S., Schmies, S., Fischer, R., Nähring, J., Barth, S.:
A monoclonal antibody for the detection of SNAP/CLIP-tagged proteins. Immunol. Lett. 150 (2013) No. 1-2: 69-74
 (DOI: 10.1016/j.imlet.2012.10.007.) Epub 2012 Oct 17

Röhrich, C. R., Iversen, A., Jaklitsch, W. M., Voglmayr, H., Vilcinskas, A., Nielsen, K. F., Thrane, U., Dohren, H. von, Brückner, H., Degenkolb, T.:
Screening the biosphere: The fungicolous fungus *Trichoderma phellincola*, a prolific source of hypophelins, new 17-, 18-, 19-, and 20-residue peptaibiotics. Chem. Biodivers. 10 (2013) No. 5: 787-812
 (DOI: 10.1002/cbdv.201200339) Epub 2013 Mai 17

Röhrich, C. R., Vilcinskas, A., Brückner, H., Degenkolb, T.:
The sequences of the eleven-residue peptaibiotics: Suzukacillins-B. Chem. Biodivers. 10 (2013) No. 5: 827-837
 (DOI: 10.1002/cbdv.201200384.) Epub 2013 Mai 17

Rodrigues de Melo, N., Abdrahman, A., Greig, C., Mukherjee, K., Thornton, C., Ratcliffe, N., Vilcinskas, A., Butt, T.:
Myrriocin significantly increases the mortality of a non-mammalian model host during *Candida* pathogenesis. PLoS One 8 (2013): e78905 (DOI: 10.1371/journal.pone.0078905)

Russe, O. Q., Moser, C. V., Kynast, K. L., King, T. S., Stephan, H., Geisslinger, G., Niederberger, E.:
Activation of the AMP-activated protein kinase reduces inflammatory nociception. J. Pain 14 (2013) No. 11: 1330-1340
 (DOI: 10.1016/j.jpain.2013.05.012.) Epub 2013 Jul 31

S - U

Sadeghi, M., Dehghan, S., Fischer, R., Wenzel, U., Vilcinskas, A., Kavousi, H. R., Rahnamaeian, M.:
Isolation and characterization of isochorismate synthase and cinnamate 4-hydroxylase during salinity stress, wounding, and salicylic acid treatment in *Carthamus tinctorius*. Plant Signaling and Behavior 8 (2013) No. 11: e27335

Schetelig, M. F., Handler, A. M.:

Germline transformation of the spotted wing drosophilid, *Drosophila suzukii*, with a piggyBac transposon vector. *Genetica* 141 (2013) No. 4-6: 189-193
(DOI: 10.1007/s10709-013-9717-6)

Schetelig, M. F., Handler, A. M.:

Y-linked markers for improved population control of the tephritid fruit fly pest, *Anastrepha suspensa*. In *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology* (Ed. Vilcinskas, A.) Dordrecht, NL: Springer (2013) (DOI: 10.1007/10_2013_209)

Schetelig, M. F., Handler, A. M.:

A functional comparison of the 3xP3 Promoter by recombinase-mediated cassette exchange in *Drosophila* and a Tephritid Fly, *Anastrepha suspensa*. *G3: Genes, Genomes, Genetics* 3 (2013): 687-693
(DOI: 10.1534/g3.112.005488.) Epub ahead of print

Schiffer, S., Hansen, H. P., Hehmann-Titt, G., Huhn, M., Fischer, R., Barth, S., Thepen, T.:

Efficacy of an adapted granzyme B-based anti-CD30 cytolytic fusion protein against PI-9-positive classical Hodgkin lymphoma cells in a murine model. *Blood Cancer J.* 3 (2013) No. 3: e106
(DOI: 10.1038/bcj.2013.4) Epub 2013 Mär 22

Schiffer, S., Hristodorov, D., Mladenov, R., Aslanian, E., Huhn, M., Fischer, R., Barth, S., Thepen, T.:

Species-dependent functionality of the human cytolytic fusion proteins Granzyme B-H22(scFv) and H22(scFv)-Angiogenin in macrophages. *Antibodies* 2 (2013) No. 1: 9-18
(DOI: 10.3390/antib2010009) Epub 2013 Jan 11

Schiffer, S., Letzian S., Jost, E., Mladenov, R., Huhn, M., Fischer, R., Barth, S., Thepen, T.:

Granzyme M as a novel effector molecule for human cytolytic fusion proteins: CD64-specific cytotoxicity of Gm-H22(scFv) against leukemic cells.

Cancer Lett. 341 (2013) No. 2: 178-85

(DOI: 10.1038/j.canlet.2013.08.005) Epub 2013 Aug 22

Schiffmann, S., Birod, K., Männich, J., Eberle, M., Wegner, M. S., Wanger, R., Hartmann, D., Ferreiros, N., Geisslinger, G., Grösch, S.:

Ceramide metabolism in mouse tissue.

Biochem. Cell Biol. 45 (2013) No. 8: 1886-1894

(DOI: 10.1016/j.biocel.2013.06.004.) Epub 2013 Jun 19

Schiffmann, S., Weigert, A., Männich, J., Eberle, M., Birod, K., Häussler, A., Ferreiros, N., Schreiber, Y., Kunkel, H., Grez, M., Weichand, B., Brüne, B., Pfeilschifter, W., Nüsing, R., Niederberger, E., Grösch, S., Scholich, K., Geisslinger, G.:

PGE₂/EP4 signaling in peripheral immune cells promotes development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Biochem. Pharmacol.* (2013); pii: S0006-2952(13)00759-4

(DOI: 10.1016/j.bcp.2013.12.006) Epub ahead of print

Schillberg, S., Raven, N., Fischer, R., Twyman, R. M., Schiermeyer, A.:

Molecular farming of pharmaceutical proteins using plant suspension cell and tissue cultures.

Curr. Pharm. Des. 19 (2013) No. 31: 5531-5542

(DOI: 10.2174/1381612811319310008)

Schmidtberg, H., Röhrich, C., Vogel, H., Vilcinskas, A.:

A switch from constitutive chemical defence to inducible innate immune responses in the invasive ladybird *Harmonia axyridis*. *Biol. Lett.* 9 (2013) No. 3: 4 Seiten
(DOI: 10.1098/rsbl.2013.0006)

Schott, M., Wehrenpfennig, C., Gasch, T., Düring, R.-A., Vilcinskas, A.:

A portable gas chromatograph with simultaneous detection by mass spectrometry and electroantennography for the highly sensitive *in situ* measurement of volatiles.

Anal. Bioanal. Chem. 405 (2013): 7457-7467

(DOI: 10.1007/s00216-013-7196-3) Epub 2013 Aug 17

Schott, M., Wehrenpennig, C., Gasch T., Vilcinskas, A.:
Insect-antenna-based biosensors for in situ analytics.
 Advances in Biochemical Engineering and Biotechnology
 136 (2013): 101-122

Schramm, O. G., Lopez-Cortes, X., Santos, L. S., Laurie, F.,
 Gonzales Nilo, F. D., Krolik, M., Fischer R., Di Fiore S.:
**pH-dependet nano-capture of tartaric acid using
 dendrimers.** Soft Matters 4 (2014) No. 10: 600-608
 (DOI: 10.1039/C3SM52255E) Epub 2013 Nov 14

Schuh, C. D., Pierre, S., Weigert, A., Weichand, B., Altenrath,
 K., Schreiber, Y., Ferreiros, N., Zhang, D. D., Suo, J., Treutlein,
 E. M., Henke, M., Kunkel. H., Grez, M., Nüsing, R., Brüne, B.,
 Geisslinger, G., Scholich, K.:
**Prostacyclin mediates neuropathic pain through
 inter-leukin 1beta-expressing resident macrophages.**
 Pain 155 (2013) No. 3: 545-555
 (DOI: 10.1016/j.pain.2013.12.006) Epub 2013 Dec 11

Shahryari, F., Safarnejad, M. R., Shams-Bakhsh, M., Schillberg,
 S., Nölke, G.:
**Generation and expression in plants of a single-chain
 variable fragment antibody against the immunodomi-
 nant membrane protein of Candidatus Phytoplasma
 aurantifolia.** J. Microbiol. Biotechnol. 23 (2013) No. 8:
 1047-1054

Simon N., Lasonder E., Scheuermayer, M., Kuehn, A., Fischer,
 R., Zipfel, P. F., Skerka, C., Pradel, G.:
**Malaria parasites co-opt human factor H to protect from
 complement mediated lysis in the mosquito midgut.**
 Cell Host Microbe 13 (2013) No. 1: 29-41
 (DOI: 10.1016/j.chom.2012.11.013.) Epub 2013 Jan 16

Simon-Keller, K., Barth, S., Vincent, A., Marx, A.:
**Targeting the fetal acetylcholine receptor in
 rhabdomyosarcoma.**
 Expert Opin. Ther. Targets 17 (2013) No. 2: 127-138
 (DOI: 10.1517/14728222.2013.734500) Epub 2013 Aug 17

Sisignano, M., Bennett, D. L., Geisslinger, G., Scholich, K.:
**TRP-channels as key integrators of lipid pathways in
 nociceptive neurons.**
 Progress in lipid research 53C (2013): 93-107
 (DOI: 10.1016/j.plipres.2013.11.002)

Stein, C., Püttmann, C., Haamann, D., Möller, M., Klee, D.:
The role of SNAP-tag in technical approaches.
 Curr. Pharm. Des. 19 (2013) No. 30: 5449-56
 (DOI: 10.2174/1381612811319300016)

