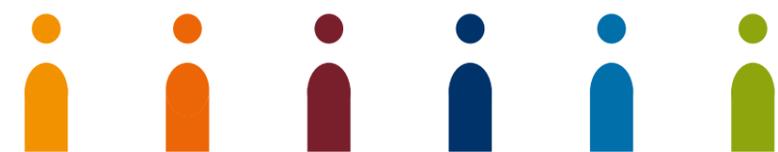
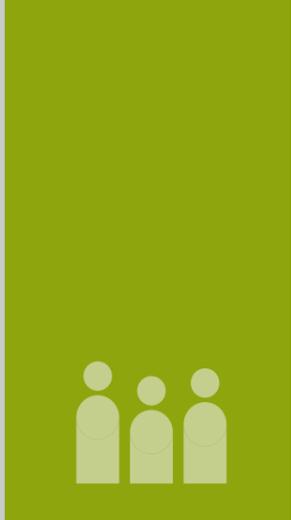
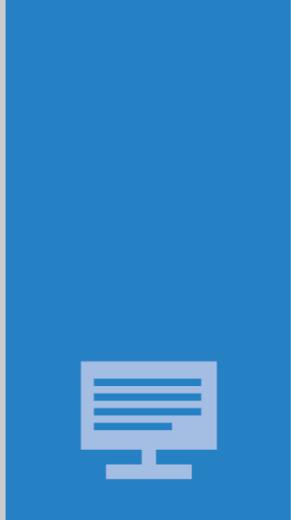
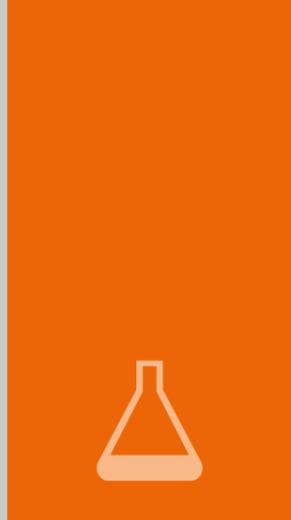




**NACHWUCHSWISSENSCHAFTLER FÜR DIE
FORSCHUNG VON HEUTE UND MORGEN**





Vorwort

Das Institut

**Aus der
Forschung**

Im Gespräch

Im Fokus

**Ausgewählte
Publikationen**

**Menschen
und Ereignisse**

**Fakten 2018
Impressum**

5 | 6

7 | 28

29 | 42

43 | 48

49 | 54

55 | 62

63 | 78

79 | 112

**Das Fraunhofer IME im
Profil**

**Das Fraunhofer IME in der
Fraunhofer-Gesellschaft**

Kuratorium

**Geschäftsfelder, -bereiche
Molekulare Biotechnologie,
Angewandte Oekologie
und Bioressourcen,
Translationale Medizin**

**Institutsleitung und
Standorte**

Das Institut in Zahlen

**Nachwuchswissenschaftler
für die Forschung von
heute und morgen**

**Kristallstruktur eröffnet
Einblicke in pflanzliches
Mechanoprotein**

**Flüchtige Chemikalien:
Neuer Testaufbau liefert
zuverlässige Abbaudaten**

**Neues Modellsystem zur
Studie von Harnwegs-
infektionen**

**Das Auge als Fenster
zum Nervensystem**

**Mit Nanosonden mikro-
bielle Toxine in Lebens-
mitteln aufspüren**

**Stammzelllabor: Betrieb
rund um die Uhr**

**Klinische Forschung:
Ein Schlüsselfaktor von
Erkenntnis zur Innovation**

Interview mit
Dr. Frank Behrens

**Molekulare Fingerabdrü-
cke: Schädliche Umwelt-
wirkungen vorhersagen**

Dr. Sebastian Eilebrecht und
Prof. Dr. Carsten Claussen

**Eine unerledigte
Aufgabe: Der Bedarf an
Taxol wächst**

**Eine neue Strategie
zur Bekämpfung gram-
negativer Bakterien**

**Schmerzen in der Entste-
hung verhindern**

**Natürliche Viren als
Mittel für die biologische
Schädlingsbekämpfung**

**Eine alternative Strategie
zur Reinigung monoklo-
naler Antikörper**

**Bakterien in Lebens-
mitteln schneller
nachweisen**

Kurz berichtet:
Mitarbeiter, Begegnungen,
Erfolge und neue Perspektiven
am Fraunhofer IME

Publikationen

Patente

**Bachelor-, Master-, Staats-
examens- und Doktor-
arbeiten**

**Netzwerke in Wissenschaft
und Industrie**

Impressum

Bildquellen

Information

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit haben wir auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für beiderlei Geschlecht.

WILLKOMMEN



Wissenschaftliche Grenzen erweitern und innovative Lösungen für eine gesunde und nachhaltige Zukunft entwickeln: Dafür arbeiteten wir auch im Jahr 2018 zielorientiert und konsequent - in unseren drei Institutsbereichen »Molekulare Biotechnologie«, »Angewandte Oekologie und Bioressourcen« und »Translationale Medizin«, an sechs Standorten in Deutschland. Unser Erfolg wird u.a. durch die fortlaufend hohe Unterstützung unserer angewandten Forschung durch öffentliche Fördergeber und Unternehmen untermauert.

Die Kollegen in Frankfurt trugen weiter zur strategischen Positionierung und Profilbildung der Fraunhofer-Gesellschaft in der Gesundheitsforschung bei und setzten sich in vielen kompetitiven Antragsverfahren durch. Highlight war u.a. der Erfolg bei der Proof-of-Concept-Initiative für die Entwicklung des zweiten eigenen Wirkstoffkandidaten TMP-002 zur Behandlung Chemotherapie-induzierter neuropathischer Schmerzen. Im Rahmen des bewilligten Leitprojektes MED²ICIN positionieren sich die beiden Standorte Frankfurt und Hamburg in Kooperation mit anderen Fraunhofer-Instituten auf dem Wachstumsmarkt der künstlichen Intelligenz und des Maschinenlernens zur Entwicklung eines digitalen Patientenmodells mit dem Ziel, die Gesundheitsausgaben in Deutschland nachhaltig zu senken. Das Fraunhofer-Cluster of Excellence CIMD wurde als virtuelles Institut etabliert und bündelt die interdisziplinäre Kompetenz der beteiligten Institute zur Entwicklung innovativer Therapien für immunmedierte Erkrankungen. Ferner wurden in Kooperation mit industriellen Partnern weitere multizentrische AMG-Studien auf verschiedenen Indikationsgebieten initiiert in denen Fraunhofer als Sponsor nach AMG fungiert. Als weitere Schwerpunkte sind die Aktivitäten in der Ärztereinbildung, wie dem zertifizierten Exzellenzworkshop »Psoriasis-Arthritis und Axiale Spondylarthritis«, und Workshops auf dem Gebiet Nanoformulierung zu nennen.

In Münster geht die Erfolgsstory »Kautschuk aus Löwenzahn« weiter: Im Juni verlieh die WWU Münster den Transferpreis 2017/2018 für das Projekt »Taraxagum™« an Prof. Dr. Dirk Prüfer und Team in Kooperation mit der Continental Reifen Deutschland GmbH, und Ende des Jahres weihte Continental das »Taraxagum Lab Anklam« ein. In Zusammenarbeit mit der WWU Münster, dem Pflanzenzuchtunternehmen ESKUSA, der Continental Reifen GmbH Deutschland und dem Julius Kühn-Institut entwickelte das Team um Dirk Prüfer den russischen Löwenzahn innerhalb weniger Jahre von einer Wild- zu einer Nutzpflanze. Am Standort Aachen wurde ein zellfreies Expressionssystem weiterentwickelt, das alle auf dem Markt befindlichen eukaryotischen zellfreien Systeme übertrifft und nun von einem Start-up Unternehmen kommerziell vertrieben wird. Darüber hinaus stand die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses im Fokus, und die jungen Kollegen übernahmen bei einer Reihe von Projekten wichtige Aufgaben, so z. B. bei der Etablierung neuer Schnellverfahren zur Detektion von Cholera-toxinen oder alternativer Strategien zur Reinigung monoklonaler Antikörper.

Für den Bereich »Angewandte Oekologie und Bioressourcen« stand das Jahr 2018 im Zeichen der Großbaumaßnahmen für die neuen Gebäude an den Standorten Schmallenberg und Gießen. Trotz der umfangreichen Baumaßnahmen wuchsen Umsatz und Mitarbeiterzahl in Schmallenberg auch 2018 weiter. Die Industrieerträge konsolidierten sich auf hohem Niveau. Die Kollegen bauten Forschung und Entwicklung im Bereich der internationalen Richtlinien weiter aus. Unter der Leitung des Fraunhofer IME begannen Validierungen neuer OECD-Richtlinien für die chronische Fischtoxizität (Zebrafish Extended One Generation Reproduction Test) und einer alternativen Testmethode für die Bioakkumulation (Hyalella Bioconcentration Test), wurden Ringtests für den »transpiration stream concentration factor« durchgeführt und die Anpassung der OECD-Richtlinien für die Testung von Nanomaterialien vorangebracht. Die Kollegen in Gießen bauten ihre führende Rolle auf dem Gebiet der Insektenbiotechnologie weiter aus. Erfolgreich in der Industrieakquise warben sie Projekte auf dem weltweit prosperierenden Gebiet der Proteingewinnung aus Insekten in Insektenfarmen ein. Die Kollegen initiierten den Aufbau einer deutschen Stammsammlung für den biologischen Pflanzenschutz. In dieser werden gezielt neue Insektenpathogene identifiziert und für Anwendungen zur biologischen Kontrolle von Schad- und Vektorinsekten entwickelt. Die Justus-Liebig Universität etablierte den weltweit ersten Masterstudiengang »Insect Biotechnology and Bioresources«. Prof. Dr. Marc Schetelig nahm den Ruf der Justus-Liebig Universität auf die Professur für Insektenbiotechnologie im Pflanzenschutz an.

In diesem Jahr rücken wir unsere Nachwuchswissenschaftler im Berichtsteil in den Vordergrund. Die Förderung von Nachwuchswissenschaftlern ist für uns am Fraunhofer IME mit dem Blick auf die Zukunft ein besonders Anliegen. Unsere Nachwuchswissenschaftler tragen auf entscheidende Weise zu Erkenntnisgewinn und Innovation in unserem Institut bei. Ihre Beiträge veranschaulichen unsere Stärke der wissenschaftlichen und methodischen Expertise in einem breiten Spektrum der Lebenswissenschaften. Lassen Sie sich neugierig machen auf und begeistern für die Arbeit unserer Nachwuchswissenschaftler in den drei Institutsbereichen.

Zum Abschluss bedanken wir uns bei allen, die mit Ihrem Einsatz und Ihrer Unterstützung zu dem erfolgreichen Jahr 2018 beigetragen haben: Unseren Geschäfts- und Kooperationspartnern danken wir für die sehr gute und vertrauensvolle Zusammenarbeit, unseren Mitarbeitern für ihr großes Engagement. Wir wünschen allen Beteiligten ein ebenso erfolgreiches Jahr 2019.

Frankfurt am Main, Schmallenberg und Aachen im März 2019

Prof. Dr. Gerd Geißlinger

Prof. Dr. Christoph Schäfers

Prof. Dr. Stefan Schillberg



DAS INSTITUT

Das Fraunhofer IME im Profil

Das Fraunhofer IME in der Fraunhofer-Gesellschaft

Kuratorium

Geschäftsfelder, Geschäftsbereiche
Molekulare Biotechnologie,
Angewandte Oekologie und Bioressourcen
Translationale Medizin

Standorte

Das Institut in Zahlen

Nachwuchswissenschaftler für die Forschung
von heute und morgen

»1«

Das Institut am Standort
Schmallenberg wurde bereits
1959 in die Fraunhofer-
Gesellschaft überführt,
Visualisierung des Neubaus.



DAS FRAUNHOFER IME IM PROFIL

Das Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie IME umfasst seit Beginn des Jahres 2017 die drei Bereiche »Molekulare Biotechnologie«, »Angewandte Oekologie und Bioressourcen« und »Translationale Medizin«. Zum 1. Juli 2018 berief der Vorstand der Fraunhofer-Gesellschaft Herrn Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger in die Leitung des Fraunhofer IME. Bereits seit Januar 2017 hatte er diese Funktion als kommissarischer Geschäftsführer inne. Prof. Dr. Schillberg und Prof. Dr. Schäfers bleiben weiterhin kommissarische Mitglieder der Institutsleitung.

Das Fraunhofer IME ist ein starker Partner für Vertragsforschung in den Bereichen Pharma, Medizin, Chemie, Bioökonomie, Landwirtschaft sowie Umwelt- und Verbraucherschutz. Unser Forschungs- und Dienstleistungsangebot richtet sich an die Industrie, an kleine und mittelständische Unternehmen und die öffentliche Hand. Im Jahr 2018 bestanden Kooperationen mit etwa 100 nationalen und internationalen Kunden aus der Industrie sowie mit mehreren internationalen Industrieverbänden, für die vertrauliche Projekte realisiert wurden. Die interdisziplinäre Organisation des Instituts ermöglicht dabei das bereichs- und schwerpunktübergreifende Bearbeiten komplexer Projekte, bei Bedarf auch in Kooperation mit externen Instituten und Partnern. Wir arbeiten eng verzahnt mit der Grundlagenforschung und sind international vernetzt. Unsere Labore mit modernster Ausstattung einschließlich GMP-Anlagen und komplexen Umweltsimulationsanlagen ermöglichen ein breites Forschungs- und Dienstleistungsangebot.

Ende 2018 hatte das Institut 534 Mitarbeiter – an seinen Standorten Aachen, Münster, Schmallenberg, Gießen, Frankfurt am Main und Hamburg. Es ist personell und inhaltlich eng verknüpft mit dem Institut für Biologie und Biotechnologie der Pflanzen der Universität Münster, dem Institut für Klinische Pharmakologie der Goethe-Universität Frankfurt am Main, dem Institut für Angewandte Entomologie der Justus-Liebig-Universität Gießen und dem 2016 in Gießen eingerichteten, weltweit ersten Institut für Insektenbiotechnologie. Wir stehen in einem regen wissenschaftlichen Austausch mit weiteren Hochschulen und anderen Forschungseinrichtungen. Ziel der Zusammenarbeit ist es, Trends und Entwicklungen frühzeitig zu erkennen und neue Forschungsansätze und Technologien zu entwickeln und umzusetzen.

Molekulare Biotechnologie

Als Basis der Bioökonomie trägt die Biotechnologie nachhaltig zur wissensbasierten Erzeugung und Nutzung biogener Rohstoffe in der Industrie bei. Wir etablieren bedarfsoptimierte Pflanzen, tierische Zellen und Mikroorganismen für verschiedene Anwendungen: für die Produktion von Nahrungsmitteln und nachwachsenden Rohstoffen, für technische und pharmazeutische Proteine sowie für den Umgang mit anthropogen erzeugten Schadstoffen, wie klimaschädlichen Gasen, die wir zur Herstellung wertvoller Stoffe erschließen. Durch Synergien unserer Aktivitäten in der Grünen und Weißen Biotechnologie haben wir uns in der Forschungslandschaft und am Markt erfolgreich etabliert. Wir bieten unseren Partnern in Behörden, Akademia und Industrie ein umfassendes Forschungs- und Dienstleistungsangebot.

Angewandte Oekologie und Bioressourcen

Wir entwickeln experimentelle und modellbasierte Methoden zur Analyse der Risiken von Stoffen für die Umwelt sowie zur Analyse der Exposition von Verbrauchern durch Stoffe in der Umwelt. Dabei agieren wir häufig als wissenschaftlicher Vermittler zwischen kommerzieller Produktion und gesetzlicher Regulation. Darüber hinaus erarbeiten wir Konzepte für eine nachhaltige landwirtschaftliche Stoffproduktion und identifizieren Wirkstoffe aus Bioressourcen wie Kulturpflanzen, Mikroorganismen und Insekten. Ein weiterer Schwerpunkt unserer Aktivitäten ist die Entwicklung biologischer und biotechnologischer Methoden zur Kontrolle von Schad- und Vektorinsekten und zur Nutzung von Insekten zum Gewinnen von Proteinen aus organischen Abfällen.

Translationale Medizin

Die translationale Medizin trägt nachhaltig zur Entwicklung therapeutischer und diagnostischer Ansätze für bisher unzureichend oder nicht behandelbare Erkrankungen bei. Der Bereich Translationale Medizin positioniert sich entlang der pharmazeutischen Wertschöpfungskette von der Target Identifizierung über das Wirkstoffscreening, die translationale präklinische Validierung bis hin zur klinischen Prüfung. Ein Schwerpunkt liegt dabei auf der Repositionierung bekannter Wirkstoffe auf den Indikationsgebieten Schmerz, rheumatoide Arthritis, Sepsis, multiple Sklerose und Entzündungsauflösung. Wir bieten ein hochspezialisiertes Spektrum an Krankheitsmodellen, hochsensitiver Analytik, Bioinformatik und Biomarker-Plattformen. Für einen maximalen Erkenntnisgewinn und zur Reduzierung der Ausfallraten werden klinische Prüfungen von uns nach dem Standard »Quality by Design« geplant und durchgeführt.

Kennzeichnung im Jahresbericht

 Bereich
Molekulare Biotechnologie

 Bereich
Angewandte Oekologie und
Bioressourcen

 Bereich
Translationale Medizin



DAS FRAUNHOFER IME IN DER FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT

Die Fraunhofer-Gesellschaft ist die führende Organisation für angewandte Forschung in Europa. Unter ihrem Dach arbeiten 72 Institute und Forschungseinrichtungen an Standorten in ganz Deutschland. Mehr als 26 600 Mitarbeiter erzielen das jährliche Forschungsvolumen von 2,6 Milliarden Euro. Davon fallen 2,2 Milliarden Euro auf den Leistungsbereich Vertragsforschung. Rund 70 Prozent dieses Leistungsbereichs erwirtschaftet die Fraunhofer-Gesellschaft mit Aufträgen aus der Industrie und mit öffentlich finanzierten Forschungsprojekten. Internationale Kooperationen mit exzellenten Forschungspartnern und innovativen Unternehmen weltweit sorgen für einen direkten Zugang zu den wichtigsten gegenwärtigen und zukünftigen Wissenschafts- und Wirtschaftsräumen.

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

Das Fraunhofer IME ist im Verbund Life Sciences organisiert, einer naturwissenschaftlich-technologischen Gemeinschaft hochqualifizierter Experten aus Schlüsselbereichen der modernen Lebenswissenschaften mit den Geschäftsfeldern »Medizinische Translationsforschung und Biomedizintechnik«, »Regenerative Medizin«, »Gesunde Lebensmittel«, »Das neue Potenzial für die Biotechnologie« und »Sicherheit bei Prozessen, Chemikalien und Pflanzenschutzmitteln«.

Zum Fraunhofer-Verbund Life Sciences gehörten im Jahr 2018 sechs Fraunhofer-Institute und eine Fraunhofer-Einrichtung. Prof. Dr. Horst-Christian Langowski vom Fraunhofer-Institut für Verfahrenstechnik und Verpackung IVV hat den Verbundvorsitz inne. Prof. Dr. Norbert Krug vom Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM ist sein Stellvertreter.

<http://www.lifesciences.fraunhofer.de>

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 Kunden den Zugang zu Ergebnissen und Diensten der Fraunhofer-Gesellschaft. Das Fraunhofer IME engagiert sich in zwei Allianzen:

Big Data: <http://www.bigdata.fraunhofer.de>

Food Chain Management: <http://www.fcm.fraunhofer.de>

Die Fraunhofer-Gesellschaft will dazu beizutragen, »Nachhaltige Entwicklung« zu fördern und zu implementieren. Das Fraunhofer-Netzwerk »Nachhaltigkeit« unterstützt dieses Ziel aktiv. Im Vordergrund steht dabei eine stärkere Vernetzung und Verzahnung sowohl der Forschungsthemen als auch der Forschungsakteure, die einen engen Bezug zur Nachhaltigkeit aufweisen. So soll die Forschungseffizienz gesteigert und der zunehmenden Komplexität der Forschung mit Blick auf »Nachhaltige Entwicklungen« Rechnung getragen werden.

<https://www.fraunhofer.de/de/ueber-fraunhofer/corporate-responsibility/governance/nachhaltigkeit/fraunhofer-netzwerk-nachhaltigkeit.html>

KURATORIUM



Die Kuratoren beraten die Organe der Fraunhofer-Gesellschaft sowie die Institutsleitung und fördern die Verbindung des Fraunhofer IME zu Partnern aus Industrie, Wissenschaft und öffentlichem Bereich.

Mitglieder des Kuratoriums im Berichtsjahr waren:

Dr. Harald Seulberger (Vorsitzender)

BASF SE, Limburgerhof

Dr. Carl Bulich

Bundesverband Deutscher Pflanzenzüchter e.V., Bonn

Dr. Friedrich Dechet

Industrieverband Agrar (IVA), Frankfurt am Main

Prof. Dr. Adolf Eisenträger

Umweltbundesamt, Dessau-Roßlau

Dr. Gerhard Görlitz

Bayer CropScience AG, Monheim

Prof. Dr. Heyo Kroemer

Georg-August-Universität Göttingen, Göttingen

Prof. Dr. Roland Kubiak

RLP AgroScience GmbH, Neustadt a. d. Weinstraße

Ministerialrätin Andrea Noske

Bundesministerium für Bildung und Forschung, Berlin

Dr. Dr. Christian Patermann

Ehemals Direktor Generaldirektion Forschung der Europäischen Kommission, Bonn

Prof. Dr. Joachim Schiemann

Julius Kühn-Institut, Bundesforschungsinstitut für Kulturpflanzenforschung, Braunschweig

Dr. Karin Schlesier

Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin

Prof. Dr.-Ing. Ernst Schmachtenberg

Rektor, RWTH Aachen University, Aachen

Prof. Dr. Angelika Vollmar

Ludwig-Maximilians-Universität München, München

Dr. Hans-Ulrich Wiese

Ehemals Fraunhofer-Vorstand (ständiger Gast)

Die jährliche Kuratoriumssitzung fand am 3. Mai 2018 am Fraunhofer IME in Aachen statt.