Taghavian, O., Spiegel, H., Hauck, R., Hafez, H. M., Fischer, R.,
 Schillberg, S.:
**Protective oral vaccination against *Infectious bursal
 disease virus* using the major viral antigenic protein VP2
 produced in *Pichia pastoris*.** PLoS ONE 8 (2013) No. 12:
 e83210 (DOI: 10.1371/journal.pone.0083210)

Thomas, D., Eberle, M., Schiffmann, S., Zhang, D. D.,
 Geisslinger, G., Ferreiros, N.:
**Nano-LC-MS/MS for the quantitation of ceramides in
 mice cerebrospinal fluid using minimal sample volume.**
 Talanta 116 (2013): 912-918
 (DOI: 10.1016/j.talanta.2013.07.057.) Epub 2013 Aug 09

Twyman, R. M., Schillberg, S., Fischer, R.:
**Optimizing the yield of recombinant pharmaceutical
 proteins in plants.** Curr. Pharm. Des. 19 (2013) No. 31:
 5486 – 5494 (DOI: 10.2174/13816128113190310004)

V - Z

Vasilev, N., Grömping, U., Lipperts, A., Raven, N., Fischer, R.,
 Schillberg, S.:
**Optimization of BY-2 cell suspension culture medium
 for the production of a human antibody using a combi-
 nation of fractional factorial designs and the response
 surface method.** Plant Biotechnol. J. 11 (2013) No. 7:
 867- 874 (DOI: 10.1111/pbi.12079.) Epub 2013 Mai 30

Viell, J., Wulfhorst, H., Schmidt, T., Commandeur, U., Fischer, R., Spieß, A., Marquardt, W.:

An efficient process for the saccharification of wood chips by combined ionic liquid pretreatment and enzymatic hydrolysis. *Bioresour. Technol.* 146 (2013): 144-151 (DOI: 10.1016/j.biortech.2013.07.059.) Epub 2013 Jul 20

Vilcinskas, A. (Ed.):

Yellow Biotechnology I (Insect Biotechnology in Drug Discovery and Preclinical Research). Springer Book Series: Advances in Biochemical Engineering and Biotechnology (2013) 198 Seiten
ISBN 978-3-642-39862-9

Vilcinskas, A. (Ed.):

Yellow Biotechnology II (Insect Biotechnology in Plant Protection and Industry). Springer Book Series: Advances in Biochemical Engineering and Biotechnology (2013) 209 Seiten
ISBN 978-3-642-39901-5

Vilcinskas, A.:

Evolutionary plasticity of insect immunity. *Journal of Insect Physiology* 59 (2013) No. 2: 123-129 (DOI: 10.1016/j.jinphys.2012.08.018.) Epub 2012 Sep 15

Vilcinskas, A., Mukherjee, K., Vogel, H.:

Expansion of the antimicrobial peptide repertoire in the invasive ladybird *Harmonia axyridis*. *Proceedings of the Royal Society B* 280 (2013) No. 1750: 20122113 (DOI: 10.1098/rspb.2012.2113)

Vilcinskas, A., Stöcker, K., Schmidtberg, H., Röhrich, C. R., Vogel, H.:

Invasive harlequin ladybird carries biological weapons against native competitors. *Science* 340 (2013) No. 6134: 862-863 (DOI: 10.1126/science.1234032)

Vilcinskas, A., Stöcker, K., Schmidtberg, H., Röhrich, C. R., Vogel, H.:

Response to comments on „invasive harlequin ladybird carries biological weapons against native competitors“. *Science* 341 (2013) No. 6152: 1342 (DOI: 10.1126/science.1242484)

Wacker, M.:

Nanocarriers for intravenous injection – the long hard road to the market. *Int. J. Pharm.* 457 (2013) No. 1: 50-62 (DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.08.079)

Walter, C., Doehring, A., Oertel, B. G., Lötsch, J.:

Micro-opioid receptor gene variant OPRM1 118 A>G: a summary of its molecular and clinical consequences for pain. *Pharmacogenomics J.* 14 (2013) No. 15: 1915-1925 (DOI: 10.2217/pgs.13.187)

Wehrenfennig, C., Schott, M., Gasch, T., Düring, R. A., Vilcinskas, A., Kohl, C. D.:

On-site airborne pheromone sensing. *Anal. Bioanal. Chem.* 405 (2013) No. 20: 6389-6403 (DOI: 10.1007/s00216-013-7113-9.) Epub 2013 Jul 11

Wehrenfennig, C., Schott, M., Gasch, T., Meixner, D., Düring, R.-A., Vilcinskas, A., Kohl, C.-D.:

An approach to sense pheromone concentration by pre-concentration and gas sensors. *Physica Status Solidi A* 210 (2013) No. 5: 932-937 (DOI: 10.1002/10_2013_211) Epub 2013 Apr 22

Will, T., Vilcinskas, A.:

Aphid-proof plants: Biotechnology-based approaches for aphid control. *Advances in Biochemical Engineering and Biotechnology* 136 (2013): 179-203 (DOI: 10.1007/pssa.201200784) Epub 2013 Apr 22

Zarkani, A. A., Stein, E., Röhrich, C. R., Schikora, M.,
Evgueniva-Hackenberg, E., Degenkolb, T., Vilcinskas, A.,
Klug, G., Kogel, K.-H., Schikora, A.:

Homoserine lactones influence the reaction of plants to rhizobia. *Int. J. Mol. Sci.* 14 (2013) No. 8: 17122-17146 (DOI: 10.3390/ijms140817122)

ANGEWANDTE OEKOLOGIE / APPLIED ECOLOGY

A - C

Berger, W., Kalbe, U., Krüger, O., Hennecke, D.:
Elutionsverfahren für die Untersuchung von Böden und Abfällen. Hessisches Landesamt für Umwelt und Geologie (Hrsg.), Altlasten-Annual (2013): 47-49

Bernhardt, C., Derz, K., Kördel, W., Terytze, K.:
Applicability of non-exhaustive extraction procedures with Tenax and HPCD. *Journal of Hazardous Materials* 261 (2013): 711-717 (DOI: 10.1016/j.jhazmat.2012.12.021)

D - F

Diaz, C., Molina, A. M., Nähring, J., Fischer, R.:
Characterization and dynamic behavior of wild yeast during spontaneous wine fermentation in steel tanks and amphorae. *BioMed Research International* (2013) Art. 540465, 13 pp (DOI: 10.1155/2013/540465)

Feiler, U., Ratte, M., Arts, G., Bazin, C., Brauer, F., Casado, C., Dören, L., Eklund, B., Gilberg, D., Grote, M., Gonsior, G., Hafner, C., Kopf, W., Lemnitzer, B., Liedtke, A., Matthias, U., Okos, E., Pandard, P., Scheerbaum, D., Schmitt-Jansen, M., Stewart, K., Teodorovic, I., Wenzel, A., Pluta, H. J.:
Inter-laboratory trial of a standardized sediment contact test with the aquatic plant *Myriophyllum aquaticum* (ISO 16191). *Environmental Toxicology and Chemistry* (2013) Dec 4. [Epub ahead of print] (DOI: 10.1002/etc.2483)

G - I

Giddings, J. M., Arts, G., Hommen, U.:
The relative sensitivity of macrophyte and algal species to herbicides and fungicides: An analysis using species sensitivity distributions. *Integrated Environmental Assessment and Management* 9 (2013) No. 2: 308-318 (DOI: 10.1002/ieam.1387)

Goeritz, I., Falk, S., Stahl, T., Schäfers, C., Schlechtriem, C.:

Biomagnification and tissue distribution of perfluoroalkyl substances (PFASs) in market-size rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*).

Environmental Toxicology and Chemistry 32 (2013) No. 9: 2078-2088 (DOI: 10.1002/etc.2279)

Goeritz, I., Atorf, C., Whalley, P., Seymour, P., Klein, M., Schlechtriem, C.:

Investigation into feed preparation for regulatory fish metabolism studies. Journal of the Science of Food and Agriculture (2013) Online First (DOI: 10.1002/jsfa.6262)

Hund-Rinke, K., Klawonn, T.:

Investigation of widely used nanomaterials (TiO₂, Ag) and gold nanoparticles in standardized ecotoxicological tests. Umweltbundesamt (Hrsg.) UBA-Texte 29/2013, 460 pp.

Ibrahim, L., Preuss, T. G., Schaeffer, A., Hommen, U.:

A contribution to the identification of representative vulnerable fish species for pesticide risk assessment in Europe - a comparison of population resilience using matrix models. Ecological Modelling (2013), Online First (DOI: 10.1016/j.ecolmodel.2013.08.001)

Ibrahim, L., Preuss, T. G., Ratte, H. T., Hommen, U.:

A list of fish species that are potentially exposed to pesticides in edge-of-field water bodies in the European Union: A first step towards identifying vulnerable representatives for risk assessment. Environmental Science and Pollution Research International 20 (2013) No. 4: 2679-2687 (DOI: 10.1007/s11356-013-1471-x)

J - L

Jäger, S., Dulio, V., Schwarzbauer, J., Slobodnik, J., Rüdell, H.:

Environmental monitoring of biocides in Europe – from prioritisation to measurements. Report on the workshop organized by NORMAN and Umweltbundesamt, Berlin, Nov 5-6, 2012. NORMAN and Umweltbundesamt (2013) 54 pp.

Knauer, K., Hommen, U.:

Environmental quality standards for mixtures: A case study with a herbicide mixture tested in outdoor mesocosms. Ecotoxicology and Environmental Safety 89 (2013) No. 1: 196-203 (DOI: 10.1016/j.ecoenv.2012.11.030)

Kördel, W., Garelick, H., Gawlik, B. M., Kandile, N. G., Peijnenburg, W. J. G. M., Rüdell, H.:

Substance-related environmental monitoring strategies regarding soil, groundwater and surface water - an overview. Environmental Science and Pollution Research International 20 (2013) No. 5: 2810-2827 (DOI: 10.1007/s11356-013-1531-2)

Kördel, W., Bernhardt, C., Derz, K., Hund-Rinke, K., Harmsen, J., Peijnenburg, W. J. G. M., Comans, R., Tertytze, K.:

Incorporating availability/bioavailability in risk assessment and decision making of polluted sites using Germany as an example. Journal of Hazardous Materials 261 (2013) 854-862 (DOI: 10.1016/j.jhazmat.2013.05.017)

Krautwurst, D., Kotthoff, M.:

A hit map-based statistical method to predict best ligands for orphan olfactory receptors: Natural key odorants versus 'Lock Picks'. Methods in Molecular Biology 1003 (2013) - Olfactory Receptors: 85-97 (DOI: 10.1007/978-1-62703-377-0_6)

Kulkarni, D., Gergs, A., Hommen, U., Ratte, H. T., Preuss, T. G.:

A plea for the use of copepods in freshwater

ecotoxicology. Environmental Science and Pollution Research International 20 (2013) No. 1: 75-85 (DOI: 10.1007/s11356-012-1117-4)

M - O

Meier-Dinkel, L., Sharifi, A., Tholen, E., Frieden, L., Bücking, M., Wicke, M., Mörlein, D.:

Sensory evaluation of boar loins: Trained assessors' olfactory acuity affects the perception of boar taint compounds. Meat Science 94, No. 1 (2013) 19-26

Meier-Dinkel, L., Trautmann, J., Frieden, L., Tholen, E., Knorr, C., Sharifi, A., Bücking, M., Wicke, M., Mörlein, D.:

Consumer perception of boar meat as affected by labeling information, malodorous compounds and sensitivity to androstenone. Meat Science 93, No. 2 (2013) 248-256

Muth-Köhne, E., Sonnack, L., Schlich, K., Hischen, F., Baumgartner, W., Hund-Rinke, K., Schäfers, C., Fenske, M.:

The toxicity of silver nanoparticles to zebrafish embryos increases through sewage treatment processes. Ecotoxicology 22 (2013) No. 8: 1264-1277 (DOI: 10.1007/s10646-013-1114-5)

Oomen, A. G., Bos, P. M. J., Fernandes, T. F., Hund-Rinke, K., Boraschi, D., Byrne, H. J., Aschberger, K., Gottardo, S., Kammer, F. von der, Kühnel, D., Hristozov, D., Marcomini, A., Migliore, L., Scott-Fordsmand, J., Wick, P., Landsiedel, R.:

Concern-driven integrated approaches to nanomaterial testing and assessment – report of the NanoSafety Cluster Working Group 10. Nanotoxicology (2013) Online First, 15 pp. (DOI: 10.3109/17435390.2013.802387)

P - R

Rüdel, H.:

Nutzung von Daten aus dem Umweltmonitoring für die Bewertung des Bioakkumulationspotenzials von Stoffen. Kolloquium – Bioakkumulation in aquatischen Systemen: Methoden, Monitoring, Bewertung, Koblenz, 6.-7.3.2013; Veranstalter: Umweltbundesamt und Bundesanstalt für Gewässerkunde. BfG-Veranstaltungen 7/2013: 33-38

Rüdel, H., Böhmer, W., Müller, M., Fliedner, A., Ricking, M., Teubner, D., Schröter-Kermani, C.:

Retrospective study of triclosan and methyl-triclosan residues in fish and suspended particulate matter: Results from the German Environmental Specimen Bank. Chemosphere 91 (2013) No. 11: 1517-1524 (DOI: 10.1016/j.chemosphere.2012.12.030)

S - Z

Schäfers, C.:

Ecological approaches to aquatic ecotoxicology challenged by the needs of risk assessment. Fraunhofer IME (Hrsg.), Fraunhofer Verlag, Stuttgart (2013) 200 pp., ISBN 978-3-8396-0542-4

Schäfers, C., Weil, M.:

Investigation of two widely used nanomaterials (TiO₂, Ag) for ecotoxicological long-term effects – adaption of test guidelines. Umweltbundesamt (Hrsg.), UBA-Texte 6/2013, 95 S.

Schiller, V., Wichmann, A., Kriehuber, R., Schäfers, C., Fischer, R., Fenske, M.:

Transcriptome alterations in zebrafish embryos after exposure to environmental estrogens and anti-androgens can reveal endocrine disruption. Reproductive Toxicology 42 (2013) 210-223

Schiller, V., Wichmann, A., Kriehuber, R., Muth-Köhne, E., Giesy, J. P., Hecker, M., Fenske, M.:

Studying the effects of genistein on gene expression of fish embryos as an alternative testing approach for endocrine disruption. Comparative Biochemistry and Physiology. Part C: Toxicology & Pharmacology 157 (2013) No. 1: 41-53 (DOI: 10.1016/j.cbpc.2012.09.005)

Schlechtriem, C.:

Experimentelle Bewertung des Biomagnifikationspotenzials von Chemikalien. Kolloquium – Bioakkumulation in aquatischen Systemen: Methoden, Monitoring, Bewertung, Koblenz, 6.-7.3.2013; Veranstalter: Umweltbundesamt und Bundesanstalt für Gewässerkunde. BfG-Veranstaltungen 7/2013: 81-85

Schlich, K., Klawonn, T., Terytze, K., Hund-Rinke, K.:

Effects of silver nanoparticles and silver nitrate in the earthworm reproduction test. Environmental Toxicology and Chemistry 32 (2013) No. 1: 181-188 (DOI: 10.1002/etc.2030)

Schlich, K., Klawonn, T., Terytze, K., Hund-Rinke, K.:

Hazard assessment of a silver nanoparticle in soil applied via sewage sludge. Environmental Sciences Europe 25 (2013) No. 17 (DOI: 10.1186/2190-4715-25-17)

Teigeler, M., Schäfers, C., Duis, K.:

Experimentelle Klärung regulatorisch relevanter Endpunkte in Abhängigkeit vom Wirkmechanismus bei der Entwicklung und Validierung eines Fish Full Life-Cycle (FLC)-Tests im OECD-Prüfrichtlinienprogramm. Umweltbundesamt, Forschungsbericht UBA-FB 001677 (2012) 208 S.

Tiktak, A., Boesten, J. J. T. I., Egsmose, M., Gardi, C., Klein, M., Vanderborght, J.:

European scenarios for exposure of soil organisms to pesticides. Journal of Environmental Science and Health. Part B, Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes 48 (2013) No. 9: 703-716 (DOI: 10.1080/03601234.2013.780525)

Topping, C. J., Kjær, L. J., Hommen, U., Høye, T. T., Preuss, T. G., Sibly, R. M., van Vliet, P.:

Recovery based on plot experiments is a poor predictor of landscape-level population impacts of agricultural pesticides. Environmental Toxicology and Chemistry. Accepted article. (DOI: 10.1002/etc.2388)

DISSERTATIONEN / DOCTORAL THESES

Bernhardt, Cornelia:

Erprobung und Vergleich der 3-Phasen-Extraktion – Bewertung belasteter Flächen auf Basis der Verfügbarkeit von Kontaminanten.

Freie Universität Berlin

Hristodorov, Dmitrij:

Use of recombinant anti-CD64 fusion proteins to elucidate the role of macrophages in wound healing.

RWTH Aachen University

Siepert, Eva-Maria:

Online protein detection and isolation of highly specific internalizing antibody fragments against unknown cell surface proteins of metastasizing pancreatic carcinoma cells by phage display.

RWTH Aachen University

Schiffer, Sonja:

Improving the therapeutic potential of human granzyme B and evaluation of granzyme M as novel effector molecules in cytolytic fusion proteins for the treatment of Serpin B9-positive cancer.

RWTH Aachen University

Schiller, Viktoria:

The fish embryo as an alternative model for the assessment of endocrine active environmental chemicals: Elucidation of endocrine disruptive mechanisms and identification of relevant effect endpoints using transcriptomics.

RWTH Aachen University

Schlich, Karsten:

Untersuchungen zur ökotoxikologischen Wirkung von Silbernanopartikeln – der Weg von der Kläranlage bis

zum Eintrag in landwirtschaftliche Flächen.

Freie Universität Berlin

Taghavian, Omid:

Expression and characterization of *Infectious bursal disease virus* protein for poultry vaccine development and application in nanotechnology.

RWTH Aachen University

DIPLOM- UND MASTER-ARBEITEN / DIPLOMA AND MASTER THESES

Bodewein, Lambert:

Study on the toxicity of dendrimers in embryos of the zebrafish, *Danio rerio*.

RWTH Aachen University

Kampe, Sebastian:

Neuromast damage as an informative and sensitive new endpoint for the zebrafish embryo toxicity test (zFET).

Hochschule RheinMain, Rüsselsheim

Macherey, Melanie:

Altered gene expression in zebrafish embryos as an early detection marker for androgen and anti-estrogen mediated endocrine disruption.

RWTH Aachen University

Nordlohne, Johannes:

Generation and characterization of the novel cytolytic fusion protein Ki-4(scFv)-MAP

RWTH Aachen University

Schönfeld, Jens-Christian:

Expression of *Infectious salmon anemia virus* structural proteins and protein-fragments in *Pichia pastoris* to facilitate the development of a subunit vaccine.