Der Vorstand der Fraunhofer-Gesellschaft wurde durch Herrn Prof. Dr. Alexander Kurz vertreten.

GESCHÄFTSFELDER MOLEKULARE BIOTECHNOLOGIE



Bioproduktion und Industrielle Biotechnologie

Das Geschäftsfeld »Bioproduktion und Industrielle Biotechnologie« konzentriert sich auf die Identifizierung, nachhaltige Produktion, Verarbeitung und Optimierung hochwertiger natürlicher Verbindungen. Dazu gehören chemische Bausteine, biobasierte Kraftstoffe, Feinchemikalien, Biomaterialien sowie Proteine für industrielle Anwendungen und Konsumgüter. Die entsprechenden Stoffe erzeugen wir mit einer Vielfalt an Organismen, von Mikroorganismen über Pflanzenzellen bis zu tierische Zellen. Dabei betrachten wir das vollständige Wertschöpfungsnetzwerk, Target-Identifizierung und Screening, Entwicklung und Optimierung von Produktionsstämmen sowie die Skalierung von Prozessen aus dem Labormaßstab bis in Pilotanlagen für die künftige industrielle Herstellung und Downstream-Prozessen einschließlich der Evaluierung der ökonomischen Machbarkeit.

Wir bieten somit umfassendes Know-how in der Entwicklung innovativer Biotechnologie-Plattformen und optimierter Prozesse. Verschiedene Produkttypen werden abgebildet: Basis Chemikalien und Brennstoffe wie Isopropanol, Isopren und Hexanol, pflanzenbasierte Metabolite und Polymere wie Naturkautschuk, Inulin, Cellulose, industrielle Stärken, hochveredelte Feinchemikalien, Proteine und industrielle Enzyme.



Prof. Dr. Stefan Schillberg
stefan.schillberg@ime.fraunhofer.de



Prof. Dr. Dirk Prüfer
dirk.prufer@ime.fraunhofer.de

Forschungs- und Dienstleistungsangebot Molekulare Biotechnologie

www.ime.fraunhofer.de/MB/FD

Agroscience für Lebens- und Futtermittel

Das Geschäftsfeld »Agroscience für Lebens- und Futtermittel« deckt die landwirtschaftliche Wertschöpfungskette von der »Farm bis auf den Teller« ab und konzentriert sich auf die Entwicklung neuer oder Verbesserung bestehender Pflanzeigenschaften, Nahrungspflanzen und Schlüsseltechnologien. Unser Ziel ist es, Qualität und Ausbeute landwirtschaftlicher Erzeugnisse zu steigern, ebenso wie die Fähigkeit von Pflanzen, in verschiedenen Umgebungen zu gedeihen und unterschiedlichen Schädlingen und Krankheiten zu widerstehen.

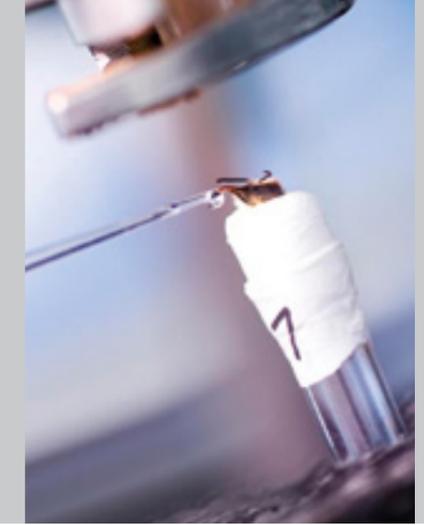
Diese Eigenschaften entwickeln wir je nach Projekt mit oder auch ohne genetische Modifikation. Wir nutzen dabei Schlüsseltechnologien wie »Genome Editing« oder »TILLING«. Die in diesem Geschäftsfeld aktiven Abteilungen und Projektgruppen konzentrieren sich auf Präzisionszüchtungsverfahren und gentechnisch veränderte Pflanzen. Auf Basis dieses umfassenden Know-how kann das Fraunhofer IME als bevorzugter Partner für akademische Labore, KMUs und große Agrobusiness-Unternehmen agieren.

Proteinproduktion

Das Fraunhofer IME bietet umfassende Expertise im Design, der Produktion, der Reinigung und Charakterisierung rekombinanter Proteine, vom Identifizieren eines geeigneten Kandidaten über die Prozessentwicklung bis hin zur Produktion im Kilogramm-Maßstab und dem Herstellen von klinischem Material unter GMP-Bedingungen. Je nach Zielprotein und Produktionsmaßstab werden unterschiedliche Produktionssysteme genutzt: Mikroorganismen, pflanzliche und tierische Zellen oder Pflanzen, aber auch zellfreie Expressionssysteme. In jüngster Zeit ist der Bedarf an rekombinanten Proteinen in den Kilogramm-Maßstab gestiegen. Dies gilt für den Medizin-, Agro- und Kosmetikbereich sowie für technische Anwendungen. Zudem strebt das Institut an, neue Kandidaten für die eigene Produktpipeline, zur direkten Vermarktung oder Weiterentwicklung mit Industriepartnern zu etablieren. Fokussiert werden dabei technische Enzyme, Nahrungsmittelproteine sowie therapeutisch und diagnostisch nutzbare Proteine.



GESCHÄFTS- BEREICHE ANGEWANDTE OEKOLOGIE UND BIORESSOURCEN



Umweltsicherheit von Stoffen

Wir nutzen unsere Kompetenzen in der Umweltanalytik, der experimentellen Umweltchemie und Ökotoxikologie sowie der Modellierung von Verbleib und Wirkung von Stoffen, um deren Risiken in der Umwelt zu analysieren. In Abstimmung mit den Regulationsbehörden identifizieren wir Fragestellungen und entwickeln Testrichtlinien, um diese zu adressieren. Wir sind Partner der Industrie für die Durchführung und Bewertung komplexer experimenteller und modellbasierter Studien mit wissenschaftlichem Anspruch. Die Analyse und Klassifizierung molekularer Wirkmechanismen nutzen wir als Screening Tools für Umweltwirkungen von Produktkandidaten. Wir beherbergen die Umweltprobenbank des Bundes und führen Umweltmonitoring-Projekte durch, um mögliche neue Umweltbelastungen identifizieren und prospektive Abschätzungen überprüfen zu können.



Dr. Dieter Hennecke
dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de

Lebensmittelsicherheit und -qualität

Die Lebensmittelqualität hängt von der Erzeugung, Primärprozessierung und Weiterverarbeitung der Agrarrohstoffe ab. Wir beschäftigen uns mit den Qualitätseigenschaften von Rohstoffen und Lebensmitteln und deren Belastungen durch Schadstoffe. Dabei adaptieren wir zum Beispiel bestehende Analyseverfahren zum Metabolismus von Pflanzenschutzmitteln in Nutzpflanzen und -tieren auf Tierarzneimittel und Futterzusatzstoffe. Wir entwickeln auch zellmetabolische Alternativen zu Tierversuchen. Ab- und Umbauprodukte verfolgen wir anhand radioaktiver Markierungen, auch während der Lebensmittelverarbeitung. Innerhalb der Fraunhofer-Allianz Food Chain Management entwickeln wir schnellanalytische Methoden zum Überwachen der Lebensmittelkette. Die Verknüpfung von Aromaforschung und geographischen Informationssystemen beleuchtet Zusammenhänge zwischen Anbaubedingungen und stofflicher Qualität von Lebensmittelrohstoffen.



Prof. Dr. Mark Bücking
mark.buecking@ime.fraunhofer.de

Nachhaltige landwirtschaftliche Stoffproduktion

Über differenzierte Eigenschaften wie Bodenqualität, Kleinklima oder infrastruktureller Anbindung bewerten wir die Eignung von Flächen für bestimmte Nutzungen. Kombiniert mit georeferenzierten probabilistischen Risikoanalysen zur Anwendung von Pflanzenschutzmitteln und Tierarzneimitteln (siehe unser Geschäftsbereich »Umweltsicherheit von Stoffen«), sowie mit Verbreitungskarten des Natur- und Artenschutzes können wir strukturelle und stoffliche Aspekte für die Flächennutzungsplanung zusammenführen. Im Rahmen einer nachhaltigen Bioökonomie vergleichen wir verschiedene Wertschöpfungsketten hinsichtlich ihrer ökonomischen Potenziale. Ökologische und soziale Aspekte können über differenzierte und zielgenaue Förderung verstärkt werden. Unser Schwerpunkt liegt dabei auf der Gewinnung von Wirkstoffen aus landwirtschaftlicher Produktion.



Prof. Dr. Christoph Schäfers
christoph.schaefers@ime.fraunhofer.de

Bioressourcen für die Bioökonomie

Wir erschließen Organismengruppen mit großer Biodiversität wie Insekten, Bakterien und Pilze als Bioressourcen, indem wir mit innovativen Technologien und etablierten Plattformen Naturstoffe isolieren und charakterisieren. Diese evaluieren wir im Hinblick auf Anwendungspotenziale in der Medizin, im Pflanzenschutz und in der industriellen Biotechnologie. So werden neue Moleküle identifiziert, um Antibiotika oder Substanzen für die Lebens- und Futtermittelindustrie wie Aromastoffe, Konservierungsmittel und Enzyme zu entwickeln, neuartige Anwendungen zu eröffnen und die Basis für den Aufbau von Wertschöpfungsketten zu legen. Das Sanofi-Fraunhofer-Zentrum für Naturstoffforschung mit der weltweit größten industriellen Stammsammlung von Mikroorganismen steht auch Projekten mit weiteren Industriepartnern nicht konkurrierender Anwendungsbereiche offen.



Prof. Dr. Andreas Vilcinskas
andreas.vilcinskas@ime.fraunhofer.de

Insektenbiotechnologie

Mit der Entwicklung und dem Einsatz biotechnologischer Methoden machen wir Insekten, von ihnen stammende Moleküle, Zellen, Organe oder assoziierte Mikroorganismen für Anwendungen nutzbar. Es resultieren Produkte oder Dienstleistungen für die Medizin, die industrielle Biotechnologie sowie die Lebens- und Futtermittelindustrie. Über die Verwendung von Molekülen hinaus nutzen wir Insektenzellen als Expressionssysteme für Proteine oder Insektenantennen als Biosensoren für Drogen und Sprengstoffe. Zudem entwickeln wir Insektenmodelle für toxikologische Studien und wenden biotechnologische Methoden zur Kontrolle von Schad- und Vektorinsekten an, beispielsweise RNA-Interferenz im Pflanzenschutz oder die sterile Insektentechnologie. Wir nutzen Insekten auch für die Umwandlung von organischen Abfällen in Proteine und Fette für Futter- und Lebensmittel.

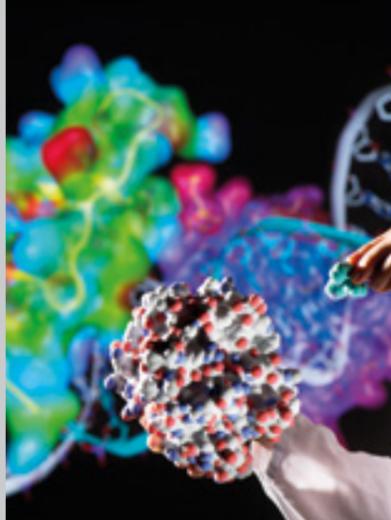


Prof. Dr.-Ing. Peter Czermak
peter.czermak@ime.fraunhofer.de

Forschungs- und Dienstleistungsangebot Angewandte Oekologie und Bioressourcen

www.ime.fraunhofer.de/AEBR/FD

GESCHÄFTSFELDER TRANSLATIONALE MEDIZIN



Screening und Bioinformatik

Das Geschäftsfeld »Screening und Bioinformatik« verwendet automatisierte Verfahren zum Identifizieren neuer Wirkstoffe für definierte therapeutische Targets. Die dreidimensionale Struktur dieser Moleküle ist dabei die wichtigste Voraussetzung für das Verständnis ihrer Funktion und zum Entwickeln neuer Wirkstoffe. Unseren Kunden bieten wir die Entwicklung, Validierung und Durchführung biologischer Screening Assays für bekannte und neuartige Targets. Wir können dabei auf Substanzbibliotheken mit über 500 000 Verbindungen zurückgreifen. Darüber hinaus können wir mit Hilfe bioinformatischer Methoden neue Substanzen aus virtuellen Bibliotheken identifizieren. Begleitende Medizinalchemie-Ansätze zur Substanzoptimierung und präklinische Testung mit in-vitro- und in-vivo-Modellen ergänzen das Leistungsspektrum.



Prof. Dr. Carsten Claussen
carsten.claussen@ime.fraunhofer.de

Translationale Wirkstoffvalidierung

Ziel der translationalen Wirkstoffvalidierung ist das Entwickeln differenzierter translationaler Krankheitsmodelle, Messmethoden, Technologien und Imagingverfahren, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Wirkstoffen frühzeitig zu erkennen. Dies beinhaltet neben Zell- und zellfreien Systemen auch Nagerspezies. Die eingesetzten Modelle gehen deutlich über das Repertoire kommerzieller Anbieter hinaus und erlauben eine detaillierte, mechanismusbasierte Forschung. Folgende Plattformen bieten wir unseren Kunden: Zell-Signaling und immunologische Assays, präklinische Krankheitsmodelle, Epigenetik und Optogenetik, biomedizinische Analytik, Proteinengineering, prädiktive klinisch-pharmakologische Modelle, Datenbionik, pharmazeutische Technologie und humane Schmerzmodelle.



Prof. Dr. Michael J. Parnham
michael.parnham@ime.fraunhofer.de

Medical Data Space

Im Sinne der translationalen Forschung ist der Standort Hamburg federführend beim Etablieren des Fraunhofer »Medical Data Space«. Abgeleitet aus Grundfunktionalitäten des »Industrial Data Space« bietet der Medical Data Space mit dem Konzept einer dezentralen Datenhaltung für die Medizininformatik ein Angebot, das souveräne Datenhaltung und das Nutzen von vernetzten Daten gleichermaßen ermöglicht. Wir haben diese bioinformatische Expertise und die Etablierung des Data Scientist bereits in eine Vielzahl von Vorhaben eingebracht, etwa in gemeinsame Angebote verschiedener Standorte des Fraunhofer IME und auch auf europäischer Ebene, beispielsweise bei der »Innovative Medicines Initiative«. Damit leistet der Standort Hamburg einen Beitrag, die Digitalisierung in der Pharmaforschung voranzutreiben.



Prof. Dr. Carsten Claussen
carsten.claussen@ime.fraunhofer.de

Klinische Forschung

Die klinische Forschung ebnet den Weg für neue Erkenntnisse aus den Lebenswissenschaften zur Anwendung am Menschen. Wir bieten unseren Auftraggebern wesentliche Elemente für erfolgreiche klinische Prüfungen. Neben dem Definieren der geeigneten wissenschaftlichen Fragestellung und der zu behandelnden Patientengruppe und Subgruppen, umfasst unser Angebot auch ein individuelles, adaptives Studiendesign inklusive neuer statistischer und biomedizinischer Analysemethoden. Dieser am Standort Frankfurt am Main umgesetzte neuartige Ansatz »Quality by Design« ist die Antwort auf die komplexen Herausforderungen der klinischen Prüfung, Ausfallraten zu reduzieren. Die Kombination von Exzellenz im Studiendesign und der indikationsspezifischen Expertise ist ein Alleinstellungsmerkmal der Gruppe.



Dr. Frank Behrens
frank.behrens@ime.fraunhofer.de

Forschungs- und Dienstleistungsangebot Translationale Medizin

<https://www.ime.fraunhofer.de/TM/FD>

INSTITUTSLEITUNG UND STANDORTE

31.12.2018



Geschäftsführende Institusleitung

Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger
Telefon +49 69 6301-7619
gerd.geisslinger@ime.fraunhofer.de

Mitglieder der Institutsleitung

kommissarisch
Prof. Dr. Christoph Schäfers und
Prof. Dr. Stefan Schillberg



Verwaltungsleitung und Innere Dienste

Dietmar Douven
Telefon +49 241 6085-11030
dietmar.douven@ime.fraunhofer.de



BEREICH MOLEKULARE BIOTECHNOLOGIE

Leitung: Prof. Dr. Stefan Schillberg



Aachen

Molekulare Biotechnologie

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



Industrielle Biotechnologie

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



Integrierte Produktionsplattformen

Dr. Dr.-Ing. Johannes Buyel
Telefon + 49 241 6085-13162
johannes.buyel@ime.fraunhofer.de



Integrierte Produktionsplattformen

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



Münster

Funktionelle und Angewandte Genomik

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



Pflanzenbiotechnologie

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



Pflanzenbiotechnologie

Holger Spiegel
Telefon +49 241 6085-12461
holger.spiegel@ime.fraunhofer.de

BEREICH ANGEWANDTE OEKOLOGIE UND BIORESSOURCEN

Leitung: Prof. Dr. Christoph Schäfers



Schmallenberg

Angewandte Oekologie

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



Ökotoxikologie

Dr. Elke Eilebrecht
Telefon +49 2972 302-144
elke.eilebrecht@ime.fraunhofer.de



Ökotoxikologie

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



Umwelt- und Lebensmittelanalytik

Prof. Dr. Mark Bücking
Telefon +49 2972 032-304
mark.buecking@ime.fraunhofer.de



Ökologische Chemie

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



Gießen

Bioressourcen

Prof. Dr. Andreas Vilcinskas
Telefon +49 641 9939-500
andreas.vilcinskas@ime.fraunhofer.de



Bioakkumulation und Tiermetabolismus

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



Umweltprobenbank und Elementanalytik

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



Qualitätssicherung

Dr. Cornelia Bernhardt
Telefon + 49 972 032-137
cornelia.bernhardt@ime.fraunhofer.de

BEREICH TRANSLATIONALE MEDIZIN

Leitung: Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger



Frankfurt am Main

Biomedizinische Analytik und Imaging

Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger
Telefon +49 69 6301-7619
gerd.geisslinger@ime.fraunhofer.de



Wirkstoffforschung und -formulierung

Prof. Dr. Dieter Steinhilber
Telefon +49 69 798-29324
dieter.steinhilber@ime.fraunhofer.de



Translationale Wirkstoffvalidierung

Prof. Dr. Michael J. Parnham
Telefon + 49 69 8700-25071
michael.parnham@ime.fraunhofer.de



Klinische Forschung

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



Hamburg

Digital Health Research

Prof. Dr. Carsten Claussen
Telefon +49 40 303764-277
carsten.claussen@ime.fraunhofer.de



Drug Discovery

Dr. Philip Gribbon
Telefon +49 40 303764-271
philip.gribbon@ime.fraunhofer.de



Assay Platforms

Dr. Ole Pless
Telefon + 49 241 6085-13162
ole.pless@ime.fraunhofer.de

DAS INSTITUT IN ZAHLEN



Haushalt

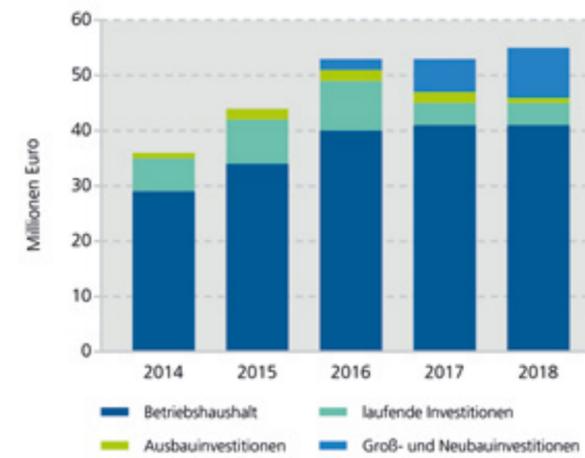
In 2018 konnte der Betriebshaushalt des Fraunhofer IME gegenüber dem Vorjahr konstant bei 41,1 Millionen € gehalten werden. Zusätzlich wurden rund 3,5 Millionen € in Geräte investiert. Das Fraunhofer IME verzeichnete erneut eine deutliche Zunahme in den Bauaktivitäten (ca. 10,6 Millionen €), in erster Linie durch die Errichtung der Institutsneubauten in Gießen und Schmallenberg.

Die Finanzierung des Haushalts erfolgte zu 71,1 Prozent durch externe Erträge bzw. zu 81,3 Prozent, wenn die überwiegend landesfinanzierten Standorte in Gießen und Frankfurt am Main eingerechnet werden.

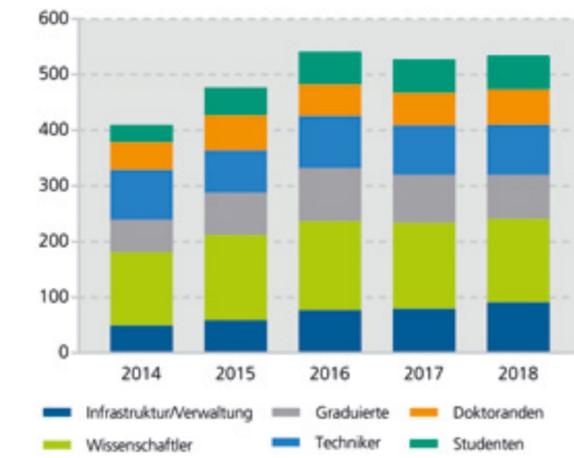
Die Wirtschaftserträge konnten erneut gesteigert werden und belaufen sich nun auf 14,9 Millionen €. Das entspricht einem Wirtschaftsertragsanteil (Rho Wi) von 47,8 Prozent bzw. 36,1 Prozent.

Somit erzielte das Fraunhofer IME im Jahr 2018 erneut exzellente Werte in den entscheidenden Kennzahlen der Fraunhofer-Gesellschaft.

Gesamthaushalt des Fraunhofer IME



Mitarbeiter des Fraunhofer IME

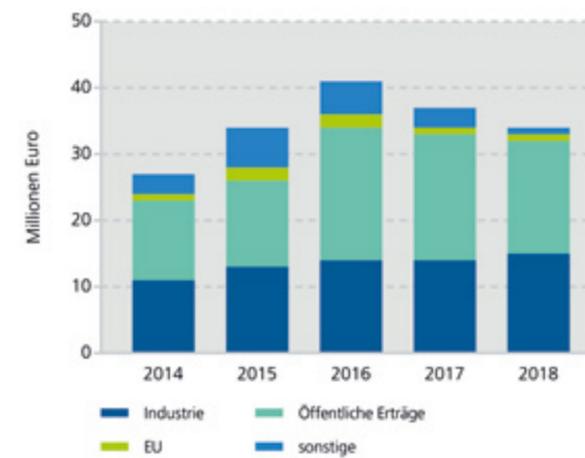


Personal

Ende 2018 waren an den Fraunhofer IME Standorten Aachen, Münster, Schmallenberg, Gießen, Frankfurt am Main und Hamburg 534 Mitarbeiter angestellt. Dies bedeutet einen leichten Zuwachs von 1,3 Prozent gegenüber dem Vorjahreswert.

Der Frauenanteil am Fraunhofer IME betrug 53,2 Prozent.

Externe Erträge des Fraunhofer IME



NACHWUCHSWISSENSCHAFTLER FÜR DIE FORSCHUNG VON HEUTE UND MORGEN



Die Förderung von Nachwuchswissenschaftlern ist für uns am Fraunhofer IME mit Blick auf die Zukunft ein besonderes Anliegen. Gut qualifizierter wissenschaftlicher Nachwuchs ist eine Voraussetzung, um Forschungskompetenz und Innovationsfähigkeit nachhaltig zu sichern. Unsere Nachwuchswissenschaftler tragen auf entscheidende Weise zu Erkenntnisgewinn und Innovation an unserem Institut bei. Als international agierendes Institut bieten wir attraktive Projekte für Nachwuchswissenschaftler aus aller Welt, die ihrerseits unsere Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten in allen Aspekten bereichern. Neben der Förderung des Nachwuchses, der unmittelbar in den Forschungsalltag eingebettet ist, engagieren sich Mitarbeiter des Fraunhofer IME stark in der akademischen Lehre der Kooperationsuniversitäten.

Die gezielte Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses am Fraunhofer IME konzentriert sich zurzeit auf zwei Zielgruppen: Masteranden und Promovierende.

»Fraunhofer IME Master Class«

Im Januar 2018 startete die »Fraunhofer IME Master Class«. Zur Förderung der Masteranden unterstützt das Fraunhofer IME die frühzeitige Einbindung in anwendungsorientierte Forschungsprojekte, die Teilnahme an externen oder internen Workshops wie z. B. »Drug Discovery«, »Translationale Medizin« oder »Design of Experiments«. Ergänzend bieten wir Einblicke in den beruflichen Alltag im Netzwerk »Fraunhofer IME Career Insights«. Als Teil des Netzwerks tauschen sich die Masteranden mit unseren Forschern, Projektmanagern sowie Gruppen- und Abteilungsleitern aus. Diese stehen den Jungforschern engagiert mit Rat und Tat beim nächsten Schritt der Karriereplanung zur Seite. Ausgewählte, exzellente Nachwuchsforscher fördern wir auch bei der aktiven Teilnahme an wissenschaftlichen Kongressen.

www.ime.fraunhofer.de/MasterClass

Promovieren mit dem Fraunhofer IME

Die Doktorandenausbildung ist von strategischer Bedeutung bei der Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses. Eine hohe Qualität der Doktorandenausbildung zu sichern und zu verbessern und damit die Wettbewerbsfähigkeit unseres wissenschaftlichen Nachwuchses zu stärken, ist uns ein besonderes Anliegen. Durch die Verknüpfung des Promotionsthemas mit der Bearbeitung von öffentlich oder privat geförderten Forschungsprojekten werden Promovierende am Fraunhofer IME befähigt, wissenschaftliche Fragestellungen unter dem Blickwinkel der Anwendungsorientierung zu sehen. Zum Teil sind Doktoranden, die den experimentellen Teil der Promotionsarbeit am Fraunhofer IME anfertigen, in die strukturierten Promotionsprogramme der Universitäten eingebunden, z.B. in Frankfurt am Main in die Graduiertenschule »Translational Research Innovation Pharma - TRIP«. Am Standort Aachen entwickelten PhD-Koordinatorin, Betriebsrat und Institutsleitung ein eigenes Programm. Dessen Bausteine regeln zum gegenseitigen Nutzen das Zusammenspiel zwischen Doktoranden und Betreuungsteam. Wichtige Kernelemente sind u.a. fachliche Qualität, wissenschaftliche Eigenständigkeit und transparentes Mentoring. Als roter Faden zieht sich die PhD-Outline durch diese Qualifikationsphase. Die PhD-Outline entwickeln die Doktoranden vor Beginn der experimentellen Arbeiten und stellen sie in regelmäßigen Abständen gemeinsam mit dem Betreuungsteam auf den Prüfstand. Die Doktoranden beurteilen einhellig dieses strukturgebende Element als sehr arbeitsintensiv, allerdings auch als sehr sinnvoll. Der abteilungsübergreifende Austausch von Wissen und Ideen erfolgt in der jährlichen PhD-Konferenz: In den Diskussionen erhalten die Doktoranden wertvolle Tipps und Anregungen für ihre Forschung.

www.ime.fraunhofer.de/PhD

Eine wesentliche Aufgabe der Fraunhofer-Gesellschaft ist die Förderung junger Wissenschaftler. Neben einem vielfältigen Weiterbildungsangebot, existieren auch spezifische Konzepte zur Förderung des Nachwuchses.

»Young Research Class«

Raum für kreative Ideen, Mitgestaltung strategischer Forschungsthemen der Fraunhofer-Gesellschaft und Aufbau von Netzwerken über Institutsgrenzen hinweg – dies sind zentrale Elemente der »Young Research Class«. Als zweijähriges Karriereprogramm verbindet es die Entwicklung origineller Forschungsideen mit der Vernetzung über Hierarchien, Disziplinen und Institute hinweg. Teilnehmen können Wissenschaftler, die gerade promoviert haben oder sich in der Endphase der Promotion befinden.

Das Leitthema 2018 lautete »Biologische Transformation«. Catherine Müschen, Doktorandin in Aachen, ist begeistert: Sie hat einen der heiß begehrten Plätze bekommen. Im interdisziplinären, vierköpfigen Team entwickelte sie die Projektidee »In silico-driven bioprocesses«, die sie im Herbst 2018 dem Präsidenten der Fraunhofer-Gesellschaft Prof. Dr.-Ing. Reimund Neugebauer und dem Think Tank vorstellte. Inzwischen ist das Projekt bewilligt und der Beginn der experimentellen Arbeiten in den vier Fraunhofer-Instituten IBP, IIS, ITWM und IME steht kurz bevor. Für Catherine Müschen ist die »Young Research Class« eine wunderbare Chance Projektbeantragung und Durchführung eigenverantwortlich zu gestalten. »Die Vernetzung und der Erfahrungsaustausch in der »Young Research Class« lassen mich über den Tellerrand der Biotechnologie blicken und ermöglichen zudem Einblicke in ausgewählte Fraunhofer-Institute.«

»Fraunhofer Attract«

Das Förderprogramm »Fraunhofer Attract« bietet hervorragenden externen Wissenschaftlern die Möglichkeit, ihre Ideen innerhalb eines optimal ausgestatteten Fraunhofer-Instituts marktnah in Richtung Anwendung voranzutreiben. Den Wissenschaftlern steht über fünf Jahre ein Budget von max. 2,5 Mio. Euro zu Verfügung, um eine Gruppe aufzubauen und zu leiten. 2018 waren vier Attract Guppen am

Fraunhofer IME aktiv. Am Standort Gießen erforscht Prof. Dr. Marc Schetelig »*Drosophila suzukii* - Umweltfreundliche Schädlingsbekämpfung für die Kirschesigfliege«, in Aachen bearbeitet Dr. Dr.-Ing. Johannes Buyel mit seinem Team das Projekt »FAST-PEP - Ein innovativer und integrierter Ansatz zur rationalen Bioprozessentwicklung«, Dr. Philip Känel in Münster hat sich der Altersforschung mit dem Projekt »Longaevitas - PEBPs als Bindeglied der artübergreifenden Altersforschung« verschrieben. Ab Seite 49 erfahren Sie mehr zum Vorhaben Eco'n'OMICs unseres neusten Attract Kandidaten Dr. Sebastian Eilebrecht, das Mitte 2018 in Schmallenberg startete.

»TALENТА«

Mehr Frauen für die angewandte Forschung zu gewinnen, ist ein wichtiges Ziel der Fraunhofer-Gesellschaft. Das umfassende Förderprogramm für Wissenschaftlerinnen »TALENТА« richtet sich an Frauen verschiedener Karrierestufen. »TALENТА start« ist ein Programm für Hochschulabsolventinnen: Sie erhalten eine hilfreiche Orientierung zu Beginn ihrer Laufbahn in der angewandten Forschung und stärken ihre überfachlichen Kompetenzen.

»TALENТА speed up« ist auf Fraunhofer-interne und externe Wissenschaftlerinnen mit Berufserfahrung zugeschnitten, die Verantwortung in einer Führungs- oder Fachposition übernehmen möchten. Sie erhalten spezifische Angebote, um sich weiter zu qualifizieren und damit ihre Karriere zu beschleunigen. Am Standort Schmallenberg ist Dr. Cecilia Diaz Teilnehmerin des »TALENТА speed up« Programms. »TALENТА ermöglichte mir, nach Abschluss meiner Doktorarbeit mit meiner Arbeitsgruppe ein neues Forschungsfeld zu etablieren. Die angebotenen Führungskräfte trainings unterstützten mich bei dieser Aufgabe und die Teilnahme an Konferenzen half bei der Bildung eines Netzwerks mit anderen Experten. Die mit TALENТА verbundenen finanziellen Mittel gaben mir die Freiheit, mit der notwendigen Kreativität wissenschaftliche Entwicklungen im neuen Feld anzustoßen.«



AUS DER FORSCHUNG

Kristallstruktur eröffnet Einblicke in pflanzliches Mechanoprotein

Flüchtige Chemikalien: Neuer Testaufbau liefert zuverlässige Abbaudaten

Neues Modellsystem zur Studie von Harnwegsinfektionen

Das Auge als Fenster zum Nervensystem

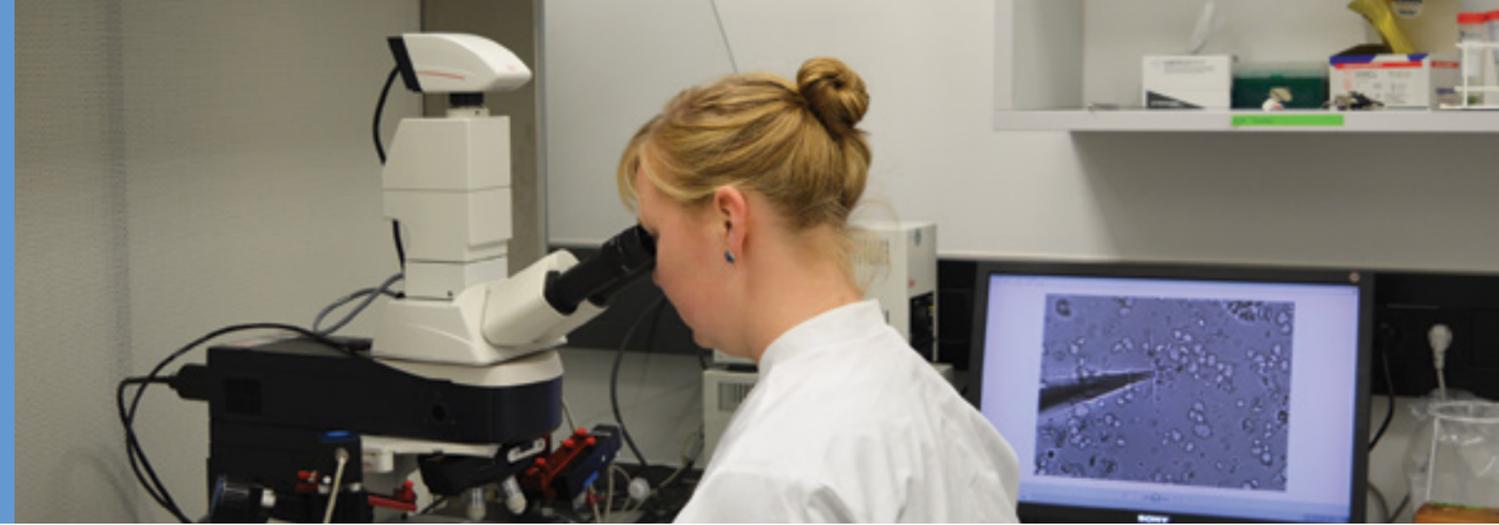
Mit Nanosonden mikrobielle Toxine in Lebensmitteln aufspüren

Stammzelllabor: Betrieb rund um die Uhr



Unsere Nachwuchsforscher bearbeiten Projekte aus unterschiedlichen Bereichen der Lebenswissenschaften - einige Beispiele.

KRISTALLSTRUKTUR ERÖFFNET EINBLICKE IN PFLANZLICHES MECHANOPROTEIN



Forisome sind gigantische Proteinkomplexe. Sie bestehen aus Millionen von Monomeren, deren Form sich mehrfach reversibel von einer schlanken Spindel in einen verdickten Pfropfen wandeln kann. In der Entschlüsselung der molekularen Mechanismen dieser Formveränderung ist es uns kürzlich gelungen erste Daten zur Kristallstruktur der Proteine zu generieren.

Forisome - Multitalente für die Biotechnologie

In der Natur dienen Forisome dem Wundverschluss des für den Zuckertransport zuständigen, röhrenförmigen Leitgewebes (Phloem) einiger Pflanzenarten. Bei Verletzung des Gewebes verschließen sie dieses in Millisekunden, so wird der Verlust des nährstoffreichen Phloems verhindert. Dafür ändert sich ihre Form drastisch: Die ursprünglich lange, dünne Spindel verdickt und verkürzt sich zu einem Pfropfen, begleitet von einer sechsfachen Volumenzunahme und füllt damit den Durchmesser der Siebröhren aus. Diese Reaktion wird durch Kalziumionen ausgelöst und benötigt keine zusätzliche Energiequelle wie Adenosintriphosphat und ist reversibel. In vitro Versuche zeigten, dass Forisome über 5000 Zyklen der Formveränderung durchlaufen können. Sie generieren dabei eine mechanische Kraft von 0,1 N und sind somit einzigartige pflanzliche Mechanoproteine.

Die Formänderung können wir in vitro auch durch eine Verschiebung des pH-Wertes in unphysiologische Bereiche erreichen, so ist die Steuerung der Forisome mittels Elektrotitration möglich. Dies erweitert ihr Einsatzspektrum erheblich: In Machbarkeitsstudien zeigte ein amerikanisch-deutsches Team den Einsatz als Ventile in mikrofluidischen Kanälen.

Interessanterweise können Forisome auch in nicht pflanzlichen Systemen, wie der Hefe *Saccharomyces cerevisiae* produziert und molekularbiologisch modifiziert werden. Auf diesem Wege gelang es uns mit Enzymen »beschichtete« Forisome, die sogenannten Forizyme, zu entwickeln.

Forisome bieten schon heute eine Vielzahl biotechnologischer Anwendungsmöglichkeiten. Ihr Potenzial ist aber bei Weitem noch nicht erschöpft.

Die Proteinstruktur als Schlüssel zum Verständnis

Forisome besitzen per se eine Kombination faszinierender Eigenschaften. Ihr biotechnologisches Anwendungspotenzial ließe sich enorm steigern, könnte man Charakteristika wie Größe, Formveränderung oder Krafterzeugung präzise an die jeweils gewünschte Anwendung anpassen. Um dies zu ermöglichen, benötigen wir allerdings ein tieferes Verständnis der zugrunde liegenden molekularen Mechanismen.

Mikroskopisch-physikalische Experimente demonstrieren, dass Forisome aus längs angeordneten Fasern bestehen, die sich wiederum aus Bündeln feiner Fibrillen zusammensetzen. Dies legt eine hoch geordnete und zugleich vielschichtige Komplexbildung nahe, basierend auf verschiedenen chemischen Wechselwirkungen zwischen den Einzelbausteinen, den Proteinmonomeren. Welche Interaktionen daran beteiligt sind, wie die präzise Anordnung der Monomere erfolgt und wie die Formveränderung abläuft, ist noch ungeklärt. Bisher wissen wir, dass der Anstieg der Konzentration der Kalziumionen im Proteinkörper den Einstrom von Wasser nach sich zieht und so die Pfropfenform durch ein Anschwellen entsteht. Da die Forisome aber keine der bekannten Kalziumbindestellen besitzen, können wir nur vermuten, wie Kalzium das Anschwellen der Forisome auslöst.

Wir sind der Überzeugung, dass diese essenziellen Fragen anhand der detaillierten Strukturaufklärung des Proteinmonomers beantwortet werden können. Diese wird erklären, wie bzw. über welche Substrukturen die Monomere miteinander interagieren, sodass die darauf basierende Komplexbildung

modelliert werden kann. Darüber hinaus liefert die Kristallstruktur möglicherweise eine Erklärung wie Kalzium die Formveränderung beeinflusst. Gleichzeitig erlaubt sie uns auch unsere Hypothesen zur anwendungsangepassten Größe oder Formveränderung gezielt zu formulieren. Zugleich sind Proteininteraktionen und die Bildung von proteinogenen Superkomplexen nicht nur in Bezug auf die Forisome, sondern auch für viele andere Bereiche der Biologie und Biotechnologie von Interesse. Da Forisome in ihrer Größe als Proteinkomplexe einzigartig sind, und bisher keine Erkenntnisse hinsichtlich der Vielfalt an Proteininteraktionen in ähnlich komplexen Systemen existieren, würde die Strukturaufklärung der Forisome generelle Erkenntnisse über molekulare Interaktionsprozesse liefern und unterstützt die Neuentwicklung von Proteinen für gezielte Anwendungen.

Strukturaufklärung ist nur in wissenschaftlicher Kooperation möglich

Die Struktur von Proteinen kann über verschiedene Methoden der Strukturbiochemie entschlüsselt werden. Ein Spezialgebiet auf dem nur ausgewiesene Experten tatsächlich nutzbare Daten generieren können. Glücklicherweise wurde unser Antrag angenommen, sodass wir bei der Entschlüsselung der Forisomenstruktur durch das EU geförderte Konsortium »iNEXT« unterstützt werden. »iNEXT« verfolgt das Ziel, Wissenschaftlern aus ganz Europa den Zugang zu hochmodernen strukturbiochemischen Technologien und eben jenen Experten an verschiedenen Forschungseinrichtungen zu ermöglichen. Die Strukturaufklärung im Fall der Forisomproteine erfordert zunächst die

Ihre Größe und Kompaktheit macht Forisome schon bei geringer Vergrößerung in einem Lichtmikroskop erkennbar.



Herstellung eines Proteinkristalls. Dafür müssen wiederum große Mengen des Proteinmonomers bereitgestellt werden, ein Prozess der jahrelange Optimierungsarbeit erforderte. In aktuellen experimentellen Ansätzen wird jetzt versucht, durch verschiedene Puffersubstanzen und Inkubationsbedingungen einen Kristall herzustellen, ähnlich dem Züchten von Salzkristallen. Anschließend wird der Kristall mit Röntgenstrahlen bestrahlt, wodurch er zwar zerfällt, dabei aber in einem Strahlungsmuster seine Struktur offenbart.

Es gibt also mehrere kritische Schritte auf dem Weg zur Kristallstruktur eines Proteins. Die Kooperation mit den »iNEXT« Partnern des Netherlands Cancer Institut (Amsterdam) und auch des EMBL (Hamburg und Grenoble) ermöglichte uns, erste Proteinkristalle zu generieren und sie mittels der Röntgenstrahlen zu analysieren.

Dies sind die ersten wichtigen Ergebnisse auf dem Weg zu einer vollständigen Entschlüsselung der Mechanismen, die Forisome so einzigartig machen.



Judith Rose, Doktorandin
judith.rose@ime.fraunhofer.de

FLÜCHTIGE CHEMIKALIEN: NEUER TESTAUFBAU LIEFERT ZUVERLÄSSIGE ABBAUDATEN



Um für regulatorische Zwecke erforderliche Daten zur Halbwertszeit des Abbaus von Chemikalien in der Umwelt zu erhalten, werden Standard-Prüfmethoden angewandt. Diese sind jedoch zur Prüfung flüchtiger Chemikalien nicht geeignet. Um diese Lücke zu füllen, wurden am Fraunhofer IME ein alternativer Versuchsaufbau sowie ergänzende Datenverarbeitungsmaßnahmen entwickelt.