FH Aachen

Vöpel, Nadja:

Charakterisierung rekombinanter präerythrozytärer *Plasmodium falciparum* Fusionsproteine als Malaria-Impfstoffkandidaten.

RWTH Aachen University

Wasmuth, Claus:

Transformations- und Lösungsverhalten von Silber-Nanopartikeln nach modifizierter OECD-Leitlinie 29.

Justus-Liebig-Universität Gießen

Zimmermann, Corina:

Optimizing purification of Onkostatın M receptor fusion protein for *in vivo* applications.

RWTH Aachen University

BACHELOR-ARBEITEN /

BACHELOR THESES

Boßmann, Daniel:

Entwicklung und Optimierung eines magnetischen Immunodetektions-Verfahren zur Quantifizierung therapeutischer Proteine.

FH Aachen

Brüggemann, Maria:

Endokrine Disruption bei aquatischen Invertebraten: Reproduktionstests mit einer Molluskenart unter Berücksichtigung unterschiedlicher sexual endokriner Wirkmechanismen.

Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Chteinberg, Emil:

Generierung und Charakterisierung von Apepgillus-spezifischen Fab-Antikörpern und Thanatin-Fab-Fusionen. Produktion und Reinigung des rekombinanten *Plasmodium falciparum* PF38 zur Evaluierung als

potenzieller Malaria-Vakzin-Kandidat.

FH Aachen

Claßen, Jens:

Development of a subunit vaccine against the *Infectious salmon anemia virus* in the expression systems *Nicotiana benthamiana* and BY-2 cells.

FH Aachen

de Almeida, Melanie:

Generation and characterization of antibody variants targeting *P. falciparum* MSP-3 and MSP-4.

RWTH Aachen University

Schmieder, Valerie:

Selection and *in vitro* characterization of PSGR-specific scFv fusion proteins for diagnosis of prostate carcinoma.

RWTH Aachen University

Schmitz, Christian:

Production optimization and large scale purification of geraniol from transgenic tobacco plants.

FH Aachen

Stoff, Katrin:

Entwicklung eines zellfreien, gekoppelten Transkriptions-/Translations-Systems auf der Basis von Tabakzellen.

FH Aachen

Tauber, Catrin Simone:

Entwicklung CD89 und CD123 spezifischer rekombinanter Fusionsproteine zur Diagnose und Therapie der akuten myeloiden Leukämie.

RWTH Aachen University

Wirth, Julia:

Generation and characterization of novel anti-CD38(scFv) based cytolytic fusion proteins.

RWTH Aachen University

**PATENTE /
PATENTS**

2013 angemeldete Patente / Patent applications in 2013

Barth, S., Tur, M. K., Fitting, J.:

A new antibody fragment to target and treat acute myeloid leukemia cells.

Europäische Patentanmeldung: 13 175 180.2

Barth, S., Tur, M. K., Fitting, J.:

Antibodies for diagnosis of acute Myeloid leukemia.

Europäische Patentanmeldung: 13 181 874.2

Boes, A., Egdü, G., Beiß, V., Sack, M., Reimann, A., Fischer, R., Spiegel, H.:

Novel vaccines against apicomplexan pathogens.

US Patentanmeldung: 61/815,486

Europäische Patentanmeldung: 13 165 161.4

Commandeur, U., Dickmeis, C., Fischer, R.:

Kits comprising plus-sense single stranded RNA viral vectors and methods for producing polypeptides using the kits.

Europäische Patentanmeldung: 13 160 627.9

Lötsch, J., Ultsch, A., Öertel, B., Geisslinger, G.:

Biofeedback controlled analgesia.

US Patentanmeldung: 61/816,885

Lötsch, J., Ultsch, A., Öertel, B., Geisslinger, G.:

Non-Invasive Method for Prediction of Opioid-Analgesia and Opioid-Blood-concentrations.

Europäische Patentanmeldung: 13 165 814.8

Hristodorov, D., Mladenov, R., Barth, S., Thepen, T.:

Targeted modulation of macrophages.

Europäische Patentanmeldung: 13 169 381

Ostafe, R., Fischer, R., Prodanovic, R.:

Glucose oxidase variants with improved properties.

Europäische Patentanmeldung: 13 165 194.5

Ostafe, R., Fischer, R., Prodanovic, R.:

Novel glucose oxidase variants.

US Patentanmeldung: 61/815,481

Thepen, T., Hristodorov, D., Mladenov, R., Barth, S.:

Targeted modulation of macrophages.

Europäische Patentanmeldung: 13 169 381.4

Vilcinskas, A., Pöppel, A.-K., Wiesner, J.:

Polypeptide gegen pflanzenpathogene Pilze.

US Patentanmeldung: 61/763,585

Europäische Patentanmeldung: 13 154 940.4

Vilcinskas, A., Fischer, R., Will, T.:

Use of RNA mediated silencing of the sheath protein SHP for control of plant sucking insects of the groups Sternorrhyncha and Fulgoromorpha in agriculture.

US Patentanmeldung: 61/830,381

Vilcinskas, A., Fischer, R., Will, T.:

Novel Pest control methods.

Europäische Patentanmeldung: 13 170 258.1

Vilcinskas, A., Salzig, M., Fischer, R.:

Insect metalloproteinase inhibitors.

Europäische Patentanmeldung: 13 178 180.9

2013 erteilte Patente / Patents issued in 2013

Achatz, G., Barth, S., Ferreira, F., Luger, E., Stöcker, M., Fischer, R., Huhn, M., Klockenbring:

Isolation Allergen-spezifischer Immunoglobulin-Gene aus humanen B-Zellen von Atopikern.

US-Patent: US 8,399,200 B2

Barth, S., Wüllner, U., Neef, I.:

Immuno-RNA-constructs.

Chinesisches Patent: ZL200680047937.8

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

Protoilludene synthase.

Europäisches Patent: EP 2 415 865 B1

Peschen, D., Fischer, R., Schillberg, S., Liao, Y-C.,
Dorfmueller, S.:

**Antibodies, recombinant antibodies, recombinant
antibody fragments and fusions mediated plant
disease resistance against fungi.**

Kanadisches Patent: CA 2 482 607

VORTRÄGE /

PLATFORM PRESENTATIONS

MOLEKULARBIOLOGIE / MOLECULAR BIOLOGY

A - C

Barth, S.:

**Recombinant fusion proteins for pharmaceutical
applications.** Fh-IME, Aachen, 25.02.2013

Barth, S.:

Next generation human cytolytic fusion proteins.
World ADC, Frankfurt, 28.02.2013

Barth, S.:

Next generation human cytolytic fusion proteins.
NCNV VII, Wilmington USA, 18.03.2013

Barth, S.:

Next generation human cytolytic fusion proteins.
Roche, Penzberg, 17.07.2013

Behrens, F.:

Diagnostik und Therapie der Psoriasis-Arthritis.
Deutscher Psoriasis Bund (DPB), Sylt, Germany, 19.01.2013

Behrens, F.:

**Psoriasis and Psoriatic Arthritis: a collaborative
approach.** Progress & Promise Meeting, Barcelona, Spain,
06.04.2013

Behrens, F.:

Der multimorbide Patient in der Praxis. Deutscher
Internisten-Kongress (DGIM), Wiesbaden, Germany,
09.04.2013

Behrens, F.:

DMARD-Versagen vs. TNF-Versagen bei aktiver Psoriasis-Arthritis. Deutscher Rheumatologen-Kongress (DGRh), Mannheim, Germany, 21.09.2013

Behrens, F.:

Trends in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Rheumatology/Dermatology Meeting Romania, Napoca, Romania, 12.09.2013

Behrens, F.:

Web-Präsentation neuer Daten zu Spondarthritis des Jahresmeetings des American College of Rheumatology. ACR-Today, San Diego, USA, 26. - 30.2013

Behrens, F.:

Rheumatology Experience of Leflunomide. ASPIRE-Meeting, Dubai, UAE, 11. - 13.2013

Behrens, F.:

Workshop in Psoriatic-Arthritis. Pearls Update Meeting, Dublin, Ireland, 29.11.2014

D - F

de Bruin, N.:

DGCN35 Course: Neuropharmacology and Animal models, Schizophrenia. Donders Graduate School MSc Cognitive Neuroscience, Donders institute for Brain Cognition and Behavior, Radboud University Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands, 27.11.2013

Fendel, R.:

Malaria Vaccine development. Ringvorlesung Rote Biotechnologie, FH Aachen, Jülich, Deutschland, 10.12.2013

Fendel, R.:

Development of a technology platform to isolate, produce and characterize recombinant human monoclonal antibodies against malarial antigens. 3rd International Conference on Malaria Vaccines for the World, Lausanne, Switzerland, 22. - 24.04.2013

Fendel, R.:

Recombinant human anti-malarial monoclonal antibodies – a technology platform. 11th German Malaria Meeting, Aachen, 08. - 09.11.2013

Fischer, R.:

Plant based polymers. AMIBM meets industry conference. Maastricht, Netherlands, 01.02.2013

Fischer, R.:

Knowledge based bioeconomy. University of Timisiora, Rumania, 04.02.2013

Fischer, R.:

Development, engineering and production of recombinant biopharmaceuticals. University of Timisiora, Rumania, 05.2.2013

Fischer, R.:

Plant and pharmaceutical biotechnology at the Fraunhofer IME: Mexican Embassy, Berlin, 27.02.2013

Fischer, R.:

Challenges and Opportunities in global health. Global Health and Innovation Summit, Bruxelles, Belgium, 5. - 7.03.2013

Fischer, R.:

Knowledge based bioeconomy at the Fraunhofer IME. Visit of EU Commissioner Mrs. Gaugin-Quinn to Fraunhofer IME, Aachen, 07.03.2013

Fischer, R.:

The future of agriculture and health. Workshop on the future of the province of Limburg, Venlo, Holland, 29.03.2013

Fischer, R.:

The Future of Plant made pharmaceucitals: what's next? EU cost action workshop. Valencia, Spain, 6. - 7.05.2013

Fischer, R.:

Plant made pharmaceuticals: moving antibodies and vaccines to the clinic. DAAD Alumni Meeting for Medicine and Biomedical Sciences, Beijing, China, 10. - 11.05.2013

Fischer, R.:

Pharma-Planta: from the idea to the clinic. PBVA Meeting, Verona, Italy, 05. - 07.06.2013

Fischer, R.:

Development and manufacturing of modern biopharmaceuticals. International Cell Biology Conference, Timisiora, Rumania, 08. - 09.06.2013

Fischer, R.:

Knowledge-based drug discovery from natural biore-sources. German-Indonesian Biotechnology Forum, Jakarta, Indonesia, 11. - 13.06.2013

Fischer, R.:

Plant-Derived Pharmaceuticals: moving recombinant antibodies and vaccines to the clinic. University of Tübingen, Parasitologie, Tübingen, 13.06.2013

Fischer, R.:

Plant-Derived Biopharmaceuticals: Moving antibodies and vaccines towards clinical trials. International Vaccine Conference, Las Vegas, USA, 31.07.2013

Fischer, R.:

Plant-Derived Pharmaceuticals: moving recombinant antibodies and vaccines to the clinic. University Clinic of Eppendorf – European Screening Port Workshop, Hamburg, 19.09.2013

Fischer, R.:

Development and manufacturing of next generation biopharmaceuticals. GMB International Symposium on Molecular LifeSciences 2013. Frankfurt, 06.10.2013.

Fischer, R.:

Innovation-driven convergence of white, green, yellow and red biotechnology. First chilean innovation conference, Santiago de Chile, 10.10.2013

Fischer, R.:

Innovation-driven convergence of white, green, yellow and red biotechnology. VenturePlus Innovation Forum, 14.10.2013

Fischer, R.:

Biobased Industries. Limburg Ministry of Economy, Maastricht, Holland, 16.10.2013

Fischer, R.:

Innovation-driven networking in modern biotechnology. RedInveca Meeting, Heidelberg, Germany, 25.10.2013

Fischer, R.:

How innovation has impacted white, green, yellow and red biotechnology. University of Colorado, Fort Collins, USA, 30.10.2013

Fischer, R.:

The Aachen Maastricht Institute of Biobased Materials: how to move biobased materials into real life applications. Workshop on biobased materials, Chemelot Industry Cluster, Heerlen, The Netherlands.

Fischer, R.:

Small molecule and protein based therapeutic molecule discovery, development and manufacturing. Maastricht University, The Netherlands, 11.11.2013

Fischer, R.:

Plant made pharmaceuticals: the road forward. Cheonnam University, SKorea. 19.11.2013

Fischer, R.:

Plant derived vaccines and antibody moving into clinicals and towards market introduction. WCID (world conference on infectious diseases), Chennai, India, 17.-20.12.2013

Fischer, R.:

Development and manufacturing of rabies specific neutralizing antibodies. WHO workshop on rabies. Geneva, Switzerland, 20.12.2013

G - I

Geisslinger, G.:

Was ist das House of Pharma? Perspektiven für die Zukunft. 2nd House of Pharma Jahrestagung, Frankfurt, Germany, 03.09.2013

J - O

Meyer dos Santos, S.:

Endothelial CXCL16 mediates platelet adhesion under physiologic flow conditions. 48. Angiologisches Symposium in Kitzbühel, Frankfurter Arbeitskreis für Angiologie, 09.-11.05.2013

Meyer dos Santos, S.:

Alternativmethode zum knock-out Modell in der Arterioskleroseforschung: humane Arterien in flow-based adhesion assays. Replacement, Reduction,

Refinement – aktueller denn je? Hessisches Ministerium für Umwelt, Energie, Landwirtschaft und Verbraucherschutz, Gießen, Germany, 07.11.2013

P - R

Parnham, M. J.:

Achieving a good working relationship with an academic research organisation (ARO). Early Drug Discovery Summit 13, Berlin, Germany, 02.12.2013

Parnham, M. J.:

Use of sophisticated translational biomarkers to assess responses in animal models of multiple sclerosis. Early Drug Discovery Summit 13, Berlin, Germany, 02.12.2013

Parnham, M. J.:

Achieving a good working relationship with an academic research organisation. Outsourcing Preclinical Development, Berlin, Germany, 03.12.2013

S - U

Schillberg, S.:

Antibodies are powerful tools for detection of plant pathogens and engineering of pathogen resistance in crop plants. Vietnam Germany Biotech-Workshop 2013, Hanoi, Vietnam, 14.01.2013

Schillberg, S.:

Malaria vaccines – innovative technologies to manufacture ground-breaking biopharmaceutical products in microbes and plants. COST Action FA0804 Molecular Farming, Rostock, Germany, 08.02.2013

Schillberg, S.:

Major bottlenecks of PMP research and translational to industrial scale. COST Action FA1006 – PlantEngine, Porto, Portugal, 28.02.2013

Schillberg, S.:

Molecular Farming – plants as production platform for high-value proteins, FA0804. Plant-Based Vaccines, Antibodies & Biologics, Verona, Italy, 05.06.2013

Schillberg, S.:

CoMoFarm – Contained Molecular Farming: Controlled contained systems for high yield and consistency. Plant-Based Vaccines, Antibodies & Biologics, Verona, Italy, 06.06.2013

Schröper, F.:

Fast and highly sensitive detection of plant pathogens using a novel magnetic immunoassay. 7th EPSO Conference 'Plants for a Greening Economy', Porto Heli, Greece, 03.09.2013

Stein, C.:

Früherkennung und multi-modaler Nachweis von Systemerkrankungen am Beispiel der Leukämie. Netzwerkt Symposium der FhG, 03. -04.12.2013

V - Z

Vasilev, N.:

Application of designs of experiments (DoE) for optimization of pharmaceutical production. Summer Seminar Session, University of Sofia, Sofia, Bulgaria, 02.07.2013

Wacker, M.:

Nanocarrier – Entwicklung und Optimierung innovativer Arzneistoffträger. Pharmaforum 2013, Mainz, Germany, 30.10.2013

ANGEWANDTE OEKOLOGIE / APPLIED ECOLOGY

A - C

Bücking, M.:

Kostengünstige Lebensmittelschnelltests mittels Sensorarray. DLG Workshop Instrumentelle Sinnessensorik in der Lebensmittelwirtschaft, Frankfurt, 15.10.2013

D - F

Derz, K., Hennecke, D., Terytze, K.:

Revision of the German standard DIN 19738, challenge and first results of the experimental approach. 12th International HCH & Pesticides Forum, Kiev, Ukraine, 06. -08.11.2013

Fenske, M., Muth-Köhne, E., Schiller, V., Schäfers, C., Delov, V.: **A quantitative and mechanism-specific toxicity approach for the fish embryo toxicity test zFET.** SETAC Europe 23rd Annual Meeting, Glasgow, UK, 12. - 16.05.2013

Fenske, M., Muth-Köhne, E., Schiller, V., Delov, V., Wichmann, A., Hollert, H., Kriehuber, R., Hecker, M., Schäfers, C.: **The informative value of transcriptomics in combination with the fish embryo test.** SETAC Europe 23rd Annual Meeting, Glasgow, UK, 12. - 16.05.2013

Fenske, M., Muth-Köhne, E., Schiller, V., Delov, V., Wichmann, A., Hollert, H., Kriehuber, R., Hecker, M., Schäfers, C.: **Mechanismus-orientierte und quantitative Erfassung von Schadstoffeffekten mit dem Zebrafischembryomodel.** DanTox Symposium: Methoden zur Bewertung von Sedimenttoxizität mit dem Zebraabrling Danio rerio, RWTH Aachen, 10. - 11.06.2013

G - I

Hennecke, D., Fenner, K., Junker, T., Hahn, S., Scheringer, M., Bakkour, R.:

Identifying limitations of the OECD water-sediment test (OECD 308) and developing suitable alternatives to assess persistency. ECETOC-Meeting, Brussels, Belgium, 07.-08.02.2013

Hommen, U.:

Probabilistic Risk Assessment. Lecture, RWTH Aachen University, Aachen, 11.01.2013

Hommen, U., Alix, A., Auteri, A., Carpentier, P., Dohmen, P., Ducrot, V., Forbes, V. E., Grimm, V., Preuss, T. G., Reed, M., Schmitt, W., Thorbek, P., Wendt-Rasch, L.:

Ecological models in chemical risk assessment – Recommendations of the SETAC workshop MODELINK. SETAC Europe 23rd Annual Meeting, Glasgow, UK, 12.-16.05.2013

Hommen, U., Ducrot, V., Alix, A., Auteri, D., Carpentier, P., Dohmen, P., Forbes, V., Grimm, V., Preuss, T. G., Reed, M., Schmitt, W., Thorbek, P., Wendt-Rasch, L.:

How to use mechanistic effect models in pesticide risk assessment: Outcomes of the MODELINK Workshop. AGChem Forum, Barcelona, 05.09.2013

Hommen, U.:

How to use effects models in pesticide risk assessment – recommendations of the MODELINK workshop.