Anthropogene organische Chemikalien erreichen aufgrund ihrer Verwendung häufig verschiedene Umweltkompartimente wie Boden, Gewässer oder Sedimente. Um zu beurteilen, ob diese Substanzen sich im Laufe der Zeit anreichern können, muss geprüft werden, ob und wie schnell sie abgebaut werden. Chemikalien, die sich nicht innerhalb einer bestimmten Zeitspanne abbauen, werden als »persistent« bezeichnet. Sie können zu einem Problem werden, da in der Umwelt lebende Organismen ihnen längerfristig ausgesetzt sind. Vor allem persistente flüchtige Chemikalien neigen dazu, über weite Strecken transportiert zu werden. Das kann zur Kontamination unberührter Umwelt wie etwa der Arktis oder des Himalaya führen. Zur Identifizierung persistenter Chemikalien wurden Kriterien eingeführt, die auf den Halbwertszeiten der Substanzen in verschiedenen Umweltkompartimenten basieren.

Standarduntersuchungen zum biologischen Abbau

Normalerweise werden die für regulatorische Zwecke erforderlichen biologischen Abbaudaten mit Abbautests im Labor nach OECD-Richtlinien ermittelt. Es wird eine abgestufte Teststrategie angewandt, beginnend mit einfachen Tests, auf die komplexere Tests folgen, wenn die Trigger in den einfachen Tests überschritten werden. Auf der höchsten Stufe werden Simulationstests durchgeführt, die die Umweltbedingungen in einem Standardlaboraufbau nachahmen. Entsprechende Richtlinien sind: OECD 307 (Aerobe und Anaerobe Transformation im Boden), OECD 308 (Aerobe und Anaerobe Transformation in aquatischen Sedimentsystemen) und OECD 309 (Aerobe Mineralisierung im Oberflächenwasser).

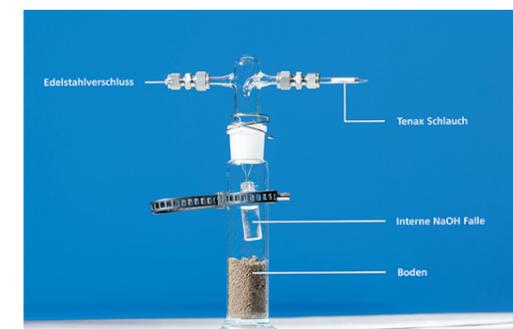
Prüfung des biologischen Abbaus flüchtiger Chemikalien: Eine technische Herausforderung

Die genannten Testrichtlinien wurden ursprünglich im Rahmen der Pestizidverordnung entwickelt und eingesetzt. In den Richtlinien wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass sie für die Prüfung leichtflüchtiger Chemikalien ungeeignet sind. Ungeachtet dessen wurden die Richtlinien als Testvorschrift in neue Regulationen übernommen, in denen auch leichtflüchtige Chemikalien reguliert werden, wie beispielsweise REACH (EU Verordnung für Industriechemikalien). Dies führt zu massiven Problemen, und alternative Tests sind dringend erforderlich.

Das Hauptproblem bei der Prüfung flüchtiger Chemikalien ist die Verflüchtigung der Prüfsubstanz, die fälschlicherweise als Abbau interpretiert werden kann. Die Standardrichtlinien empfehlen zur Prüfung gering flüchtiger Chemikalien einen geschlossenen Testaufbau. Bei aerober Versuchsführung führt das bei Testdauern von bis zu 120 Tagen zu Schwierigkeiten mit der Sauerstoffversorgung. Hinweise, wie in diesem Fall aerobe Bedingungen aufrechterhalten werden können, geben die Richtlinien nicht. Auch berücksichtigen die aktuellen Modelle zur Auswertung der Abbaukinetiken nicht den Einfluss der Verflüchtigung. Eine Überschätzung der Abbaugeschwindigkeit und letztlich eine falsche Bewertung der Persistenz kann die Folge sein.

Verbesserter Testaufbau für die Prüfung des biologischen Abbaus flüchtiger Chemikalien im Boden

In einer Reihe von Vorversuchen für Bodenabbaustudien entwickelten wir ein verbessertes geschlossenes Setup. Der Versuchsaufbau ist kunststofffrei mit einer internen Falle zum Auffangen von mineralisiertem Abbauprodukt (CO₂) und verflüchtigter Substanz. Die Sauerstoffüberwachung erfolgt mit einem optischen Sensor ohne dass der Testkolben geöffnet werden muss. Mit diesem Testaufbau führten wir in vier Bodenarten einen OECD 307-Test mit zwei ¹⁴C-markierten flüchtigen Chemikalien durch.



Verbesserter geschlossener Versuchsaufbau für die Testung flüchtiger Chemikalien im Boden (Shrestha et al. 2018).

Die Vorversuche zeigten die Bedeutung des Kopfraumvolumens. Fiel die O₂-Sättigung unter 15%, wurden die Proben durch Injektion von Sauerstoff auf die Ausgangsbedingungen von 20% angereichert. So waren Messung und Aufrechterhaltung des aeroben Zustands in einem geschlossenen Testaufbau möglich. Mit den leichtflüchtigen Substanzen erreichten wir

Standard-Durchflusssystem zur Untersuchung des Bioabbaus.



eine vollständige Massenbilanz. Die Verwendung ¹⁴C-markierter Chemikalien erlaubte die Erfassung konkurrierender Prozesse wie Verflüchtigung, Sorption und Abbau, was zu einem besseren Verständnis der zu Grunde liegenden Prozesse führte. Prasit Shrestha: »Die Verflüchtigung von Chemikalien wurde stark durch die Sorption an den organischen Kohlenstoff in den Böden beeinflusst. Die verflüchtigte Fraktion der getesteten Chemikalien stand für den Abbau nicht zur Verfügung, was bei der Auswertung berücksichtigt werden muss. Basierend auf diesen Ergebnissen entwickelte Dr. Michael Klein, unser Modellierungsexperte, ein erweitertes Modell, das die Verflüchtigung als zusätzliche Senke berücksichtigt. Der Vergleich von modellierten und experimentellen Daten zeigte eine sehr gute Übereinstimmung.« Der optimierte Testaufbau in Verbindung mit der erweiterten Modellierung erlaubt die Trennung von Verflüchtigung und Abbaukinetik. Dies ist ein wichtiger Schritt für die Bewertung der Persistenz flüchtiger Chemikalien. Bisher haben wir diesen Versuchsaufbau für Bodenabbaustudien angewandt. Derzeit versuchen wir ähnliche Versuchsaufbauprinzipien für die OECD-Simulationstests 308 und 309 sowie für OECD 314B anzuwenden.



Prasit Shrestha, Doktorand
prasit.shrestha@ime.fraunhofer.de

NEUES MODELLSYSTEM ZUR STUDIE VON HARNWEGSINFEKTIONEN

Harnwegsinfektionen sind mit jährlich 150 Millionen betroffenen Menschen ein großes Problem für die öffentliche Gesundheit. Hauptauslöser sind uropathogene *Escherichia coli* mit multiresistenten Eigenschaften. Die Larven der Wachsmotte *Galleria mellonella* eignen sich als ideales Modellsystem zur Erforschung der Wirkmechanismen einer Harnwegsinfektion.

Harnwegsinfektionen sind mit 25 Prozent der gesamten Infektionen die zweithäufigste Form von Infektionskrankheiten. Die mit der Harnwegsinfektion verbundene gesundheitliche Belastung für das deutsche Gesundheitswesen beträgt mehr als 1,5 Milliarden € pro Jahr. Zu den schwerwiegenden Folgen gehören oft wiederkehrende Harnwegsinfektionen, Sepsis, Frühgeburten sowie Komplikationen durch den häufigen Gebrauch von Antibiotika. Die zunehmende Häufung von antibiotikaresistenten Bakterien, die Harnwegsinfekte verursachen, wird in Zukunft die Wirksamkeit unseres derzeitigen Antibiotika-Arsenals einschränken. Eine aktuelle Studie besagt, dass es durch multiresistente Keime zu durchschnittlich 33.000 Toten pro Jahr in der EU kommt. *E. coli*, Hauptauslöser für Harnwegsinfektionen, sind gramnegative Bakterien, die zu den Enterobacteriaceae zählen. Diese gehören nach Einstufung der Weltgesundheitsorganisation zu den 12 Bakteriengruppen, gegen die neue Antibiotika am dringendsten benötigt werden. Das anhaltende Aufkommen solcher Bakterienstämme unterstreicht die Notwendigkeit eines besseren Verständnisses dieser Infektionen und der Entwicklung neuer therapeutischer Strategien. Ein Beispiel für einen neuartigen Ansatz ist die Nutzung von antimikrobiellen Peptiden aus Insekten.

Galleria Larven als alternatives Tiermodell

Für die Erforschung der Mechanismen dieser Infektion wird ein geeignetes Tiermodell benötigt. Von Interesse ist die Auswirkung eines Harnwegsinfekts auf das angeborene Immunsystem, da sich diese Frage im traditionellen Maus-Modell nur schwer untersuchen lässt. Ein Grund dafür ist die

enge Kommunikation zwischen dem angeborenen und adaptiven Immunsystem in Säugetieren. Insekten besitzen kein adaptives Immunsystem, wodurch eine direkte Verfolgung der angeborenen Immunantwort gewährleistet wird. Das angeborene Immunsystem von Insekten und Säugetieren hat viele Gemeinsamkeiten in ihrem Wirkungsmechanismus. Das Studium von Krankheitserregern in *Galleria* Larven kann daher zu neuen Erkenntnissen führen, die sich auf die Funktionsweise des Säugetiersystems übertragen lassen. Der größte Vorteil dieses neuen Modellsystems ist die Haltungstemperatur von 37 °C, was der optimalen Umgebungstemperatur des Erregers und der menschlichen Körpertemperatur entspricht. Weitere Vorteile sind die geringe Größe, die günstigen Kosten im Vergleich zu den Modellen Maus und Ratte sowie ihre ethische Unbedenklichkeit.

Kurzer Exkurs: Uropathogene *E. coli*

E. coli ist ein essentieller Bestandteil der menschlichen Darmflora, ohne den Wirt zu schädigen. Es gibt jedoch auch pathogene Stämme, die zu den häufigsten Ursachen menschlicher Infektionskrankheiten zählen und unterschiedliche klinische Zeichen auslösen können. Wir unterscheiden uropathogene *E. coli* Stämme von »normalen« *E. coli* anhand von pathogenitätsassoziierten Genen. Diese enthalten Virulenzfaktoren wie zum Beispiel Hämolysine oder Fimbrien zur Anheftung an die Blasenschleimhaut. Diese ermöglichen *E. coli* den »sterilen« Urogenitaltrakt zu kolonisieren, die Wirtsabwehr zu verhindern und das Wirtsgewebe zu schädigen. Des Weiteren können sie Biofilme ausbilden, die Behandlungsmaßnahmen erschweren.



Injektion von uropathogenen *E. coli* in *Galleria* Larven.



Theorie in der Praxis: Manipulation des angeborenen Immunsystems durch *E. coli*

Die spezifischen Gene des angeborenen Immunsystems sind in der DNA kodiert und werden den verschiedensten Umwelteinflüssen, wie zum Beispiel Infektionen, ausgesetzt. Bei einer Harnwegsinfektion werden die Gene für die angeborene Immunantwort aktiviert. Kontrolliert wird die Genaktivierung/-inaktivierung u.a. durch epigenetischen Mechanismen, wie zum Beispiel die DNA-Methylierung und die Histon-Acetylierung. Die Freisetzung von Toxinen der Krankheitserreger können diese Signalwege gezielt beeinflussen und die angeborene Immunantwort blockieren.

Um festzustellen, ob veränderte epigenetische Mechanismen das unterschiedliche Verhalten von pathogenen und »normalen« Bakterien erklären könnten, haben wir *Galleria* Larven mit unterschiedlichen *E. coli* Stämmen infiziert. Neben der Lebensfähigkeit der infizierten Wachsmotten untersuchten wir die Gene des angeborenen Immunsystems und analysierten die Ergebnisse bioinformatisch. Die Analyse von infizierten Larven zeigt stamm-spezifische Variationen in der Klasse und im Expressionsniveau von Genen, die für antimikrobielle Peptide, Zytokine sowie Enzyme für die DNA-Methylierung und Histon-Acetylierung kodieren. Unsere Ergebnisse liefern Belege für die differenzierte epigenetische Regulation des angeborenen Immunsystems durch unterschiedliche *E. coli* Stämme in *Galleria* Larven. Unsere Ergebnisse sind relevant für ein besseres Verständnis des unterschiedlichen Verhaltens dieser Bakterienstämme im menschlichen Urogenitaltrakt (Heitmueller et al., 2017).

Wir untersuchten die in der Wachsmotte gefundenen antimikrobiellen Peptide auf ihre Wirksamkeit und stellten eine gezielte antibakterielle Wirkung für einige dieser Peptide fest. Ein Klasse dieser Moleküle formt beispielsweise Poren in die bakterielle Zellwand und ist in der Lage bakterielle DNA zu binden.

Bis heute wurde eine große Zahl an weiteren antimikrobiellen Peptiden aus Insekten mit unterschiedlichen Aktivitäten gefunden. Das biotechnologische Potenzial dieser Moleküle wird in vielen Bereichen untersucht, um neue pharmakologische Wirkstoffe für den Gesundheitsbereich zugänglich zu machen.



Miriam Kalsy, Doktorandin
miriam.kalsy@ime.fraunhofer.de

DAS AUGES ALS FENSTER ZUM NERVENSYSTEM

Die Entstehung von Neuropathien und neuropathischen Schmerzen ist mit einer Zurückbildung von Nervenfasern verbunden. Interessanterweise ist dieser Effekt auf der Hornhaut von Patienten bereits sichtbar, bevor erste Symptome auftreten. Daher könnten Untersuchungen von Hornhaut und Tränenflüssigkeit möglicherweise als frühe Marker für Nervenschädigung eingesetzt werden.

Neuropathien auf dem Vormarsch

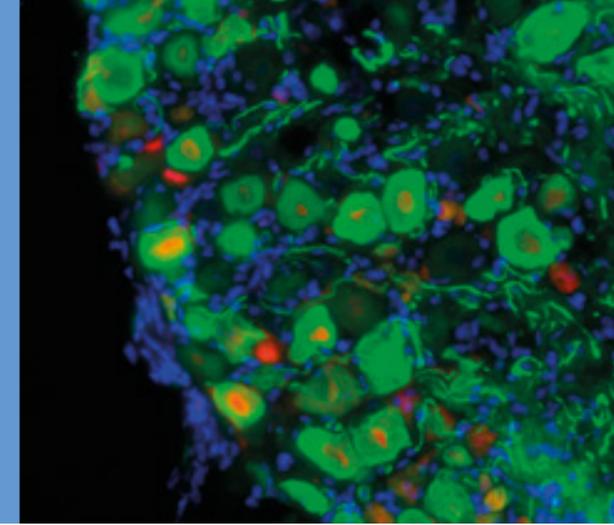
Neuropathien und die damit verbundenen neuropathischen Schmerzen gehören zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen, und sie nehmen mit dem demographischen Wandel deutlich weiter zu. Die Patienten leiden besonders unter Taubheitsgefühlen, unangenehmem Kribbeln, Brennen, bis hin zu krampfartigen Schmerzen. Studien belegen eine deutliche Verringerung der Lebensqualität bei Neuropathiepatienten. Überdies bleiben Neuropathien meist chronisch bestehen, und können das Leben der Patienten über Jahrzehnte erschweren. Bei den meisten Patienten beginnen die Beschwerden an den Fingerspitzen und Fußzehen und gehen mit einer Zurückbildung der Nervenfasern in diesen Bereichen einher. Ist der gesamte Fuß betroffen, so kommt es zu Gehstörungen mit erhöhter Sturzgefahr. Klinische Beobachtungen zeigen, dass die Erkrankungen als Folgeerscheinung von Diabetes mellitus, nach Chemotherapien, Dialysen, starkem Alkoholkonsum, verschiedenen Medikamenten, Infektionen, Autoimmunerkrankheiten sowie seelischen Erschütterungen auftreten können. Diese verschiedenen Auslöser der Erkrankung können jedoch nicht allein kausal sein, da nur ein Teil der Patienten, weniger als 50% der Diabetiker, eine Polyneuropathie entwickeln. Daher scheinen zusätzliche Faktoren, wie genetische Prädispositionen, veränderte Immunreaktionen, Durchblutungsstörungen die Inzidenz chronischer Neuropathien zusätzlich zu erhöhen. Für die Behandlung von Patienten mit Neuropathien und den damit verbundenen neuropathischen Schmerzen gibt es derzeit nicht viele Therapieoptionen. Zudem ist die Wirksamkeit dieser Therapien deutlich geringer, wenn die Zurückbildung der Nervenfasern bei den Patienten schon weit fortgeschritten

ist. Es fehlt daher an prognostischen Markern, die die Ausprägung und den Schweregrad der Neuropathie früh anzeigen können, um möglichst frühzeitig mit einer Therapie beginnen und den Krankheitsverlauf abmildern zu können.

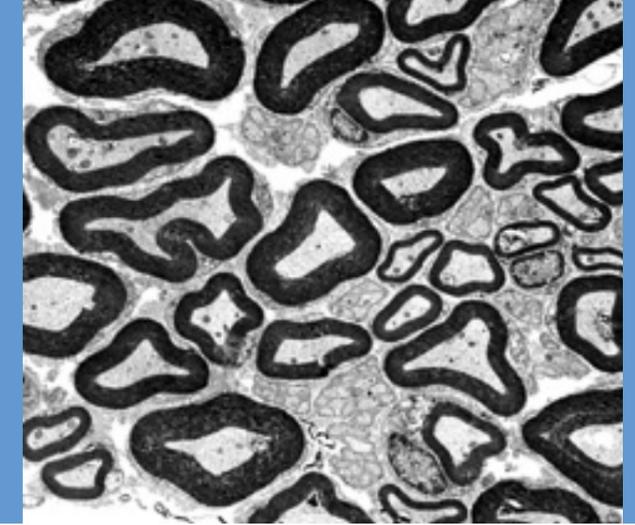
Ein Blick auf die Hornhaut des Auges

Zurzeit gibt es zwei Standardverfahren, die für Aussagen über Nervenfaserschädigung herangezogen werden können: die Messung der Nervenleitungsgeschwindigkeit und die Nervenfasernuntersuchung mittels Stanzbiopsie aus der Haut. Beide Verfahren haben Vor-, aber auch Nachteile. Die Messung der Nervenleitungsgeschwindigkeit liefert nur indirekt Hinweise auf den Grad der Zurückbildung von Nervenfasern. Die Stanzbiopsien aus der Haut haben den Nachteil, dass die Entnahme schmerzhaft ist, was insbesondere von Schmerzpatienten als sehr unangenehm empfunden wird. Zudem wird der Ort der Stanzbiopsie willkürlich ausgewählt und ist daher möglicherweise nicht repräsentativ für den Zustand der peripheren Nervenfasern im gesamten Körper.

Eine Alternative zu den klassischen Methoden ist die Untersuchung von Nervenfasern auf der Hornhaut. Die Hornhaut eignet sich hierfür besonders, da sie der am stärksten innervierte Bereich im peripheren Nervensystem ist und somit ein repräsentatives Bild des peripheren Nervensystems widerspiegelt. Mithilfe neuer Methoden, wie der konfokalen Hornhaut-Mikroskopie können Parameter wie Nervenfaserdichte, Nervenfasernlänge und Nervenfaserverzweigungsdichte direkt an Patienten gemessen werden. Interessanterweise lassen sich auf diese Weise schon frühzeitig Veränderungen der Nerven-



Immunfluoreszenzfärbung eines murinen Spinalganglions ange-färbt mit Markern für verschiedene Zelltypen.



Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Querschnitts von Nervenfasern mit Myelin (dunkel).



faser-Zusammensetzung auf der Hornhaut von Patienten erkennen, noch bevor erste Symptome einer Neuropathie bei diesen Patienten auftreten.

Die Tränenflüssigkeit im Fokus

Für die Identifizierung von Biomarkern bei verschiedenen Erkrankungen wird häufig Blutplasma verwendet. Allerdings sind die Nervenschädigungen bei Neuropathien meist lokal begrenzt, sodass keine systemischen Veränderungen von Markern im Blutplasma messbar sind. Eine Alternative für die Messung von Biomarkern aus dem Plasma könnte die Tränenflüssigkeit darstellen. Die Hornhaut ist nicht durchblutet, sondern nur von einem Film aus Tränenflüssigkeit umgeben. Daher ist es wahrscheinlich, dass sich die Mediatoren, die für die Nervenschädigung verantwortlich sind, in der Tränenflüssigkeit befinden und im Neuropathieverlauf anreichern können.

Die Arbeitsgruppe am Fraunhofer IME um den Nachwuchsforscher Dr. Marco Sisignano untersucht in Zusammenarbeit mit der renommierten Glaukomforscherin und Spezialistin für die Physiologie des Auges, Prof. Dr. Elke Lütjen-Drecoll von der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, in unterschiedlichen Tiermodellen für Neuropathie die Feinstruktur der Nervenfasern, anhand von molekularbiologischen, histologischen, immunologischen und analytischen Messungen, sowie mittels hochauflösender Elektronenmikroskopie. Darüber hinaus wird die mögliche Einwanderung von Immunzellen in das periphere Nervensystem im Neuropathieverlauf und der Multi-Epitop-Liganden-Kartographie (MELK) beobachtet, um frühzeitige

Veränderungen der neuronalen Plastizität im Neuropathieverlauf erkennen zu können.