SETAC Workshop “Mechanistic Effect Models for Ecological Risk Assessment: Recent Progress and Future Directions”, Nashville, TN, USA, 17.11.2013

13th International ECOTOX Conference by Fresenius, Köln, 12.-13.12.2013

Hund-Rinke, K.:

Challenges in terrestrial ecotoxicity testing. OECD Expert Meeting on Ecotoxicity and Environmental Fate, Berlin, 29.-31.01.2013

Hund-Rinke, K.:

Ökotoxikologische Untersuchungen zu Uran im Boden und daraus resultierende Schlussfolgerungen für den Einsatz von Phosphat-Düngemitteln in der Pflanzenernährung. Expertengespräch „Uran – Gesundheits- und Umweltrisiken durch den Einsatz von Phospho-Düngern in der Landwirtschaft“, Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz, Bonn, 26.-27.02.2013

Hund-Rinke, K., Hennecke, D.:

An evaluation of studies on nano TiO₂ fate and ecotoxicity for risk assessment – experiences from the OECD Sponsorship Programme. SETAC Europe 23rd Annual Meeting, Glasgow, UK, 12.-16.05.2013

Hund-Rinke, K.:

Nachweis der photokatalytischen Wirkung auf Organismen – Aussagen für den Außenbereich. Photokatalyse-Kolloquium des Fachverbandes Angewandte Photokatalyse im Verband der Mineralfarbenindustrie e. V., Frankfurt, 09.10.2013

Hund-Rinke, K.:

Suitability of OECD TG 216 as an indicator test for toxic effects of nano-Ag on soil microflora. The 6th International Symposium on Nanotechnology, Occupational and Environmental Health (NanOEH), Nagoya, Japan, 28.-31.10.2013

Ibrahim, L., Preuss, T. G., Schäffer, A., Schäfers, C.,

Hommen, U.:

Population modelling for an ecologically more relevant pesticide risk assessment for fish. 8th Symposium for European Freshwater Sciences (SEFS), Münster, 01.-05.07.2013

J - L

Klawonn, T.:

Verfügbarkeit von Metallen in wässrigen Medien.

GDCh-Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie, Arbeitskreis Umweltmonitoring, Frankfurt, 14.02.2013

Klein, M.:

How to use the plant uptake factor in PELMO. Workshop on plant uptake of pesticides in FOCUS leaching models for the pesticide registration process in the EU; Conference on the Pesticide Behavior in Soils, Water and Air, University of York, UK, 02. -04.09.2013

Knopf, B., Nguetseng Nguaguim, R., Rüdell, H.:

Retrospektives Monitoring von Quecksilber in Fischen europäischer Gewässer. 18. Jahrestagung der SETAC GLB, Essen, 23. -26.09.2013

Kotthoff, M., Krautwurst, D.:

Geruchsrezeptoren für die chiralen Schlüsselaromastoffe (-)/(+)-Carvon – Molekulare Mechanismen der sensorischen Enantiomerendifferenzierung. Arbeitstagung des Regionalverbands NRW der Lebensmittelchemischen Gesellschaft in der Gesellschaft der Deutschen Chemiker, Münster, 06.03.2013

Kotthoff, M., Krautwurst, D.:

Olfactory receptors are differentially equipped with combinations of evolutionary conserved intracellular trafficking signals. 10th Wartburg Symposium on Flavor Chemistry & Biology, Eisenach, 16. -20.04.2013

M - O

Marschang, R. E., Kreisel, K., Henn, S., Claßen, S., Hommen, U., Schlechtriem, C.:

Lime Disinfection of fish ponds: Effects on viruses and on invertebrate communities. 62nd International

Conference of the Wildlife Disease Association, Knoxville, Tennessee, 27.07. -02.08.2013

Müller, J., Kotthoff, M., Bücking, M.:

State of the art in food analysis methods. COMS 2013, Enschede, Niederlande, 25. -27.08.2013

P - R

Rüdell, H., Hommen, U., Heiß, C.:

Sensitivitätsanalyse eines EXCEL-Tools für Bioligandenmodelle (BLM) und Evaluierung mit deutschen Monitoring-Daten. GDCh-Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie, Arbeitskreis Umweltmonitoring, Frankfurt, 14.02.2013

Rüdell, H.:

Nutzung von Daten aus dem Umweltmonitoring für die Bewertung des Bioakkumulationspotenzials von Stoffen. Kolloquium – Bioakkumulation in aquatischen Systemen: Methoden, Monitoring, Bewertung, Koblenz, 06.-07.03.2013

Rüdell, H.:

Environmental specimen banks as tools for substance-related monitoring. 2nd International Fresenius Conference – Environmental Risk Assessment of Biocides, Köln, 25.-26.04.2013

Rüdell, H., Nowak, J., Müller, J., Ricking, M., Quack, M., Klein, R.:

Temporal and spatial comparison of HBCD diastereomer levels in fish and suspended particulate matter from European freshwater and estuary sites. 20th International Conference of Environmental Indicators (ICEI 2013), Trier University, Trier, 16. -19.09.2013

Rüdell, H.:

Considerations for the use of environmental specimen bank monitoring data for the risk assessment of

chemicals. International Conference on Environmental Specimen Banks (ICESB 2013) – Securing a Strategy to Monitor Emerging Pollutants in the Regional and Global Environment, Shanghai, China, 13. - 15.10.2013

Rüdel, H.:

Nutzung des Biotamonitorings der Umweltprobenbank zur Bewertung des Bioakkumulationspotentials von Stoffen. Workshop „Umweltmonitoring und Risikomanagement bedenklicher Stoffe: Wie können beide Seiten voneinander profitieren?“, Umweltbundesamt, Dessau, 12. - 13.11.2013

Rüdel, H.:

Konzept für ein Nachzulassungsmonitoring für Pflanzenschutzmittel, Biozide und Arzneimittel. Workshop „Umweltmonitoring und Risikomanagement bedenklicher Stoffe: Wie können beide Seiten voneinander profitieren?“, Umweltbundesamt, Dessau, 12. - 13.11.2013

S - U

Schäfers, C.:

Ökologische Ansätze in der aquatischen Ökotoxikologie. Westfälische Wilhelms-Universität Münster, 31.01.2013

Schäfers, C.:

Mikroevolutionäre Folgen anthropogener Umwelteinflüsse. Universität Koblenz-Landau, 01.02.2013

Schäfers, C., Knopf, B., Ruedel, H., Ebke, K., Hommen, U.:
Why testing stones in mesocosms? SETAC Europe 23rd Annual Meeting, Glasgow, UK, 12.-16.05.2013

Schäfers, C.:

Die Rache der Kröten. Universität Koblenz-Landau, 05.06.2013

Schäfers, C.:

Wissenschaftliche Grundlagen: Umweltchemische und Ökotoxikologische Bewertung für die Einstufung.

Informationsveranstaltung von BMU, UBA und KBwS: Einstufung wassergefährdender Stoffe – Neuerungen durch die Bundesverordnung (AwSV), Presse- und Informationsamt der Bundesregierung, Berlin, 10. - 11.10.2013

Schäffer, A., Hammers-Wirtz, M., Hommen, U., Klein, M., König, W., Pieper, S., Poßberg, C., Römbke, J., Roß-Nickoll, M., Scheffczyk, A., Schmidt, B., Scholz-Starke, B., Toschki A.:

Soil organisms exposed to plant protection products – analysis of exposure and effects over different soil layers. 18. Jahrestagung der SETAC GLB, Essen, 23. - 26.09.2013

Schlechtriem, C.:

Fish oil replacement in aquafeeds – effect on product quality. Aquaculture Forum, Workshop III, Bremerhaven, 18. - 19.02.2013

Schlechtriem, C.:

Experimentelle Bewertung des Biomagnifikationspotentials von Chemikalien. Kolloquium – Bioakkumulation in aquatischen Systemen: Methoden, Monitoring, Bewertung, Koblenz, 06. - 07.03.2013

Schlechtriem, C.:

Wie kommt das Gift auf den Teller? Untersuchungen zur Bioakkumulation in der Nahrungskette. Biologisches Kolloquium, Universität Siegen, 24.04.2013

Schlechtriem, C., Bruckert, H. J., Schäfers, C.:

The freshwater amphipod *Hyalella azteca* as an alternative test organism for bioaccumulation studies.