Überdies soll bei Patienten mit Neuropathien verschiedener Entstehungsarten die Tränenflüssigkeit entnommen und analysiert werden. Ähnlich wie beim Schirmer-Test, wird dafür ein Papierstreifen unter das Augenlid platziert und für fünf Minuten dort belassen. Nachdem sich der Papierstreifen mit Tränenflüssigkeit vollgesogen hat, können dann Lipide oder Proteine aus der Tränenflüssigkeit extrahiert und mittels Massenspektrometrie gemessen werden. Ziel ist es Profile von Peptiden, Proteinen und Lipiden für die jeweiligen Patientengruppen zu erstellen, um daraus mögliche Biomarker für die Inzidenz und den Schweregrad der Neuropathie ableiten zu können.

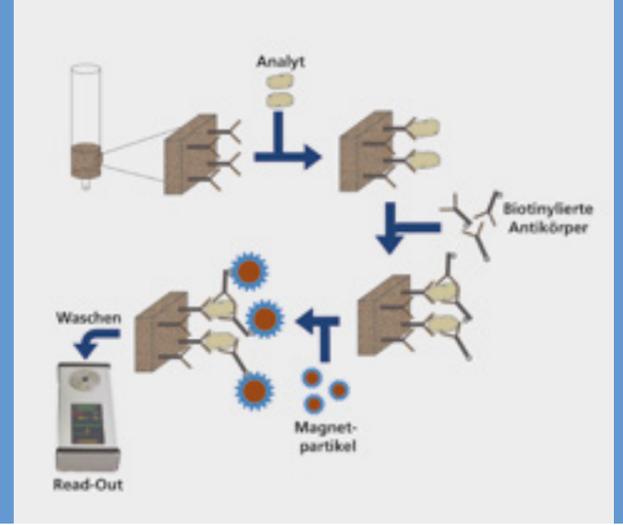


Dr. Marco Sisignano, Postdoc
marco.sisignano@ime.fraunhofer.de



In Kooperation mit Prof. Dr. Elke Lütjen-Drecoll.

MIT NANOSONDEN MIKROBIELLE TOXINE IN LEBENSMITTELN AUFSPÜREN



Mikrobielle Toxine haben in Lebensmitteln nichts verloren und stellen ein immenses Gesundheitsrisiko dar. Der Nachweis von mikrobiellen Toxinen durch etablierte Analysen ist zeitaufwendig und oft kompliziert. Sensitive Schnelltests sind kaum verfügbar. Am Fraunhofer IME wird an neuen innovativen Schnelltestlösungen mithilfe von magnetischen Nanosonden geforscht.

Detektion mikrobieller Toxine

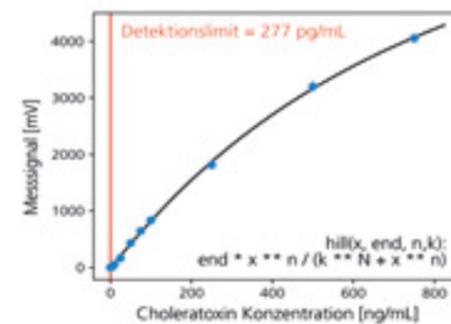
In Deutschland sind die Qualitätsstandards für Trinkwasser und Lebensmittel sehr hoch. Regelmäßig werden beispielsweise mikrobiologische Untersuchungen durchgeführt. Trotzdem können mikrobielle Kontaminationen nie ganz ausgeschlossen werden. Mikrobielle Belastungen werden derzeit ausschließlich mithilfe von Kultivierungsverfahren nachgewiesen. Verunreinigungen durch mikrobielle Toxine lassen sich so aber nicht nachweisen, wodurch derartige Kontaminationen oft übersehen werden. Immer wieder kommt es daher zu kostspieligen Rückrufaktionen von Lebensmitteln, die mit mikrobiellen Toxinen verunreinigt sind.

Testverfahren wie der Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay (ELISA) können zwar mikrobielle Toxine erkennen, sind jedoch zeit- und kostintensiv. Die Weiterverarbeitung frischer Lebensmittel erfolgt in sehr engen Zeitfenstern. Wenn die Analyseergebnisse erst nach einigen Tagen vorliegen, sind viele Lebensmittel bereits verarbeitet und auf dem Weg zum Kunden. Teure Rückrufaktionen sind dann unvermeidbar.

Am Fraunhofer IME forscht die Arbeitsgruppe »Innovative Detektionstechnologien« unter Leitung von Dr. Florian Schröper an neuartigen Schnelltestverfahren, die mikrobielle Toxine in Lebensmitteln schnell, kostengünstig und sehr sensitiv aufspüren. Zum Einsatz kommen speziell beschichtete Nanosonden, die Toxinmoleküle magnetisch markieren und gleichzeitig die magnetische Aufreinigung und Aufkonzentrierung ermöglichen. Die Detektion erfolgt ganz einfach mit Hilfe eines mobilen Messgeräts, mit dem die Nanosonden markierten Toxine zuverlässig nachgewiesen werden können.

Magnetische Immunodetektion

Zur Anreicherung des Analyten werden bei der Magnetischen Immunodetektion spezielle Detektionssäulen eingesetzt. In deren Matrix befinden sich spezifische Antikörper, die Toxine aus der über die Säule geleiteten Probe binden. In einem zweiten Schritt werden mit Antikörpern funktionalisierte Nanosonden appliziert, die sich nur dann in der Detektionssäule anreichern, wenn zuvor das nachzuweisende Toxin gebunden wurde. Über die Menge der in der Säule zurückbleibenden Magnetpartikel lässt sich über eine Kalibrierungsreihe eine sehr sensitive Bestimmung der Toxinkonzentration im pg/mL Bereich erreichen. Die Detektion der Nanosonden erfolgt mit einem mobilen Messgerät, das im Rahmen des BMBF geförderten »AquaNANO« Projekts vom Verbundpartner Institute of Complex Systems (ICS-8) des Forschungszentrums Jülich entwickelt wurde und die Magnetpartikel mittels Frequenzmischtechnik detektiert. Im Rahmen des »AquaNANO« Projekts wurde die Magnetische Immunodetektion eingesetzt, um u.a. das Cholera-toxin in Trinkwasser nachzuweisen.



Kalibrierungsreihe des Schnelltests zum Nachweis des Cholera-toxins.

Das von dem Bakterium *Vibrio cholerae* gebildete Exotoxin führt beim Menschen zu Erbrechen und schwerem, z. T. blutigem Durchfall. Der am Fraunhofer IME entwickelte Schnelltest detektiert das Toxin mit hoher Sensitivität und erlaubt mittels Kalibrierung zudem eine Quantifizierung.

Vorteile im Vergleich zu herkömmlichen Verfahren

Es gibt deutliche Vorteile gegenüber anderen Immuno-Assays, wie ELISA oder Lateral-Flow-Test. Durch das sequentielle Filtrationsprinzip lassen sich unspezifische Bindungen minimieren. Zudem wird die Bindungsoberfläche durch die poröse Matrix gegenüber einem ELISA um den Faktor vierzig vergrößert, so werden deutlich sensitivere Nachweisgrenzen und kürzere Inkubationszeiten möglich. Die Dauer der Magnetischen Immunodetektion beträgt nur etwa 30 Minuten, wohingegen bei einem herkömmlichen Sandwich-ELISA oftmals über Nacht inkubiert wird. Lateral-Flow-Schnelltests sind zwar auch sehr einfach und schnell, erreichen aber längst nicht die Sensitivitäten der Magnetischen Immunodetektion. Beim ELISA gibt es oft Probleme mit Analyten, die gefärbt oder nicht transparent sind und so das Messsignal verfälschen. Diese Limitierungen bestehen bei der Magnetischen Immunodetektion nicht. Ein weiterer Vorteil ergibt sich aus der Einfachheit des Assays. Im Gegensatz zu den meisten anderen Analyseverfahren ist bei der Magnetischen Immunodetektion die Benutzung eines aufwendig ausgestatteten Analyselabors nicht erforderlich. Stattdessen ist eine schnelle Vor-Ort-Identifizierung möglich. Ebenfalls schwer nachweisbar sind Mykotoxine, die vor allem in Rohstoffen wie Cerealien, Nüssen oder Früchten auftre-

Ablauf der Magnetischen Immunodetektion.



ten, die häufig zu komplexeren Produkten weiterverarbeitet werden. Aber auch Milchprodukte können belastet sein. Im Rahmen des vom Land NRW und der EU geförderten »MykoNANO« Projekts wird die Nanosonden basierte Magnetische Immunodetektion nun weiterentwickelt, sodass sich verschiedene Mykotoxine in Lebensmitteln aufspüren lassen. Hierfür soll ein separativer Ansatz etabliert werden, um die Toxine zunächst aus komplexen Lebensmittelproben magnetisch abzutrennen und dann im zweiten Schritt immunomagnetisch zu detektieren.

Fazit

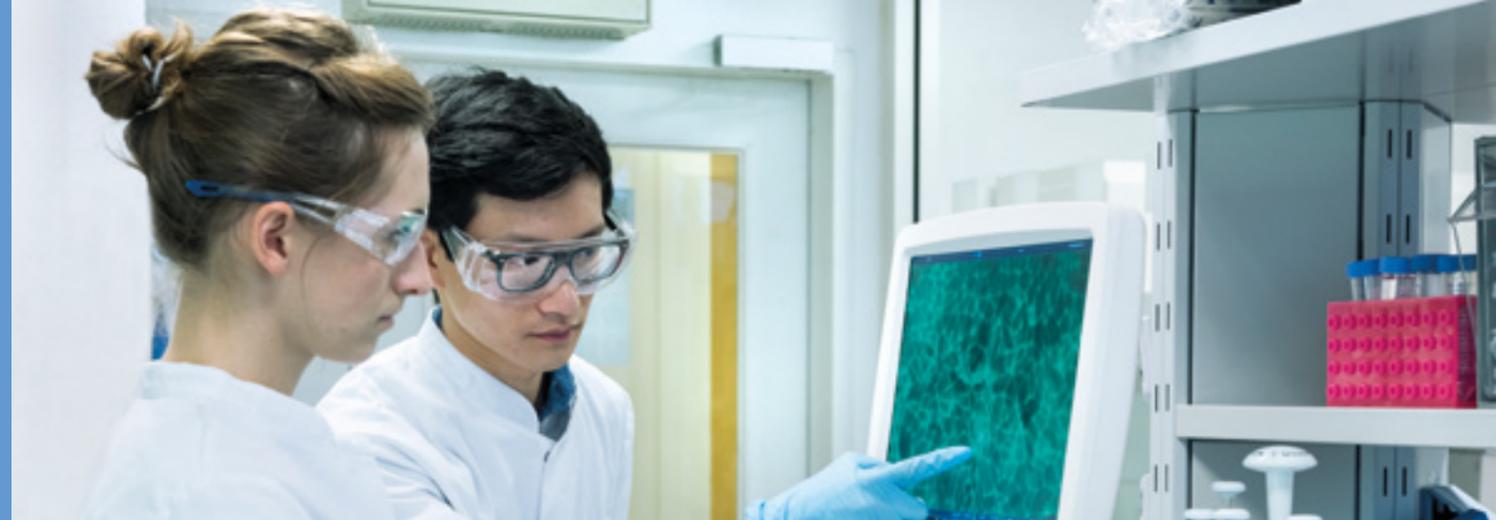
Am Fraunhofer IME konnte ein neues Schnellanalyseverfahren etabliert werden, mit dem sich Cholera-toxin sehr sensitiv nachweisen lässt. Für die Zukunft wird im »MykoNANO« Projekt an einer separativen Methode geforscht, um in Lebensmitteln Mykotoxine schnell und zuverlässig aufzuspüren, abzutrennen und magnetisch zu detektieren.



MB

Julia Toedter, Masterandin
julia.toedter@ime.fraunhofer.de

STAMMZELLLABOR: BETRIEB RUND UM DIE UHR



Stammzellen sind faszinierende Alleskönner. Sie können sich unbegrenzt teilen und sich in die verschiedensten Körperzellen entwickeln. Diese Eigenschaften ermöglichen es, schwer verfügbare Zelltypen im Labor herzustellen. Am Fraunhofer IME in Hamburg werden humane Stammzellen mit jahrelanger Screening-Expertise kombiniert, um neue Wirkstoffe zu finden.

Das Arbeiten mit Stammzellen bedeutet auch immer Teamwork. Die anspruchsvollen Zellen benötigen tägliche Bearbeitung, weshalb auch Wochenendarbeit erforderlich ist. Als Teil des Hamburger Stammzellteams hat Dennis Lam, der mit einem Masterabschluss in Biologie der Georg-August-Universität Göttingen vor einem Jahr nach Hamburg kam, wichtige neue Wege der Qualitätskontrolle und Funktionsprüfung etabliert. Undine Haferkamp, Promotionsstudentin an der Universität zu Lübeck, beschäftigt sich im Rahmen ihrer Doktorarbeit, welche sie am ScreeningPort durchführt, hingegen mit dem Zusammenhang zwischen neurodegenerativen Erkrankungen und Veränderungen an der Blut-Hirn-Schranke.

Die große Vielfalt der Stammzellen

Beide sind fasziniert von den Möglichkeiten in ihrem Labor und erläutern warum. Beim Wort »Stammzellen« denken viele Menschen an Knochenmarkspenden, andere an Zellen aus Embryonen. 2006 wurde erstmals demonstriert, dass sich Körperzellen von adulten Spendern in Stammzellen umprogrammieren lassen, die wiederum in alle Gewebe des adulten Körpers differenzieren können. Für die Herstellung dieser sogenannten induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) reichen als Ausgangsmaterial wenige Millimeter große Hautbiopsien. Die Nutzung von iPS-Zellen ist im Gegensatz zu embryonalen Stammzellen ethisch unbedenklich. Die Anwendungsmöglichkeiten der nobelpreisprämierten Methode sind vielfältig und reichen von der Krankheitsmodellierung über die Wirkstoffforschung bis hin zu regenerativen Therapien.

Stammzellen bieten viele Vorteile...

In der translationalen Medizin werden Zellen verwendet, um bestimmte Aspekte von Krankheiten zu modellieren. Je mehr die Zellen im Labor den Zellen im menschlichen Körper ähneln, desto besser lässt sich die Realität im lebenden Organismus nachbilden oder vorhersagen. Ideal sind Primärzellen, die direkt aus menschlichem Gewebe isoliert werden. Diese Quelle ist einerseits durch die Zahl der Spender, andererseits durch die geringe Teilungsfähigkeit der Zellen begrenzt. Eine langbewährte Methode ist die Nutzung von immortalisierten Zellen. Diese Zellen entstehen in Tumoren oder durch gezielte genetische Manipulation von Primärzellen. Immortalisierte Zelllinien unterscheiden sich jedoch genetisch von normalen Körperzellen. Ihre große physiologische Relevanz und große Verfügbarkeit machen induzierte pluripotente Stammzellen somit zu einem wertvollen Werkzeug für die medizinische Forschung des 21. Jahrhunderts.

... allerdings auch Herausforderungen

Im Gegensatz zu immortalisierten Zelllinien ist die Kultur von iPS-Zellen deutlich aufwendiger. Während bei vielen etablierten Zelllinien das Wechseln vom Nährmedium relativ flexibel gehandhabt wird, benötigen iPS-Zellen einen täglichen Wechsel. Ein weiteres Problem ist die spontane Differenzierung in unerwünschte Zelltypen. Die undefinierte Zusammensetzung herkömmlicher Medien und Inter-Chargen-Variation kann bei iPS-Zellen solche zufälligen Differenzierungen begünstigen. Standardisierte und definierte Medien machen die iPS-Zell-

kultur um ein Vielfaches teurer. Um die Vorteile gegenüber immortalisierten Zellen effektiv nutzen zu können, ist eine strenge Qualitätskontrolle erforderlich. Am ScreeningPort in Hamburg wurde als Teil der European Bank for induced Stem Cells (EBiSC) ein extensives Qualitätssicherungssystem zur Charakterisierung von iPS-Zellen entwickelt und darauf aufbauend unter anderem Morphologie, Proteinexpression und Differenzierungspotenzial analysiert. Anhand dieser Merkmale kann entschieden werden, welche Zelllinien sich am besten für bestimmte Anwendungen eignen. Gemeinsam mit klinischen Partnern können wir der Pharmaforschung hoch relevante Zelllinien anbieten, wie es derzeit in einem umfangreichen Projekt mit der Evotec AG realisiert wird.

Stammzellbasierte Modelle für die Wirkstoffforschung

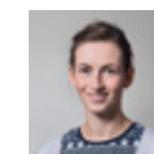
Die meisten Wirkstoffe scheiden in der präklinischen Entwicklung aus, also bevor sie an Menschen getestet werden. Dennoch scheitern viele Wirkstoffe erst in der klinischen Prüfung. Da klinische Studien aufwendig, kostenintensiv und potenziell gefährlich sind, ist es essenziell, nur die vielversprechendsten Kandidaten zur Testung zuzulassen. Hierzu eignet sich die Nutzung von iPS-Zellen, da sie die menschliche Physiologie sehr gut abbilden können und in großen Mengen verfügbar sind. In Kombination mit den Screening-Technologien am Hamburger Standort werden iPS-Zellen unter anderem für die Validierung potentieller Kandidaten zur Behandlung von Multipler Sklerose eingesetzt. Wirksamkeitstests an, aus iPS-Zellen differenzierten, Neuronen sollen die Auswahl der Wirkstoff-

kandidaten für die späteren klinischen Studien verbessern. In einem BMBF-geförderten Projekt des Fraunhofer IME wird ein stammzellbasiertes Blut-Hirn-Schranken-Modell entwickelt und in einer Ringstudie validiert. Medikamente, die im Gehirn wirken sollen, müssen diese Barriere passieren können. Mit dieser Testplattform kann man frühzeitig ungeeignete Wirkstoffe ausschließen. Durch den Einsatz von Stammzellassays ist es möglich, Tierversuche zu reduzieren, medizinisch relevantere Erkenntnisse zu gewinnen und die Krankheiten bzw. deren Pathophysiologie auf zellulärer Ebene zu repräsentieren.



TM

Dennis Lam
dennis.lam@ime.fraunhofer.de



TM

Undine Haferkamp, Doktorandin
undine.haferkamp@ime.fraunhofer.de

Blick in das Stammzelllabor am
ScreeningPort.





IM GESPRÄCH

mit Dr. Frank Behrens

Zur Person

Dr. Frank Behrens studierte zunächst Biologie an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Später wechselte er an die Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, um Humanmedizin zu studieren. Anschließend promovierte er und absolvierte seine Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin und Rheumatologie. Im Rahmen eines Stipendiums wechselte er 2003 zur Durchführung eines Forschungsprojekts zu regulatorischen T-Zellen an das Pharmazentrum Frankfurt (Immunpharmakologie), um später in die Rheumatologie zurückzukehren. Seit 2001 beschäftigt er sich mit klinischer Forschung und Arzneimittelentwicklung und baute den Funktionsbereich Klinische Forschung der Rheumatologie des Klinikums der Goethe-Universität auf, dessen Leiter er seit 2007 ist. Seit 2012 leitet er die Abteilung Klinische Forschung des Institutsteils »Translationale Medizin und Pharmakologie« des Fraunhofer IME in Frankfurt am Main.

»3«

Klinische Forschung

Von der Vision zur Heilung:
Klinische Forschung als
wesentlicher Schritt von
der Erkenntnis zur echten
Innovation.

KLINISCHE FORSCHUNG: EIN SCHLÜSSEL-FAKTOR VON ERKENNTNIS ZUR INNOVATION



Um sich den Herausforderungen von Immunerkrankungen in der translationalen Forschung zu stellen, führen Dr. Frank Behrens und sein Team innovative klinische Forschungsprojekte zur Früherkennung, Diagnose und Behandlung dieser Erkrankungen durch. Derzeit befindet sich unter anderem ein Fraunhofer IME eigener Arzneimittelkandidat, ein innovatives »First-in-Class« Medikament zur Heilung der Rheumatoiden Arthritis in der Entwicklung. Für die Planung klinischer Studienprojekte nutzt Dr. Behrens sowohl seine Expertise als Facharzt für Innere Medizin und Rheumatologie als auch seine Erfahrung als verantwortlicher Prüfarzt in mehr als hundert Arzneimittelstudien. Mit seinem Team entwickelt er innovative Studiendesigns, um die Patientenversorgung nachhaltig zu verbessern.

Herr Dr. Behrens, Ihre Abteilung ist in der klinischen Forschung tätig. Welche Projekte bearbeiten Sie dort?

Klinische Forschung beschreibt den aus unserer Sicht wesentlichen Schritt der Translation in der biomedizinischen Forschung. Gewonnene Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung werden nur dann zur echten Innovation, wenn sie Einzug finden in die Anwendung am Menschen z.B. durch Verbesserung der Früherkennung und Diagnostik von Erkrankungen, zur stratifizierten individualisierten Therapie oder zum verbesserten Therapiemonitoring zum Wohle des Patienten.

Das klingt nach einer großen Herausforderung. Wie kann ich mir das konkret vorstellen?

In der Grundlagenforschung werden Moleküle entdeckt, die für den Ausbruch einer Erkrankung oder deren Ausprägung verantwortlich sind. In Laborassays wird dann geprüft, ob Wirkstoffe mit diesen Molekülen interagieren können, um so Einfluss auf Krankheitsentstehung und -verlauf zu nehmen. Ist das der Fall, wird dann in der Regel im Tiermodell geprüft, ob die Interaktion von Wirkstoff und dem krankheitsassoziierten Molekül zu einem positiven Effekt im Krankheitsmodell führt. Bis dahin ist es ein wissenschaftlich hoher Erkenntnisgewinn, aber noch keine Innovation, da rein statistisch mehr als neunzig Prozent aller Wirkstoffe nach dieser Phase es eben nicht schaffen, Einzug in die Behandlung von Patienten zu finden. Gründe hierfür können unzureichende Sicherheit, aber oft auch fehlender Nachweis von Wirksamkeit im Menschen sein. Hier möchten wir ansetzen, in dem wir durch innovative Proof-of-Concept (PoC) Studien der Grundlagenforschung beim Schritt in die Anwendung behilflich sind.

Das interdisziplinäre Team der Abteilung Klinische Forschung in Frankfurt am Main.



Wie gelingt dann ein erfolgreicher Schritt in den Menschen?

Im Wesentlichen funktioniert es wie bei jedem Versuchsaufbau auch, nur ist die Methode zur Prüfung einer Hypothese, z.B. der Wirksamkeit eines Medikamentes, das Instrument der klinischen Prüfung am Menschen bzw. der klinischen Studie. Die große Herausforderung besteht dabei darin, ein innovatives Studiendesign zu wählen, um möglichst intelligent einen Wirknachweis (PoC) maßgeschneidert für das jeweilige Produkt und adaptiert an die jeweilige Zielerkrankung zu entwickeln und gleichzeitig alle regulatorischen und gesetzlichen Rahmenbedingungen, die eine Studie am Menschen mit sich bringt, zu erfüllen.

Das klingt sehr komplex und ist doch normalerweise nur großen Pharmafirmen möglich.

In der Tat ist ein solches klinisches Forschungsprojekt nur in einem hochqualifizierten interdisziplinären Team möglich. Aber oft haben auch Arzneimittelunternehmen diese Infrastruktur gar nicht mehr in-house, sondern nutzen externe Expertise. Die große Stärke des Institutsteils »TMP« des Fraunhofer IME am Campus Niederrad des Universitätsklinikums der Goethe-Universität in Frankfurt am Main ist die enge Verzahnung der wissenschaftlichen Expertise mit den medizinischen Erkenntnissen und Erfahrungen bezüglich verschiedener Erkrankungen in der Indikation Immunologie und Entzündung und die langjährige Erfahrung in der Umsetzung regulatorischer Anforderungen für die Durchführung klinischer Studien. Wir profitieren hier von den Erfahrungen, die direkt am Patientenbett gemacht werden und die in die praxisnahen Projekte und Projektideen mit einfließen genauso, wie von der Expertise im Bereich aller gesetzlichen Vorgaben in einem Team mit unterschiedlichem wissenschaftlichen und fachlichen Background, das sehr gut funktioniert.

Welche Arten von klinischen Studien führen Sie durch?

Bei klinischen Studien denkt man häufig an klassische Phase-III-Studien zur Erlangung der Zulassung eines Arzneimittels. Dies ist nicht unser Fokus, da diese Studien eher der Erfüllung zulassungsrelevanter Vorgaben dienen, denn der Beantwortung innovativer wissenschaftlicher



Fragen. Unser Schwerpunkt liegt zum einen in so genannten PoC Studien bei denen neue Diagnosemethoden oder Medikamente erstmals Hinweise auf ihre Nützlichkeit im Patienten zeigen sollen. Hier kommen unsere Stärken zum Tragen: Es muss ein intelligenter Studienendpunkt gefunden werden, angepasst an das entsprechende Wirkprinzip oder die relevante diagnostische Methode und die am besten geeignete Studienpopulation aus dem häufig heterogenen Patientenkollektiv identifiziert werden, um ein optimales Studiendesign zur kosteneffektiven und raschen Entwicklung und Umsetzung des Projektes zu finden. Darüber hinaus führen wir auch Studien nach Zulassung von Medikamenten durch, um durch bessere Beschreibung der meist profitierenden Patientenpopulation auch nach Marktzulassung das Profil verschiedener Substanzen zu schärfen, um so den höchsten Patientennutzen möglich zu machen und interessante Fragestellungen aus der täglichen Routine zu beantworten, deren Bedeutung für die Versorgung oftmals bei Zulassung noch nicht erkannt wurde.

Warum finden Sie für diese Aufgaben am Fraunhofer IME in Frankfurt das ideale Umfeld?

Die große Stärke des Institutsteils hier in Frankfurt liegt in der engen Verzahnung von Grundlagenwissenschaft, präklinischer Entwicklung und Translation in die Anwendung am Menschen. Während die klassische Entwicklung von Arzneimitteln und Diagnostika genau die hier beschriebene Reihenfolge nimmt, erfolgt in unserem Team der Erkenntnisgewinn und die Innovation auch in umgekehrter Reihenfolge: Jedes klinische Forschungsprojekt wird flankiert von einem wissenschaftlichen Begleitprogramm, um klinische Verbesserungen bestenfalls mit molekularbiologischen Veränderungen assoziieren zu können. Diese Erkenntnisse helfen uns dann als Surrogatmarker für die frühe Erkenntnis des Wirkmechanismus in den PoC Studien.

Beziehen Sie auch externe Partner in Ihre Projekte mit ein?

Der große Vorteil von Fraunhofer ist die anwendungsorientierte Forschung, die immer eine Produktentwicklung als Ziel beinhaltet. Damit verfolgt Fraunhofer dieselben Ziele wie beispielsweise Biotech- oder pharmazeutische Unternehmen, mit denen sich enge Kooperationen ergeben. Zum einen wenden sich Biotech-Firmen an uns, um PoC für neue Produkte zu generieren, die dann später an „Big Pharma“ auslizensiert werden. Zum anderen suchen wir Kontakt zur Industrie, um unsere eigenen Entwicklungsanidaten, die wir aus der Grundlagenforschung weiterentwickelt haben mit Partnern in die Zulassung zu bringen.

Die Patienten-nahe klinische Forschung steht im Vordergrund der Arbeit.

Wieso haben Sie sich entschieden, von der direkten Patientenversorgung in den Bereich Klinische Forschung zu wechseln?

Ein richtiger Wechsel war das nicht. Ich bin immer noch, neben meiner Tätigkeit im Institutsteil »TMP«, in der direkten Patientenversorgung am Universitätsklinikum ärztlich tätig. Dies ist aus meiner Sicht auch ein entscheidender Vorteil zu anderen Organisationen, die klinische Forschung betreiben. Durch die Nähe zur Patientenversorgung können wir Fragen und Probleme aus der klinischen Routine auch in Forschungsprojekten identifizieren und thematisieren. Ideen zu Studienprojekten entstehen meist aus Fragen, die während der Patientenbetreuung auftreten oder im Gespräch mit Fachkollegen diskutiert werden. Zudem führen wir einige unserer geplanten Studien selbst in unserer universitären Studienambulanz durch und sehen oft direkt, wie sich unsere eigenen Projekte auf den Patienten auswirken. Durch diesen sehr engen Kontakt zur Patientenversorgung verstehen wir Abläufe in klinischen Studien besser und können diese in nachfolgenden Projekten anpassen und optimieren, um so die Bedürfnisse des Patienten immer in den Mittelpunkt unserer Forschungsprojekte zu stellen. Die Umsetzung erfolgt dann gemeinsam mit meinen Kolleginnen und Kollegen im interdisziplinären Team bestehend aus Ärzten, Statistikern, Studienkoordinatoren, Projektmanagern und Experten im Datenmanagement.

Zum Abschluss: Was macht Ihnen an Ihrer Arbeit am meisten Spaß?

Die Vernetzung von Lebenswissenschaften, Biostatistik bis hin zum maschinellen Lernen und künstlicher Intelligenz mit direktem Einfluss auf Patientenversorgung stellt eine große Herausforderung dar, die mich immer wieder motiviert und antreibt.



TM

Dr. Frank Behrens
frank.behrens@ime.fraunhofer.de

Verbindung molekularbiologischer Untersuchungen und klinischer Forschung zur Verbesserung des Wissensgewinns.





IM FOKUS

Fraunhofer Attract-Gruppe Eco'n'OMICs

**Molekulare Fingerabdrücke:
Schädliche Umweltwirkungen vorhersagen**
Dr. Sebastian Eilebrecht und Prof. Dr. Carsten Claussen

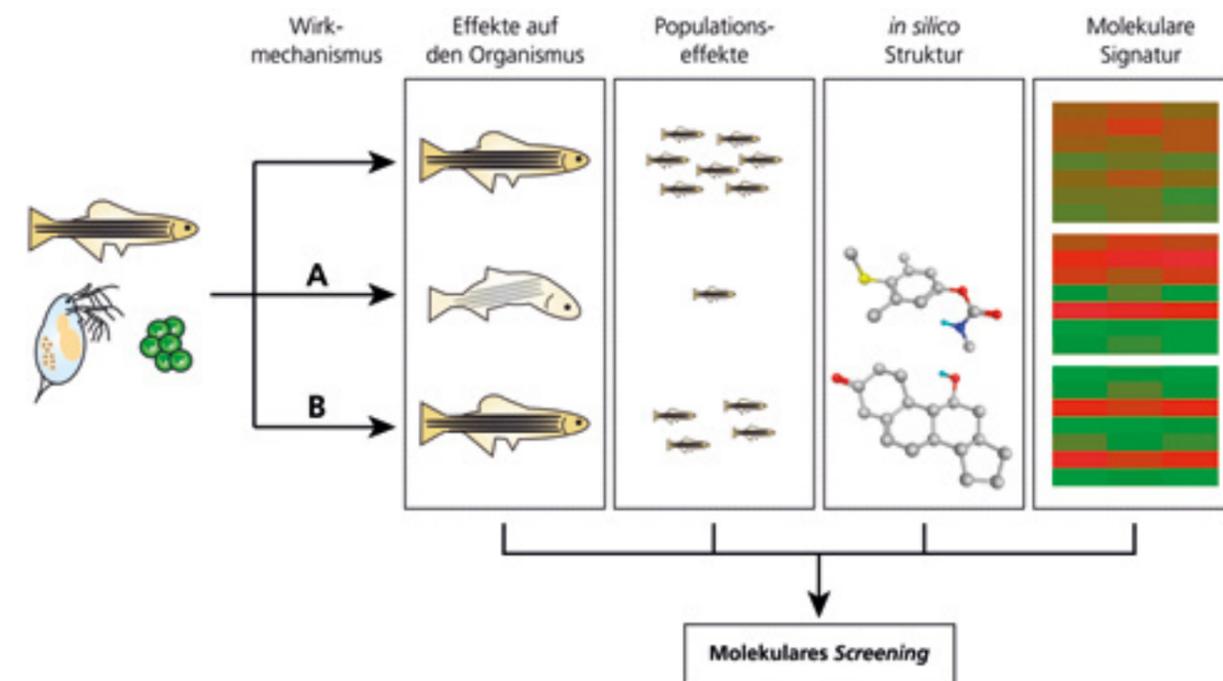
»4«

Moleküle im Fokus

Die Nachwuchsgruppe erforscht molekulare Fingerabdrücke von schädlichen Substanzen in der Umwelt, um die Entwicklung umweltsicherer Wirkstoffe zu ermöglichen.

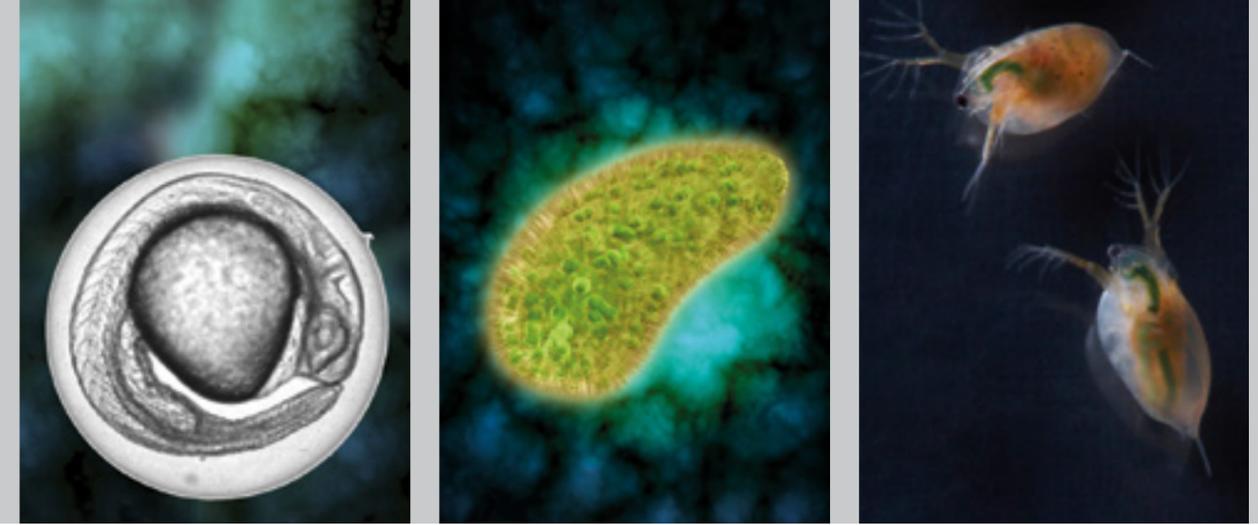
MOLEKULARE FINGERABDRÜCKE: SCHÄDLICHE UMWELTWIRKUNGEN VORHERSAGEN

Die Wirkstoffe von Pflanzenschutzmitteln, Bioziden oder Arzneimitteln können in der Umwelt unerwünschte Nebenwirkungen entfalten. Am Standort Schmallenberg des Fraunhofer IME nahm im Juli 2018 die Fraunhofer Attract-Gruppe Eco'n'OMICS* ihre Arbeit auf. In der Nachwuchsgruppe arbeiten wir gemeinsam mit Kollegen der Außenstelle ScreeningPort am Standort Hamburg an der Erforschung molekularer Fingerabdrücke solcher Wirkstoffe in Umweltorganismen. Unser Ziel ist die Anwendung molekularer Daten zur Umweltrisikovorhersage in der frühen Entwicklungsphase von Wirkstoffen.



Die Datenbank zum Umweltwirkungsscreening verknüpft den molekularen Fingerabdruck einer Substanz mit ihrem Wirkmechanismus, der Wirkstoffstruktur und den schädlichen Effekten auf Organismus und Population.

*OMICS: Oberbegriff für molekularbiologische Methoden, die auf »-omics« enden wie: »genomics«, »transcriptomics«, »proteomics«, »metabolomics«.



Die molekularen Fingerabdrücke von Substanzen werden in aquatischen Modellorganismen wie Zebrafischembryo, Alge oder Wasserfloh erfasst.



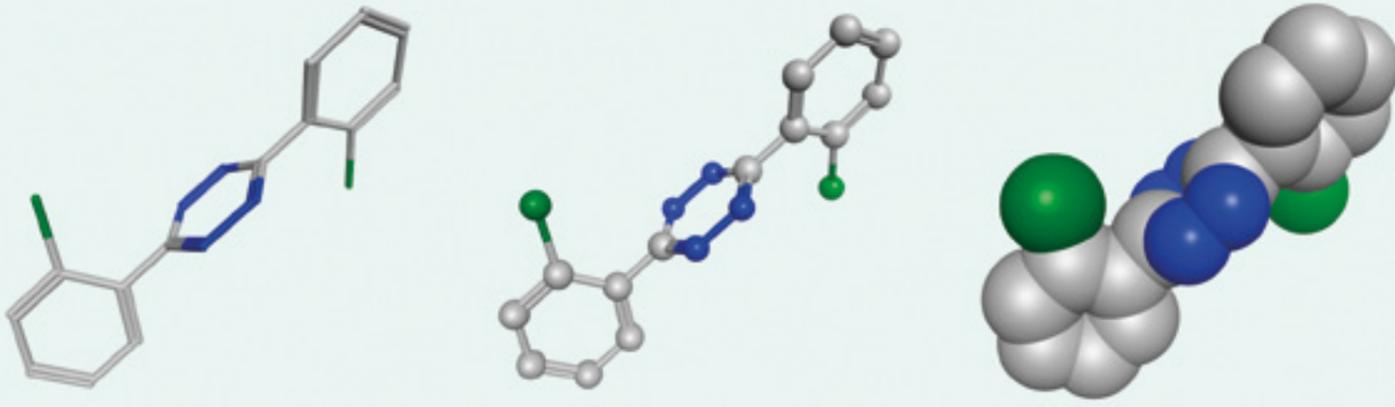
Pflanzenschutzmittel werden zur Schädlingsbekämpfung eingesetzt, können aber auch unerwünschte Nebenwirkungen auf Nicht-Zielorganismen ausüben. Das kann zu Beeinträchtigungen von Lebensgemeinschaften führen: Unvertretbare Veränderungen des Ökosystems könnten die Folge sein. Aus diesem Grund verlangt die EU-Gesetzgebung von den Herstellern, dass sie für die Zulassung eines neuen Wirkstoffs Daten vorlegen, anhand derer die potenzielle Umweltwirkung der Substanz bewertet werden kann. Die Tests zur Erhebung dieser Daten werden am Ende der industriellen Wirkstoffentwicklung durchgeführt. Sie sind zeit- und kostenintensiv und erfordern eine hohe Zahl an Tierversuchen. Wird eine Substanz aufgrund einer nachgewiesenen schädlichen Umweltwirkung nicht zugelassen, verliert der Hersteller Entwicklungskosten im dreistelligen Millionenbereich.

Im Rahmen des Eco'n'OMICS-Projekts erforschen wir in einem Team mit einem PostDoc, zwei Doktoranden und einer Technikerin wie sich schädliche Substanzen auf molekularer Ebene auf Umweltorganismen auswirken. Sebastian Eilebrecht, Leiter der Nachwuchsgruppe: »Die gewonnenen Erkenntnisse sollen eine Vorhersage des Umweltrisikos von Substanzvorläufern in der frühen industriellen Entwicklungsphase ermöglichen und so zur nachhaltigen Entwicklung umweltsicherer Wirkstoffe beitragen.«

Schädlich für die Umwelt? Molekulare Veränderungen als frühes Warnsignal

Schädliche Stoffe bewirken in Umweltorganismen zunächst molekulare Störungen, die eine spezifische Antwort im Zellstoffwechsel auslösen. Solche Stoffwechseländerungen können sich schließlich in einem geschädigten Organismus und in einer beeinträchtigten Population widerspiegeln. So können etwa Wirkstoffe aus Pflanzenschutzmitteln mit spezifischen Wirkmechanismen molekulare Veränderungen in Fischen verursachen. Auf der Ebene des Organismus können diese sich lebertoxisch, neurotoxisch oder reproduktionshemmend darstellen und so möglicherweise Auswirkungen auf die Fischpopulation haben. Unbedenkliche Wirkstoffe hingegen rufen keine wesentlichen Veränderungen in der Umwelt hervor – weder auf der molekularen Ebene noch auf der Ebene des Organismus. Einer bestimmten schädlichen Umweltwirkung geht also immer eine spezifische Veränderung auf der molekularen und zellulären Ebene voraus, die zur Vorhersage genutzt werden kann.

Die meisten behördlich anerkannten Tests zur Erfassung der Umweltwirkung betrachten Veränderungen auf der Ebene des Organismus oder der Population. Sie lassen keine oder nur wenige Rückschlüsse auf den ursprünglichen Wirkmechanismus zu und sind aufgrund ihres zeitlichen Umfangs und der benötigten Stoffmenge nicht für ein Screening von Wirkstoffvorläufern geeignet. In einem frühen Stadium zwischen einer schädlichen und einer unbedenklichen Umweltwirkung unterscheiden zu können, ist im Hinblick auf die Stoffzulassung aber von hoher Relevanz für die wirkstoffproduzierende Industrie. Mit neuen molekularbiologischen und bioinfor-



Die Struktur von Wirkstoffen kann am Computer berechnet werden und lässt Vorhersagen zur Wirkweise zu.

matischen Methoden lassen sich geringste Änderungen im Zellstoffwechsel umfänglich und mit hoher Präzision erfassen. Diese sogenannten OMICs-Analysen werden bereits seit einigen Jahren erfolgreich in der Wirkstoffforschung für Arzneimittel sowie in der Erforschung pharmakologischer Nebenwirkungen auf den Menschen eingesetzt. Bei der Untersuchung von Nebenwirkungen für die Umwelt aber stecken OMICs noch in den Kinderschuhen. Dabei bieten sie eine optimale Möglichkeit, frühe Stoffwechseleränderungen als molekulare Fingerabdrücke in Umweltorganismen festzustellen und dabei verschiedene Wirkweisen umweltschädlicher Substanzen zu unterscheiden.

Eilebrecht: »In der Fraunhofer Attract-Gruppe Eco'n'OMICs nutzen wir OMICs-Methoden, um molekulare Fingerabdrücke von Substanzen mit bekanntem Wirkmechanismus in aquatischen Modellorganismen wie Fisch, Wasserfloh oder Alge zu identifizieren. Die Stoffwechsellmuster bilden zusammen mit dem Wirkmechanismus und den bekannten Effekten auf Organismus und Population die Grundlage für eine umfassende Datenbank.« Die Datenbank wird schließlich genutzt, um einen molekularen Screening-Ansatz zu entwickeln, über den die spezifische Umweltwirkung von Wirkstoffvorläufern in der industriellen Entwicklungsphase vorhergesagt werden kann.