SETAC Europe 23rd Annual Meeting, Glasgow, UK, 12.-16.05.2013

Schlechtriem, C., Hein, A., Klein, M., Koch, W.:

Use of veterinary medical products in freshwater aquaculture: Exposure scenarios for the assessment of environmental concentrations. SETAC Europe 23rd Annual Meeting, Glasgow, UK, 12.-16.05.2013

Schlechtriem, C., Claßen, S., Becker, D., Rinke, S., Hommen, U., Marschang, R.:

Disinfection of aquaculture facilities: Acute toxicity of disinfectants to aquatic macroinvertebrates. SETAC Europe 23rd Annual Meeting, Glasgow, UK, 12.-16.05.2013

Schlechtriem, C., Bruckert, H. J., Schäfers, C.:

Die Süßwasseramphipode Hyalella azteca als alternativer Testorganismus für Bioakkumulationsstudien. 18. Jahrestagung der SETAC GLB, Essen, 23.-26.09.2013

Schlich, K.:

Untersuchungen zur ökotoxikologischen Wirkung von Silbernanopartikeln – der Weg von der Kläranlage bis zum Eintrag in landwirtschaftliche Flächen. Nano-Forum 2013, Hohenstein Institute, Bönningheim, 12.12.2013

Simon, M., Herrchen, M., Förster, B., Graf, N., Römbke, J., Kühnen, U., Ebert, I.:

Veterinary antibiotics in terrestrial plant tests – Effects of a more realistic exposure way via manure. SETAC Europe 23rd Annual Meeting, Glasgow, UK, 12.-16.05.2013

Teigeler, M., Schäfers, C.:

Can we use kinetic data to estimate chronic effect levels for exposure situations different from laboratory EDC testing? SETAC Europe 23rd Annual Meeting, Glasgow, UK, 12.-16.05.2013

V - Z

Wasmuth, C.:

Transformations- und Lösungsverhalten von Silber-Nanopartikeln unter standardisierten Bedingungen. 18. Jahrestagung der SETAC GLB, Essen, 23.-26.09.2013

Weinfurtner, K., Drabkin, D.:

LaTerra – Wirkung von Biokohlesubstraten in Aufforstungen und Weihnachtsbaumkulturen. BMBF-Statuskonferenz „Nachhaltiges Landmanagement“, Berlin, 17.-19.04.2013

POSTER

MOLEKULARBIOLOGIE / MOLECULAR BIOLOGY

A - C

Aminake, M. N., Apitus, F., Fischer, R., Pradel, G.:
Development of a novel ELISA-based assay for the detection of mature gametocytes. 11th Malaria Meeting, Aachen, Germany, 08.-09.11.2013

Beiss, V., Sack, M., Scheuermayer, M., Boes, A., Pradel, G., Fischer, R.:

Evaluating PfGAP50 as a component of novel recombinant subunit vaccines derived from plants. 11th Malaria Meeting, Aachen, Germany, 08.-09.11.2013

Bialon, M., Schachler, K., Sieben, T., Segun, A. D., Fischer, R., Pittman, C., Stein, S., Barth, S.:
A new diagnostic tool to detect early breast cancer. Biomedica, Aachen (M3), 19.06.2013

Blume, T., Fitting, J., Helfrich, W., Barth, S.:
Construction and evaluation of C38-specific single-chain antibody fusion proteins for diagnosis and targeted therapy of hematopoietic malignancies. Biomedica, Aachen (P2), 19.06.2013

Blume, T., Fitting, J., Stein, C., Helfrich, W., Fey, G., Barth, S.:
Optimization of highly specific SNAP-tag labeled antibody fragments and cytolytic fusion proteins for diagnosis and targeted therapy of hematopoietic malignancies. Antibody Engineering and Therapeutics, Huntington Beach, USA (2013)

Boes, A., Spiegel, H., Fischer, R.:
Holistic approach to malaria elimination. 11th Malaria Meeting, Aachen, 08.-09.11.2013

von Bohl, A., Kühn, A., Simon, N., Ngongang, V. N., Baumeister, S., Gieseke, M., Dude, M. A., Fischer, R., Pradel, G.:

A multimeric protein complex in the sexual stages of *Plasmodium falciparum*. 11th Malaria Meeting, Aachen, Germany, 08.-09.11.2013

Buntru, M., Vogel, S., Spiegel, H., Schillberg, S.:
BY2 cell-free lysate: An alternative in vitro translation system. 2. Statusseminar Zellfreie Bioproduktion, Berlin, Germany, 14.03.2013

D - F

de Bruin, N., Talmon, S., Geisslinger, G., Ferreirós, N., Angioni, C., Parnham, M. J.:
Behavioral abnormalities in paralysis-free periods during EAE in SJL mice: reversal of social recognition deficits and CNS lipid changes following late treatment with FTY-720. Neuroscience Meeting, San Diego, California, USA, 09.-13.11.2013

Fendel, R., Kapelski, S., Maskus, D., Seidel, M., Addai-Mensah, O., Reiman, A., Fischer, R., Klockenbring, T., Barth, S.:
Recombinant human anti-malarial monoclonal antibodies – a technology platform. 11th Malaria Meeting, Aachen, Germany, 08.-09.11.2013

Fritsch, L., Wambach, C., Schillberg, S., Schröper, F.:
Next Generation Sequencing based investigation of genetic characteristics influencing the nutrient content in crop plants. 26. Tagung Molekularbiologie der Pflanzen, Dabringhausen, Germany, 26.02.-01.03.2013

Fritsch, L., Wambach, C., Schillberg, S., Schröper, F.:
Next Generation Sequencing based investigation of genetic characteristics influencing the nutrient content in crop plants. „Black Forest Summer School“, Herzogenhorn, Germany, 10.-13.09.2013

G - I

Hristodorov, D., Mladenov, R., von Felbert, V., Huhn, M., Fischer, R., Barth, S., Thepen, T.:

Fighting chronic inflammation - CD64 specific elimination of M1 macrophages. Biomedica Aachen: P11, 19.06.2013

Hristodorov, D., Mladenov, R., von Felbert, V., Huhn, M., Fischer, R., Barth, S., Thepen, T.:

Fighting chronic inflammation - CD64 specific elimination of M1 macrophages. Biomedica, Aachen (P11), 19.06.2013 (Poster Award Winner)

Hristodorov, D., Mladenov, R., von Felbert, V., Huhn, M., Fischer, R., Barth, S., Thepen, T.:

Fighting chronic inflammation - CD64 specific elimination of M1 macrophages. 15th Intern. Congress of Immunology, Milano, Italy, 22.-27.10.2013 (abstract published in Frontiers in Immunology)

Hristodorov, D., Mladenov, R., Pardo, A., Pham, A. T., Huhn, M., Fischer, R., Thepen, T., Barth, S.:

Novel human fusion protein kills proliferating cancer cells. Biomedica, Aachen, 19.06.2013

J - L

Jungk, F., Krause, H. J., Schillberg S., Schröper, F.:

Fast and highly sensitive detection of plant pathogens using a novel magnetic immunoassay. 26. Tagung Molekularbiologie der Pflanzen, Dabringhausen, Germany, 26.02.-01.03.2013

Kapelski, S., Fischer, R., Klockenbring, T., Barth, S., Fendel, R.: **Evaluation of a protective immune response via antibody dependent respiratory burst (ADRB).** 3rd International Conference on Malaria Vaccines for the World, Lausanne, Switzerland, 22.-24.04.2013

Kapelski, S., Fischer, R., Klockenbring, T., Barth, S., Fendel, R.: **Intra- vs. extracellular - where do neutrophils kill the parasite?** 11th German Malaria Meeting, Aachen, 08.-09.11.2013

Lötsch, J., Walter, C., Nöth, U., Deichmann, R., Oertel, B. G.: **Delta-9-tetrahydrocannabinol impedes pain memory. A pharmacological fMRI study in humans.** 79. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie e.V., Halle/Saale, Germany, 05.-07.03 2013

M - O

Maskus, D. J., Bethke, S., Boes, A., Spiegel, H., Klockenbring, T., Fischer, R., Barth, S., Fendel, R.:

Efficient antibody rescue from antigen-specific human B lymphocytes following Epstein - Barr virus-transformation. 11th German Malaria Meeting, Aachen, 08.-09.11.2013

Mladenov, R., Hristodorov, D., Huhn, M., Fischer, R., Barth, S., Thepen, T.:

Immunomodulation of M1-polarized macrophages in chronic inflammation. 43rd Annual Meeting of German Society for Immunology (DGfI), Mainz, 14.09.2013

Oertel, B. G., Lötsch, J., Lütjohann, D.:

Indication of CYP3A4 inhibition by fluconazole using 4 β -hydroxycholesterol as a validated serum marker is hidden by a decreased catabolism. 79. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie e.V., Halle/Saale, Germany, 05.-07.03 2013

Oertel, B. G., Doehring, A., Roskam, B., Kettner, M., Hackmann, N., Ferreirós, N., Schmidt, P. H., Lötsch, J.: **Genetic-epigenetic interaction prevents μ -opioid receptor up-regulation in opiate addicts carrying**

OPRM1 variant 118A>G. 79. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie e.V., Halle/Saale, Germany, 05.-07.03 2013

P - R

Pickert, D., Barth, S., Nachreiner, T.:

Selective manipulation of antigen-specific B lymphocytes. Biomedica Aachen: P17 (2013)

S - U

Schröper, F., Jungk, F., Krause, H. J., Schillberg, S.:

Fast and highly sensitive detection of plant pathogens using a novel magnetic immunoassay. 7th EPSO Conference 'Plants for a Greening Economy', Porto Heli, Greece, 01.-04.09.2013

Seidel, M., Addai-Mensah, O., Fischer, R., Klockenbring, T., Reimann, A., Barth, S., Fendel, R.:

Isolation of Plasmodium falciparum specific monoclonal human antibodies by Mini Phage display. 3rd International Conference on Malaria Vaccines for the World, Lausanne, Switzerland, 22.-24.04.2013

V - Z

Weißbach, T., Sologub, L., Fischer, R., Pradel, G.:

Effect of DPAP-specific inhibitors on gametogenesis in Plasmodium falciparum. 11th Malaria Meeting, Aachen, Germany, 08.-09.11.2013

Wirth, C., Deligianni, E., Scheuermayer, M., Fischer, R., Siden-Kiamos, I., Pradel, G.:

The role of the perforin-like protein PPLP2 during egress of malaria gametocytes from the red blood cell. 11th Malaria Meeting, Aachen, 08.-09.11.2013