3D-Wirkstoffstrukturen: Umweltrisikovorhersage am Computer

Wirkstoffe mit einer schädlichen Umweltwirkung üben diese im Umweltorganismus in der Regel über ihre Struktur aus. Sie wird durch ihre physikalischen und chemischen Eigenschaften bestimmt. So kann ein Wirkstoff, dessen Struktur einem

körpereigenen Botenstoff eines Umweltorganismus ähnelt, mit dieser Struktur an den zellulären Rezeptor des Botenstoffs binden und so dessen Andockung verhindern. Der Wirkstoff würde den Botenstoff also »ausschalten«. Eine solche Wirkweise hätte eine Veränderung des Zellstoffwechsels zur Folge, die über OMICs nachweisbar ist, bevor es zu Populationseffekten kommt. Eine andere Möglichkeit zur Vorhersage der Umweltnebenwirkung eines Wirkstoffs nutzt Informationen über die Wirkstoffstruktur, um daraus eine spezifische Wirkweise abzuleiten. Hierbei wird die Struktur des Wirkstoffs am Computer berechnet und mit bekannten Stoffstrukturen abgeglichen, deren Wirkweisen bereits identifiziert sind. Eine solche Verknüpfung der Molekülstruktur mit der entsprechenden – schädlichen – Aktivität kann in einer Struktur-Aktivitätsbeziehung (structure activity relationship, SAR) beschrieben werden. SARs werden zunehmend zur computerbasierten Erkennung von Umweltgiften herangezogen.

Frühes Umweltwirkungsscreening: Anzahl an Tierversuchen könnte deutlich gesenkt werden

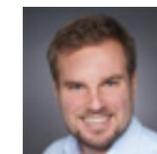
Durch die Kooperation mit der Arbeitsgruppe »Strukturbasiertes Wirkstoffdesign« am Standort Hamburg fließt langjährige Erfahrung in der computergestützten Modellierung von Stoffstrukturen zur Identifizierung neuer pharmazeutischer Wirkstoffe in die Forschungsgruppe ein. Diese Expertise aus dem Bereich der Wirkstoffforschung setzen wir zukünftig ein, um die Stoffstrukturen umweltschädlicher Substanzen zu berechnen und sie mit ihren molekularen Fingerabdrücken in Umweltorganismen zu verknüpfen. In enger Kooperation beider Standorte soll so ein bioinformatisches Werkzeug

entwickelt werden, das für einen beliebigen Wirkstoffvorläufer anhand seiner berechneten Struktur eine spezifische Umweltwirkung vorhersagen kann. Die Verfügbarkeit einer solchen strukturbasierten Vorhersage wird der Industrie eine Fokussierung auf umweltsichere Wirkstoffvorläufer erlauben. Sie ermöglicht für diese Substanzen auch eine gezieltere weitere Testung der Umweltwirkung. Über eine solche Priorisierung von Tests könnte die Anzahl der Tierversuche zur Umweltrisikobewertung neuer Wirkstoffe bedeutend gesenkt werden.

Mit dem Ausbau der molekularen Forschung und der Etablierung von OMICs-Methoden am Standort Schmallenberg erschließen wir neue, zukunftsweisende Anwendungen für die bereits seit langem etablierte Massenspektrometrie. Insbesondere aber erweitern wir die bestehenden Expertisen zum Erfassen der Umweltwirkung von Substanzen auf der Ebene des Organismus und der Population um die molekulare Ebene. Die gewonnene Kenntnis über frühe molekulare Veränderungen, die durch einen Wirkstoff verursacht werden und eine schädliche Umweltwirkung in Nicht-Zielorganismen hervorrufen, erlaubt eine frühe Vorhersage der Umweltnebenwirkungen von Substanzvorläufern in hohem Durchsatz. In Kombination mit der strukturbasierten Umweltrisikovorhersage soll dieser Ansatz der Industrie die nachhaltige Entwicklung umweltsicherer Wirkstoffe ermöglichen.



Die Analyse der Probenqualität ist für die sensitiven OMICs-Analysen von größter Bedeutung.



Dr. Sebastian Eilebrecht
sebastian.eilebrecht@ime.fraunhofer.de



Prof. Dr. Carsten Claussen
carsten.claussen@ime.fraunhofer.de



AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Eine unerledigte Aufgabe: Der Bedarf an Taxol wächst

Eine neue Strategie zur Bekämpfung gramnegativer Bakterien

Schmerzen in der Entstehung verhindern

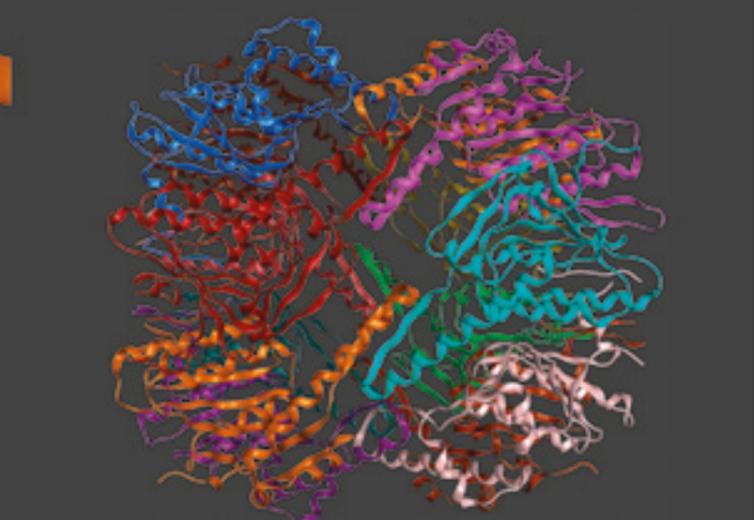
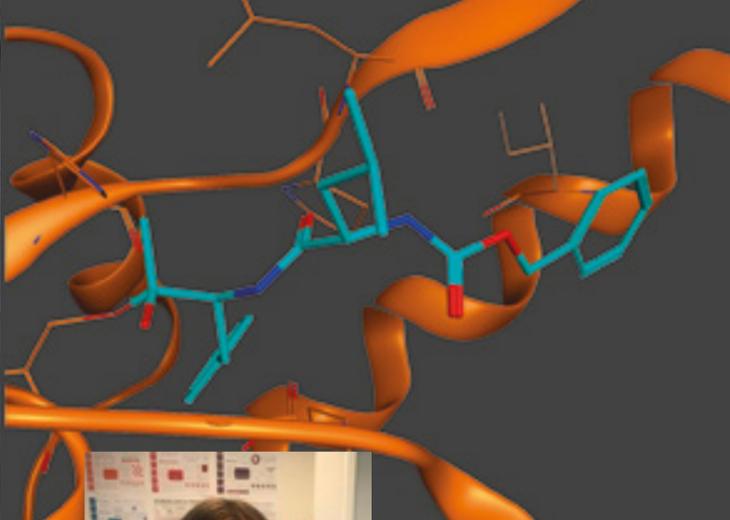
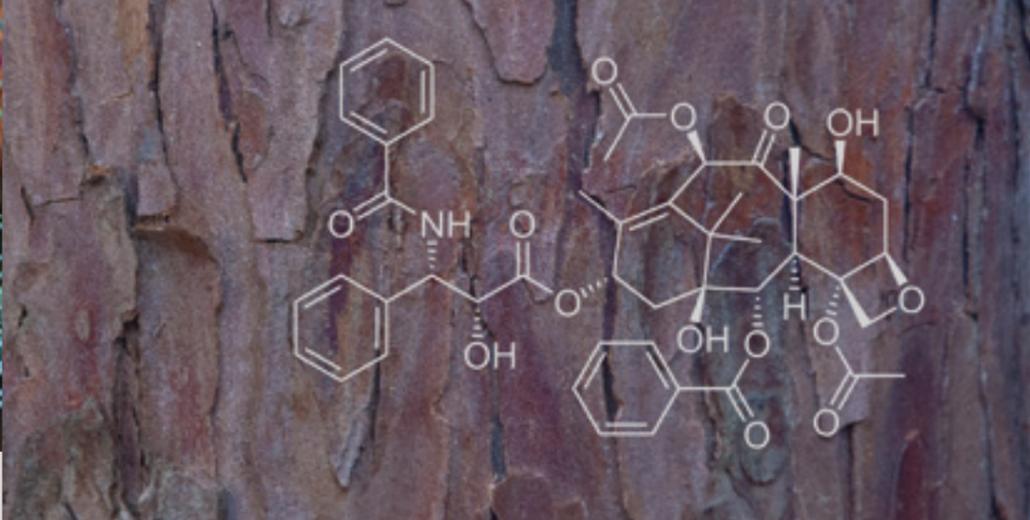
Natürliche Viren als Mittel für die biologische Schädlingsbekämpfung

Eine alternative Strategie zur Reinigung monoklonaler Antikörper

Bakterien in Lebensmitteln schneller nachweisen

»5«

2018 publizierten Forscher des Fraunhofer IME ca. 150 Artikel in Peer-Review-Zeitschriften, die meisten mit Beteiligung unserer Nachwuchswissenschaftler.



Christopher McElroy
Doktorand
Industrielle Biotechnologie

Nadeln und Rinde der Eibe dienen als traditionelle Taxolquelle.



Dr. Elisa Sassetti
Doktorandin bis 11.2018
Drug Discovery

ClpP-Kristallstruktur mit Detailansicht eines gebundenen Inhibitors.



EINE UNERLEDIGTE AUFGABE: DER BEDARF AN TAXOL WÄCHST

» WIR BENÖTIGEN EINE EFFIZIENTE, HETEROLOGE TAXOL PRODUKTION: EIN WICHTIGER SCHRITT IST DIE VOLLSTÄNDIGE AUFKLÄRUNG DER BIOSYNTHESE. «

Taxol® (Paclitaxel) ist eines der bekanntesten und lukrativsten pflanzlichen Naturprodukte, es ist für einen Marktanteil von mehreren Milliarden Dollar der modernen Krebsmedikamente verantwortlich. Taxol ist der eingetragene Markenname für Paclitaxel. Mit weiteren Taxan-Analoga findet es in Krebsmedikamenten wie Taxotere® oder Abraxane® Verwendung.

Seit der ersten Isolierung im Jahr 1971 ist diese Verbindung zu einem unschätzbaren Instrument bei der Bekämpfung einer Vielzahl von medizinischen Indikationen, insbesondere Krebs, geworden. Wir beschreiben ausführlich den Entwicklungsprozess von der ersten Untersuchung bis zur Anwendung, die bislang bekannten Schritte des Biosynthesewegs, diskutieren die jüngsten Entwicklungen in der Taxolforschung und schlagen innovative Forschungsansätze vor. Die erneute Aufforstung von Eibenplantagen zeigt, dass die Nachfrage nach diesem komplexen Diterpenoid derzeit nicht gedeckt ist. Bedauerlicherweise sind diese Plantagen aufgrund der äußerst niedrigen Erträge der ausgewachsenen Eiben von einem Gramm Taxol aus ca. zwölf Kilogramm Baumrinde ökologisch kostspielig. Alternative Methoden, wie z. B. die Gewinnung von Taxol aus Pflanzenzellen in Suspensionskultur, stellen den aktuellen Stand der Technik dar, bis ein heterologes Produktionssystem entwickelt ist. Um eine heterologe

Taxanproduktionsplattform möglich zu machen, müssen noch mindestens fünf Schritte der Biosynthese aufgeklärt werden. Interessanterweise gab es erst in jüngster Zeit wesentliche Fortschritte in diesem Bereich, da das Regulierungsnetz bereits eine komplexe Orchestrierung dieses sekundären Metaboliten nahelegt. Daher sollte die wissenschaftliche Gemeinschaft größere Anstrengungen unternehmen, um die Entschlüsselung der verbleibenden nicht charakterisierten enzymatischen Schritte voranzutreiben, damit innerhalb des nächsten Jahrzehnts endlich eine mikrobielle Produktionsplattform Realität werden kann. Nur so kann der stetig wachsenden Nachfrage genüge getan werden und die, durch die Ernte dieses grünen Goldes, anfallenden Kosten für die Umwelt gesenkt werden.

MB Molekulare Biotechnologie

McElroy, C., Jennewein, S.

Taxol® biosynthesis and production: from forests to fermenters (2018) In *Biotechnology of Natural Products* (pp. 145-185). Springer, Cham. DOI: 10.1007/978-3-319-67903-7_7

EINE NEUE STRATEGIE ZUR BEKÄMPFUNG GRAMNEGATIVER BAKTERIEN

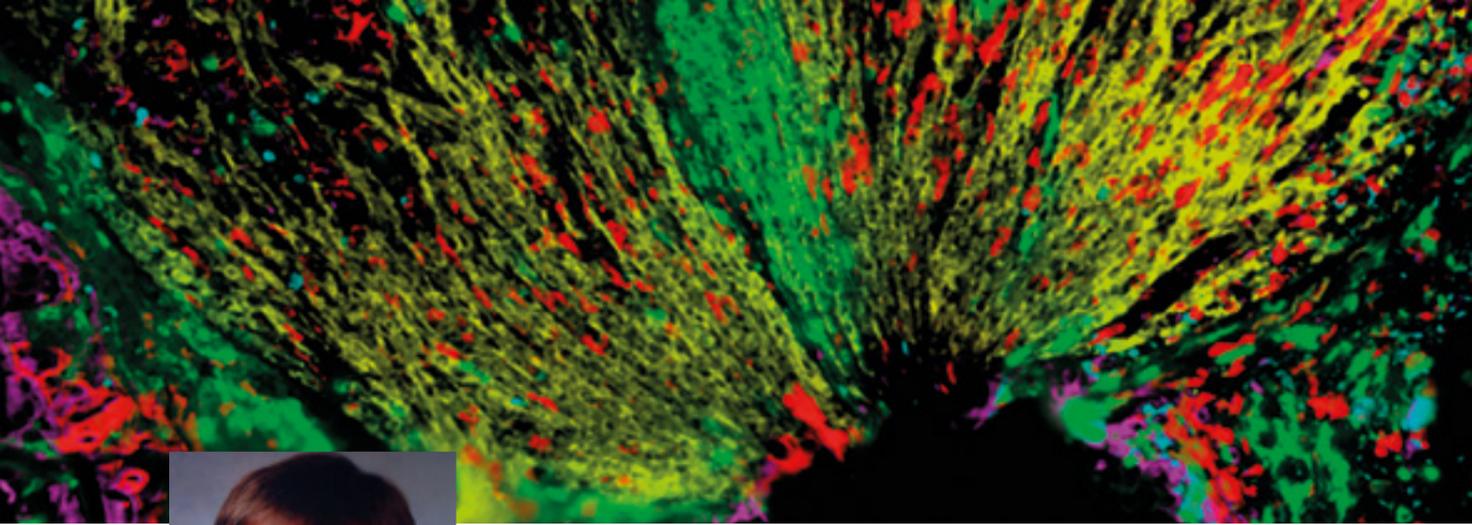
» DIE ENTWICKLUNG DER ANTIBIOTIKARESISTENZ IST EINE BEDROHUNG FÜR DIE MENSCHLICHE GESUNDHEIT. «

Die Proteolytische Untereinheit der kaseinolytische Protease (ClpP) ist eine Serinprotease, die in Bakterien hochkonserviert ist. Sie spielt bei vielen zellulären Prozessen eine zentrale Rolle, z. B. bei der Regulierung der Homöostase von Bakterien, etwa beim Abbau von falsch gefalteten oder beschädigten Proteinen. In einigen Bakterien ist ClpP auch an Virulenz, Zellwandstoffwechsel, Zellteilung, Biofilmbildung und Stressreaktionen beteiligt. Damit stellt ClpP ein potenzielles Ziel für die Antivirulenztherapien dar. Darüber hinaus könnte die Schwächung der bakteriellen Fitness durch die Hemmung von ClpP Bakterien für Antibiotika-Therapien besser angreifbar machen. Ziel dieser Studie war, Moleküle zu identifizieren, die ClpP in *Escherichia coli* hemmen. Hierfür kombinierten wir mehrere *in silico*- und experimentelle Ansätze. Insgesamt wurden fast 3.000 Verbindungen, die aus verschiedenen niedermolekularen Substanzsammlungen mit zugelassenen und klinischen Medikamenten stammten, sowie anderen bioaktiven Verbindungen und proprietären Substanzen, auf ClpP-Hemmung mittels eines biochemischen Hochdurchsatz-Screening-Assays untersucht. Identifizierte Inhibitoren wurden anschließend in mehreren Optimierungsrunden durch synthetische Chemie und experimentelle Testung weiterentwickelt. Weiterhin haben wir die potentesten Verbindungen in Bezug auf ihre Bindungseigenschaften durch Oberflächenplasmonresonanzstudien,

ihre möglichen Bindungsmodi durch molekulares Docking, ihre Enzymselektivität, sowie ihre Zytotoxizität gegenüber verschiedenen Zelllinien charakterisiert. Darüber hinaus wurden die antibakteriellen Wirkungen dieser Verbindungen gegen mehrere *E. coli* Stämme entweder allein, oder in Gegenwart von chemisch induziertem Stickstoffmonoxid-Stress untersucht. Mit der oben beschriebenen Strategie konnten wir mehrere Verbindungen identifizieren und die ClpP bei sehr niedrigen Konzentrationen hemmen, von denen einige ClpP-vermittelte Wachstumsverzögerungen unter Stressbedingungen aufwiesen. Diese Verbindungen stellen vielversprechende Ansatzpunkte für die Entwicklung potenter ClpP-Inhibitoren dar. Diese Arbeit wurde innerhalb von Marie Skłodowska-Curie ETN »INTEGRATE« in Zusammenarbeit mit Forschergruppen aus Tübingen, Antwerpen und Helsinki durchgeführt.

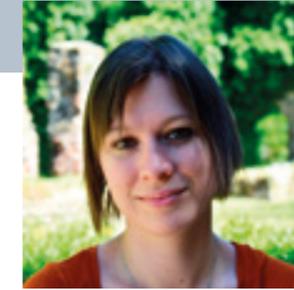
TM ScreeningPort

Moreno-Cinos, C., **Sassetti, E.**, Salado, I.G., Witt, G., Benramdane, S., Reinhardt, L., Durante Cruz, C., Joossens, J., Van der Veken, P., Brotz-Oesterhelt, H., Tammela, P., Winterhalter, M., Gribbon, P., Windshügel, B., Augustyns, K. α -Amino diphenyl phosphonates as novel inhibitors of *Escherichia coli* ClpP protease (2019) *Journal Medicinal Chemistry*, 62(2), 774-797. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01466



Prof. Dr. Klaus Scholich
Gruppenleiter
Biomedizinische Analytik und Imaging

*Immunzellen reparieren einen
verletzten Ischiasnerv.*



Tessa Carrau
Doktorandin
Institutsteil Bioressourcen



*Die Kirschessigfliege, ein aus
Asien nach Europa eingeschlepptes
Schadinsekt.*



SCHMERZEN IN DER ENTSTEHUNG VERHINDERN

»FRÜHZEITIGE BEHANDLUNG KANN DIE ENTSTEHUNG VON SCHWER ZU BEHANDLNDEN SCHMERZFORMEN VERHINDERN«

Auf Nervenschädigungen beruhende sogenannte neuropathische Schmerzen gehören zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen weltweit. Für die Behandlung von Patienten mit Neuropathien und den damit verbundenen neuropathischen Schmerzen gibt es derzeit nicht viele Therapieoptionen. Die Wirksamkeit dieser Therapien ist noch weiter eingeschränkt, wenn die Rückbildung der Nervenfasern bei den Patienten schon weit fortgeschritten ist. Wir benötigen Behandlungsmöglichkeiten, die die Entwicklung von neuropathischen Schmerzen so frühzeitig wie möglich unterbinden. Eine sehr häufige Form von neuropathischen Schmerzen beruht auf Trauma-induzierten Nervenschädigungen wie sie bei Unfällen oder nach Operationen entstehen können.

Wir zeigten in mehreren Untersuchungen, dass verschiedene Lipide, die als Signalmoleküle bei Verletzungen freigesetzt werden, die Entzündungsreaktionen an den verletzten Nerven steuern. Wird die Synthese dieser Lipide durch den Einsatz eines nichtsteroidalen Antiphlogistikums, wie Diclofenac oder Ibuprofen, frühzeitig und dauerhaft verhindert, können die neuropathischen Schmerzen deutlich verringert werden. In der Arbeit in der renommierten Fachzeitschrift »Journal of Biological Chemistry« konnten wir nun den Rezeptor identifizieren, der die Lipide erkennt, und durch die Ausschaltung dieses Re-

zeptors Trauma-induzierte neuropathische Schmerzen deutlich verringern. Auch die nachgeschalteten Mechanismen, die über die Entzündungsreaktion die neuropathischen Schmerzen weiter verstärken, konnten aufgeklärt werden. Dabei zeigte sich, dass besonders das Signalmolekül CCL2, das für die Rekrutierung von Immunzellen zu der Verletzungsstelle verantwortlich ist, entscheidend zur Schmerzentwicklung beiträgt.