ANGEWANDTE OEKOLOGIE / APPLIED ECOLOGY

A - C

Bänsch-Baltruschat, B., Claus, E., Coors, A., Duis, K., Heining, P., Hommen, U., Prutz, I., Rauert, C., Reifferscheid, G., Rüdell, H., Schönfeld, J., Keller, M.:

Nutzung von Monitoringdaten für die Bewertung und Regulierung bedenklicher Stoffe. 18. Jahrestagung der SETAC GLB, Essen, 23.-26.09.2013

Bodewein, L., Di Fiore, S., Hollert, H., Fenske, M.:

Toxicity of dendrimers in the Fish Embryo Toxicity Test (FET) with Danio rerio. The 3rd Young Environmental Scientists (YES) Meeting 2013, Krakow, Poland, 11.-13.02.2013

Brüggemann, M., Teigeler, M.:

Reproduktionstest mit einer Molluskenart unter Berücksichtigung unterschiedlicher sexual endokriner Wirkmechanismen. 18. Jahrestagung der SETAC GLB, Essen, 23.-26.09.2013

D - F

Diaz, C., Rosch, A., Bücking, M.:

Sequential inoculation of non-Saccharomyces in Riesling vinification. 64th ASEV National Conference, Monterey, USA, 24.-27.06.2013

Diaz, C., Kotthof, M., Bücking, M.:

A new approach to species differentiation in food and feed. 6th International Symposium on Recent Advances in Food Analysis (RAFA 2013), Prague, Czech Republic, 05.-08.11.2013

Doeren, L., Christl, H., Hommen, U., Ebke, P.:

Species sensitivity distribution tests with Macrophytes in outdoor mesocosms. SETAC Europe 23rd Annual Meeting, Glasgow, UK, 12.-16.05.2013

Elbers, S., Classen, S., Hommen, U., Marschang, R., Schlechtriem, C.:

Fish pond disinfection after outbreaks of virus epidemics: Assessment of pollutant effects. SETAC Europe 23rd Annual Meeting, Glasgow, UK, 12.-16.05.2013

Fenner, K., Junker, T., Hennecke, D.:

Persistence testing at the sediment-water face: Results from OECD 308 and 309 studies. 15th Cefic-LRI Annual Workshop 2013, Brussels, Belgium, 20.-21.11.2013

G - I

Graf, N., Förster, B., Römbke, J., Simon, M., Herrchen, M., Kühnen, U., Ebert, I.:

The application via manure – A better choice for a more realistic exposure. SETAC Europe 23rd Annual Meeting, Glasgow, UK, 12.-16.05.2013

Hommen, U., Schäfers, C., Rüdell, H., Knopf, B., Schlegel, C., Rogevich, E. C.:

Derivation of a regulatory acceptable concentration for Ni in freshwater ecosystems – a community level study in microcosms. 8th Symposium for European Freshwater Sciences (SEFS), Münster, 01.-05.07.2013

Ibrahim, I., Focks, A., van den Brink, P. J., Hazlerigg, C. R., Thorbek, P., Preuss, T. G., Hommen, U.:

A spatially explicit model for the effects of plant protection products on a representative vulnerable fish species in edge-of-field water bodies. SETAC Europe 23rd Annual Meeting, Glasgow, UK, 12.-16.05.2013

J - L

Jürling, H., Müller, J., Kotthoff, M.:

Towards problems in the determination of short chain PFAS by UPLC-MS/MS in fruits and vegetables.

6th International Symposium on Recent Advances in Food Analysis, Prague, Czech Republic, 05.-08.11.2013

Kampe, S., Muth-Köhne, E., Debus, R., Fenske, M.:

Neuromast damage as an informative and sensitive new endpoint for the zebrafish embryo toxicity test (zFET).

The 3rd Young Environmental Scientists (YES) Meeting 2013, Krakow, Poland, 11.-13.02.2013

Klawonn, T., Knopf, B., Rüdell, H.:

Transformation/dissolution testing of metals and metal compounds according to OECD Guidance 29. 18. Jahrestagung der SETAC GLB, Essen, 23.-26.09.2013

Klein, M.:

Long term surface water simulations using the FOCUS scenarios. Conference on the Pesticide Behavior in Soils, Water and Air, University of York, UK, 02.-04.09.2013

Knopf, B., Klawonn, T., Rüdell, H.:

Bioaccessibility of metals and metal compounds.

18. Jahrestagung der SETAC GLB, Essen, 23.-26.09.2013

Kühnen, U., Ebert, I., Berkner, S., Simon, M., Herrchen, M., Förster, B., Graf, N., Römbke, J.:

Environmental risk assessment of veterinary medicines – A new concept for a plant test with more realistic exposure scenario.

SETAC Europe 23rd Annual Meeting, Glasgow, UK, 12.-16.05.2013

M - O

Macherey, M., Schiller, V., Kriehuber, R., Hollert, H., Fenske, M.:

Altered gene regulation as early evidence for endocrine

disruption by androgenic and antiestrogenic disruption in zebrafish embryos. SETAC Europe 23rd Annual Meeting, Glasgow, UK, 12.-16.05.2013

P - R

Rauert, C., Baensch-Baltruschat, B., Claus, E., Coors, A., Heininger, P., Prutz, I., Hommen, U., Reifferscheid, G., Rüdél, H., Keller, M., Schoenfeld, J.:

Environmental monitoring for the risk management of substances of high concern with the focus on PBT substances. SETAC Europe 23rd Annual Meeting, Glasgow, UK, 12.-16.05.2013

Rüdél, H., Nowak, J., Müller, J., Ricking, M., Quack, M., Klein, R.:

Temporal and spatial comparison of HBCD diastereomer levels in fish and suspended particulate matter from European freshwater and estuary sites. 18. Jahrestagung der SETAC GLB, Essen, 23.-26.09.2013

S - U

Schäfers, C., Knopf, B., Rüdél, H., Ebke, K.-P., Hommen, U.:

A model ecosystem approach to assess the effects of copper slag armour stones on a freshwater community. 8th Symposium for European Freshwater Sciences (SEFS), Münster, 01.-05.07.2013

Schäfers, C.:

Scientific mediation between regulation and industry. POLEKO International Trade Fair of Environmental Protection, Posen, Poland, 07.-10.10.2013

Schlechtriem, C., Classen, S., Becker, D., Rinke, S., Hommen, U., Marschang, R.:

Medicine. Disinfection of aquaculture facilities: Acute toxicity of disinfectants to aquatic macroinvertebrates. SETAC Europe 23rd Annual Meeting, Glasgow, UK, 12.-16.05.2013

Schlich, K., Terytze, K., Hund-Rinke, K.:

Risk assessment of one specific silver nanoparticle in the sewage sludge pathway. SETAC Europe 23rd Annual Meeting, Glasgow, UK, 12.-16.05.2013

Sonnack, L., Muth-Köhne, E., Schlich, K., Hischen, F., Baumgartner, W., Hund-Rinke, K., Hollert, H., Fenske, M.:

Investigating fundamental characteristic of metal toxicity in zebrafish (*Danio rerio*) embryos.

The 3rd Young Environmental Scientists (YES) Meeting 2013, Krakow, Poland, 11.-13.02.2013;
SETAC Europe 23rd Annual Meeting, Glasgow, UK, 12.-16.05.2013

V - Z

Weiß, U., Drabkin, D., Rademacher, A., Weinfurter, K., Haubold-Rossar, M.:

LaTerra: Anwendung von Biokohle-Substraten auf ertragsschwachen Standorten (Lausitz) und im Waldmanagement (Hochsauerlandkreis). BMBF-Statuskonferenz „Nachhaltiges Landmanagement“, Berlin, 17.-19.04.2013

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
Prof. Dr. Christoph Schäfers
Dr. Richard Twyman

Koordination und Gestaltung / *Coordination*

Dr. Arno Pütz
Brigitte Peine

Layout, Satz, Bildverarbeitung / *DTP*

Maren Luitjens

Druck / *Production*

Fraunhofer IRB Mediendienstleistungen, Stuttgart

Bildquellen / *Photo acknowledgements*

p. 12, 13: Klaus-Peter Kappest
p. 14, 15: Ulrich Kaifer (Studio 95)
p. 29, 32: Klaus-Peter Kappest
p. 33: Frank Peinemann (Studio 95)
p. 34: D.N.S. Werbeagentur
p. 75: Frank Peinemann (Studio 95)
p. 81: Helmut Segner, Universität Bern
p. 89: ©2011-2013 Foodmicrosystems.eu
p. 103 (links/left): André Zeppenfeld, Universität Siegen
p. 104: Fraunhofer ITEM
p. 105: MEV-Verlag
p. 114: Fraunhofer IIS
p. 115 (links/left): Fraunhofer IBMT
p. 115 (rechts/right): Fraunhofer IPK
p. 116: MEV-Verlag
p. 117 (rechts/right): Fraunhofer IVV
p. 118: ©Thorwald Hoffmann, www.geschossen.com
p. 121: ©Wolfram Scheible/Fraunhofer

Weiteres Bildmaterial / *further photographs*

Fraunhofer IME, Fraunhofer CMB, FCR – Center for Systems
Biotechnology, Fraunhofer-Gesellschaft, RWTH Aachen
University

Titelfoto / *Photo coverage*

Hemmhofformation durch / *formation of an inhibition zone by*
Coccinella septempunctata (links/left und/and)
Harmonia axyridis (rechts/right)

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

Schlossplatz 8
48143 Münster, Germany
Tel: +49 251 8322 - 302
Fax: +49 251 8328 - 371

Fraunhofer IME

Insektenbiotechnologie und Bioressourcen

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 69 6301-7617