TM Translationale Medizin

Treutlein, E.-M., Kern, K., Weigert, A., Tarighi, N., Schuh, C.-D., Nüsing, R.M., Schreiber, Y., Ferreirós, N., Brüne, B., Geißlinger, G., Pierre, S., **Scholich, K.**

The prostaglandin E2 receptor EP3 controls CC-chemokine ligand 2-mediated neuropathic pain induced by mechanical nerve damage (2018) Journal of Biological Chemistry, 293 (25), 9685-9695. DOI: 10.1074/jbc.RA118.002492

NATÜRLICHE VIREN ALS MITTEL FÜR DIE BIOLOGISCHE SCHÄDLINGSBEKÄMPFUNG

»INSEKTENVIREN SIND WIRTSSPEZIFISCH. AUS NATÜRLICHEN VIREN VON SCHÄDLINGEN KÖNNEN WIR BIOLOGISCH SICHEREN PFLANZENSCHUTZ ENTWICKELN«

Eine nachhaltige Bewirtschaftung natürlicher Ressourcen ist für den Erhalt der Biodiversität von großer Bedeutung. Insekten richten in der Landwirtschaft Schäden in Milliardenhöhe an, die bisherige konventionelle Bekämpfung mit chemischen Insektiziden hat jedoch starke negative Auswirkungen auf die Insektenvielfalt. Das Verbot chemischer Insektizide führt durch das Fehlen zuverlässiger und biologisch sicherer Alternativen zu einer Maßnahmenlücke.

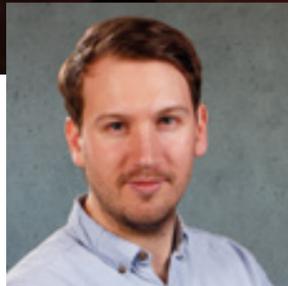
Das gilt insbesondere für invasive Schadinsekten, zum Beispiel die Kirschessigfliege *Drosophila suzukii*. Wie der Name impliziert, stammt diese Art aus Asien und hat sich innerhalb kürzester Zeit in eine ernst zu nehmende Bedrohung für den weltweiten Obstbau entwickelt. Auch in Deutschland hat sie sich ausgebreitet. Ein immenser Anstieg der Population führte 2014 in mehreren Betrieben u.a. in Hessen zu wirtschaftlichen Totalausfällen.

Ein Aufgabenfeld der Insektenbiotechnologie, mit dem wir uns befassen, ist die Nutzbarmachung assoziierter Mikroorganismen von Insekten für den Pflanzenschutz. Beim biologischen Pflanzenschutz haben Insektenviren ein großes Potenzial, da sie in der Regel nur eine Art befallen und für alle anderen Nichtzielenorganismen unschädlich sind. Ziel unseres Projektes

war es, natürliche Viren aus der Kirschessigfliege zu isolieren und deren Eignung als biologische Schädlingsbekämpfungsmittel zu evaluieren. Wie erhofft, konnten wir einige Kandidaten isolieren, die eine vielversprechende Wirkung auf die Kirschessigfliege aufzeigten. Die von uns initiierte Studie ermöglicht nun die Entwicklung von maßgeschneidertem Pflanzenschutz gegen individuelle Schädlingearten auf Basis natürlicher Insektenviren.

BR Bioressourcen

Carrau T., Hiebert N., Vilcinskas A., Lee K.-Z. Identification and characterization of natural viruses associated with the invasive insect pest *Drosophila suzukii* (2018) Journal of Invertebrate Pathology, 154, 74-78. DOI: 10.1016/j.jip.2018.04.001



Matthias Knödler
Masterand bis 10.2018
Integrierte Produktionsplattformen

*Fluoreszierende Säulen nach
Kopplung des Affinitäts-
liganden.*

EINE ALTERNATIVE STRATEGIE ZUR REINIGUNG MONOKLONALER ANTIKÖRPER

»DER BEDARF AN THERAPEUTISCHEN ANTIKÖRPERN STEIGT. UNSER ZIEL IST ES, DIE REINIGUNG KOSTENEFFIZIENTER ZU GESTALTEN«

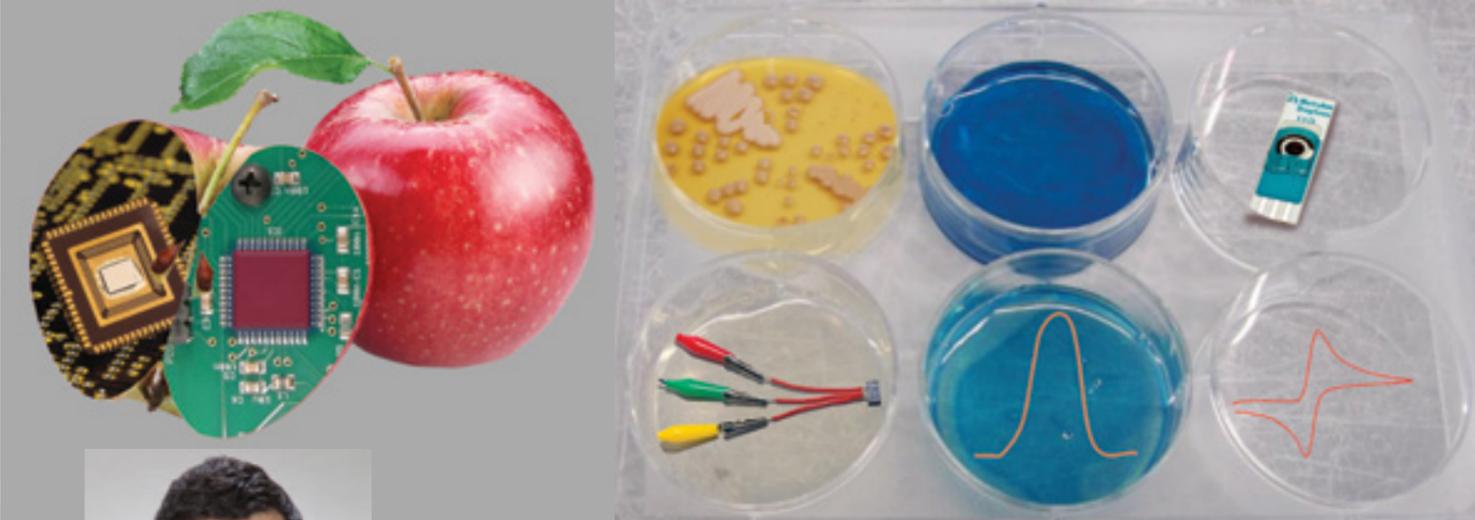
Monoklonale Antikörper dominieren den Markt für Biopharmazeutika. Sie finden Anwendung bei der Behandlung verschiedener Krankheiten wie beispielsweise in der Krebstherapie, sie können durch ihre hoch spezifische Bindung für gezielte Immuntherapien genutzt werden. Hohe Produktionskosten, die durch die Expression in Säugerzellkulturen und durch die Reinigung mittels Protein A Affinitätschromatographie entstehen, limitieren jedoch die Anwendbarkeit therapeutischer Antikörper in einem noch größeren Maßstab. Daher ist eine kostengünstigere Produktion solcher Biopharmazeutika wünschenswert.

Im Rahmen unserer Forschungsarbeiten testeten wir eine alternative Reinigungsstrategie für einen Antikörper, welche die Produktionskosten reduzieren soll. Zunächst entwickelten wir einen neuen Affinitätsliganden, der auf dem fluoreszierenden Protein DsRed basiert. DsRed wiederum dient als Träger für das lineare Epitop eines HIV-neutralisierenden Antikörpers. Der Ligand wurde in transgenen Tabakpflanzen hergestellt und in gereinigter Form auf einer Matrix gekoppelt. An diesen immobilisierten Liganden kann der Antikörper binden und so aus einer Proteinmischung isoliert werden. Wir nutzten den Ansatz der statistischen Versuchsplanung, um die Menge an gekoppeltem Liganden zu maximieren und so die Anzahl der Bindestellen für den Antikörper zu erhöhen. Im darauffolgen-

den Schritt zeigten wir, dass der Affinitätsligand die Antikörper effizient aus einem geklärten Tabakpflanzenextrakt selektiv binden konnte. Durch die Optimierung der Pufferzusammensetzung für die Elution des gebundenen Antikörpers vom Affinitätsliganden wurde eine Reinheit des Antikörpers von über 97 Prozent und Ausbeuten von über 95 Prozent erreicht. Zudem verbesserten wir die Wiederverwendbarkeit der Matrix durch schonendere Bedingungen während der Elution. Unsere Methode ist noch nicht voll ausgereift. Eine Kostenanalyse zeigte jedoch, dass eine weitere Verbesserung der Bindekapazität um das Vierfache, unsere Methode konkurrenzfähig zu Protein A machen würde und so etablierte Systeme zur Reinigung von Antikörpern ersetzen bzw. ergänzen könnte. Speziell für die Reinigung bi-spezifischer Antikörper oder von Antikörperformaten ohne Fc-Teil ergeben sich verschiedene Vorteile.

MB Molekulare Biotechnologie

Rühl, C., **Knödler, M.**, Opdensteinen, P., Buyel, J.F. A linear epitope coupled to DsRed provides an affinity ligand for the capture of monoclonal antibodies (2018) Journal of Chromatography A, 1571, 55-64. DOI: 10.1016/j.chroma.2018.08.014



Grigori Badalyan
Doktorand
Ökotoxikologie / Umwelt- und Lebensmittelanalytik

*Die Sensorplattform ist aus un-
terschiedlichsten Komponenten
zusammengesetzt.*



BAKTERIEN IN LEBENSMITTELN SCHNELLER NACHWEISEN

»MIT UNSERER SENSORPLATTFORM KÖNNEN WIR BAKTERIEN AUF LEBENSMITTELKONTAKTFLÄCHEN SCHNELLER DETEKTIEREN UND QUANTIFIZIEREN«

Die Verunreinigung von Nahrungsmitteln ist eines der größten Probleme der Nahrungsmittelindustrie. Durch schnellen Nachweis und Quantifizierung könnte eine Verunreinigung mit Bakterien während der Produktion erheblich reduziert werden. Ziel der durch den Deutschen Akademischen Austauschdienst (DAAD) unterstützten Doktorarbeit war es, Sensorplattformen für die Echtzeit-Beobachtung von Bakterien in einem Nahrungsmittel verarbeitenden Umfeld zu entwickeln. Dabei ermöglichen Target-spezifische Substrate den Nachweis optischer, elektrochemischer und fluoro-voltammetrischer Signale, die durch die jeweilige Zielgruppe von Mikroorganismen erzeugt werden.

Für die Entwicklung der Sensorplattform für den schnellen Nachweis und die Quantifizierung coliformer Bakterien haben wir Kohlenstoff-Einweg-Dickfilmelektroden benutzt, die chemisch inert und preiswert sind, einen geringen Hintergrund-Strom sowie ein weites Potenzial aufweisen und eine leicht ersetzbare Oberfläche haben. Als Verstärker von voltammetrischen Signalen wurde Graphen-Nanomaterial genutzt. Die adhäsiven Eigenschaften des Sensors wurden durch eine Kombination von Polyacrylamidgel und Agar-Agar verstärkt. Mit dieser Plattform und dem neuen elektrochemischen Substrat 6-Chloro-3-indoxyl- β -D-galactopyranosid konnten wir scharfe voltammetrische Kurven erzeugen, ausgelöst durch

die intrinsische Aktivität des Enzyms β -d-Galactosidase in coliformen Bakterien. Die Plattform kann bereits drei Stunden nach Inkubation Bakterienkonzentrationen von 40 FU/mL bis 4×10^6 CFU/mL (CFU: Colony Forming Units; Kolonien-bildende Einheiten) nachweisen. Die elektrochemischen Signale sind bereits nach 30 Minuten nachweisbar. Mit der im Vergleich zu Standardmethoden (12 bis 48 Stunden) verkürzten Untersuchungsdauer, einer Nachweisgrenze von 10 CFU/mL und einem Variationskoeffizienten von 0,4 Prozent stellt unsere Plattform eine schnelle, sensitive, reproduzierbare und spezifische Nachweismethode für coliforme Bakterien dar. Sie ist damit als Basis für eine neue Generation preiswerter elektrochemischer Sensoren geeignet, die keine Probenvorbereitung erfordern und direkt bei der Nahrungsmittelproduktion von Laien eingesetzt werden können, um verschiedenste Bakterien nachzuweisen.

AE BR Angewandte Oekologie

Badalyan, G., Diaz, C., Bücking, M., Lipski, A. Novel sensor platform for rapid detection and quantification of coliforms on food contact surfaces (2018) Journal of Microbiological Methods, 153, 74-83. DOI:10.1016/j.mimet.2018.09.009



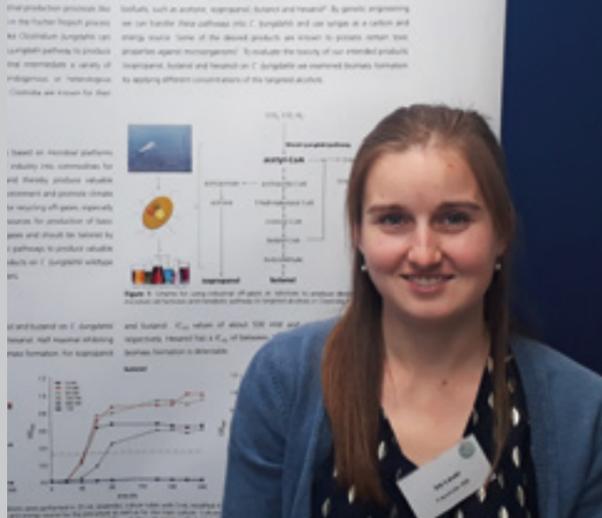
MENSCHEN UND EREIGNISSE

Kurz berichtet:

Mitarbeiter, Begegnungen, Erfolge und neue Perspektiven am Fraunhofer IME

»6«

Unsere Mitarbeiter sind auch sportlich sehr aktiv, im April starteten einige beim Campuslauf in Aachen.



EU-Projekt BIOCON-CO₂ gestartet

Kohlendioxid (CO₂) ist ein natürlich vorkommendes Treibhausgas der Erdatmosphäre. Anthropogene Einflüsse wie z. B. die Verbrennung fossiler Energieträger führten jedoch zu einem Anstieg des Gases. Das Recyclen von CO₂ ist eine von mehreren technologischen Möglichkeiten, schädliche CO₂-Emissionen zu reduzieren, wodurch CO₂ zu einem wertvollen Rohstoff wird. Die Forschung zu Technologien zur Wiederverwertung von CO₂ steckt noch in den Kinderschuhen, und einige technische Probleme bleiben offen, einschließlich der Implementierung im industriellen Maßstab. Eine biotechnologische Option für das Recyclen von CO₂ ist die Fermentation mit Mikroorganismen, bei der CO₂ unter Verwendung von Wasserstoff als Energiequelle zu dem gewünschten Molekül fermentiert wird.

Das Projekt BIOCON-CO₂ wird vom EU-Forschungsprogramm Horizon 2020 finanziert und verfolgt als Ziel die Verwertung von CO₂ aus Industrieabgasen zur Synthese wertvoller Plattformchemikalien. Das Konsortium begann im Januar 2018 mit den Arbeiten und führt das Know-how von 18 Partnern aus Akademia und Industrie zusammen. Das Fraunhofer IME beteiligt sich an mehreren Arbeitspaketen und wird u. a. »Metabolic Engineering« von Mikroorganismen durchführen, um verschiedene Alkohole herzustellen.

Bereits im September stellte die Nachwuchswissenschaftlerin Ira Lauer, die am Fraunhofer IME ihre Promotionsarbeit anfertigt, erste Ergebnisse »Syngas fermentation: Toxicity analysis of potential products on *Clostridium ljungdahlii*« auf der internationalen Konferenz »Clostridium XV« in Freising vor. 



Spring! Preisverleihung »Jugend forscht« in Hamburg

Von ihren Gedankensprüngen geleitet, stellten sich 88 Schüler für den »Jugend forscht«-Regionalwettbewerb spannende Forschungsfragen und präsentierten ihre Ergebnisse am Fraunhofer IME in Hamburg. Insgesamt wurden 44 Projekte aus den Gebieten Arbeitswelt, Biologie, Chemie, Geo- und Raumwissenschaften, Physik und Technik den Fachjuroren vorgestellt. Die Hamburger Jungforschenden der fünften bis dreizehnten Klasse stellten zunächst ihre Projekte der Öffentlichkeit vor, bevor es aus den Ausstellungsräumen zur Siegerehrung in das Volksparkstadion ging. Zwei junge Forschungsteams aus der Wettbewerbssparte »Schüler experimentieren« und vier Teams aus der Sparte »Jugend forscht« qualifizierten sich dieses Jahr für den Landeswettbewerb Hamburg, von denen zwei zum Bundeswettbewerb zugelassen wurden. Passend zum Fraunhofer IME ScreeningPort als Patenunternehmen waren in diesem Jahr die Fachbereiche Biologie und Chemie mit jeweils 13 und 16 Projekten besonders stark vertreten. Innovation, Kreativität und Neugier zahlten sich erneut aus: Die siegreichen Nachwuchsforscher stellten sich beispielsweise die Frage, was Schnecken am liebsten fressen, welchen Flecken man mit einer pflanzlichen Waschpaste effektiv zu Leibe rücken kann, welche geologischen, chemischen und biologischen Aspekte den marinen Lebensraum einer ostirischen Bucht ausmachen, ob Schneckenschleim eine antibakterielle Wirkung hat, wie aus Milch ein nachhaltiger Kunststoff hergestellt wird und ob durch die Analyse von Fossilien in Irland tropisches Leben nachgewiesen werden kann. Der Wettbewerb wird von den gastgebenden »Patenunternehmen« ausgerichtet und unterstützt. Für den Regionalwettbewerb Hamburg Volkspark sind das der Fraunhofer IME ScreeningPort sowie der HSV. Als Patenbeauftragte organisiert Dr. Mira Grättinger vom Fraunhofer IME den Wettbewerb jetzt schon das sechste Jahr in Folge mit ihrem Team aus Schülern und Studenten. 



Auszeichnung für beste Abschlussarbeiten

Mit dem Preis für zwei herausragende praxisorientierte wissenschaftliche Abschlussarbeiten zeichnet die IHK Siegen jährlich Studierende der Universität Siegen aus. Zu den Preisträgern 2017 gehörten auch Sebastian Kühn und Stefanie Schneider. Sie wurden für ihre gemeinsame am Fraunhofer IME in Schmallenberg angefertigte Staatsexamensarbeit ausgezeichnet. Der mit 1500 Euro dotierte Preis wurde am 15. März 2018 in einem Festakt der IHK Siegen übergeben.

In ihrer Studie entwickelten Kühn und Schneider ein innovatives Testsystem zur regulatorischen Risikoabschätzung von Silbrenanomaterialien. Nanomaterialien kommen aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften in vielen Konsumgütern, Medikamenten oder Körperpflegeprodukten vor und können aufgrund ihrer breiten Anwendung in beträchtlichen Mengen ins Abwasser gelangen. Ein Teil der Partikel passiert bei der Abwasserreinigung die Kläranlage und gelangt über den Klärwerksauslauf in die Umwelt. In ihrer Arbeit »Experimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Silbrenanomaterialien im Abwasser auf die Süßwasseramphipode *Hyalella azteca*« untersuchten Kühn und Schneider mit Hilfe einer Modellkläranlage potenzielle Effekte der Testsubstanzen auf aquatische Organismen. Sie fanden heraus, dass die ursprüngliche Toxizität von Silbrenanopartikeln, die insbesondere wegen ihrer antibakteriellen Eigenschaften eingesetzt werden, im Abfluss der Kläranlagen nicht mehr nachweisbar ist. Das von Schneider und Kühn entwickelte Testsystem erlaubt die Risikoabschätzung von Nanomaterialien in aquatischen Systemen unter umweltnahen Bedingungen. Durch die Verwendung von Wirbellosen, also niederen Tieren, kann mit diesem Testsystem auf den Einsatz von Wirbeltieren wie etwa Fischen verzichtet werden. 



Schneller vom Labor zum Patienten

Bei der Entwicklung neuer Medikamente und Medizintechnik klafft eine Lücke zwischen der Entdeckung neuer potenzieller Wirkstoffe und Produkte und der industriellen Weiterentwicklung zu Arzneimitteln und Medizinprodukten. Das Verknüpfen von medizinischem Wissen mit Ingenieurs-Know-how ermöglicht neuartige Medizinprodukte. Eines der größten Hindernisse auf dem notwendigen Weg zu neuen Medikamenten und Medizinprodukten bleibt jedoch die Translation – die Weiterentwicklung neuer, potenziell heilsamer Substanzen und Verfahren zu Kandidaten für anwendbare Therapeutika und Medizinprodukte durch die Industrie.

Die Fraunhofer-Gesellschaft und die Helmholtz-Gemeinschaft haben gemeinsam mit der Deutschen Hochschulmedizin nun die Proof-of-Concept-Initiative ins Leben gerufen. Sie fördert die Translation von innovativen, vielversprechenden Forschungsvorhaben. Bis zu zwölf Millionen Euro stellen die Fraunhofer-Gesellschaft und die Helmholtz-Gemeinschaft in den nächsten drei Jahren für die Proof-of-Concept-Initiative zur Verfügung. Anfang Februar wurden von einer hochrangig besetzten Fachjury aus Wissenschaft, Wirtschaft und Zulassungsbehörden die vielversprechendsten Forschungsvorhaben für eine Förderung bestimmt. Als eines der vier ausgewählten Vorhaben wird am Fraunhofer IME das Projekt »PrevTel« realisiert. Im Rahmen der geplanten Studie wird die Wirksamkeit des inzwischen zweiten eigenen Entwicklungskandidaten TMP-002 in einer klinischen Studie bei Chemotherapie-induzierten neuropathischen Schmerzen in Kooperation mit dem Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (Helmholtz) und dem Institut für Klinische Pharmakologie (Universitätsklinikum der Goethe-Universität) untersucht. 





Startschuss für das Forschungszentrum »Translationale Biodiversitätsgenomik«

Anfang März übergab Staatsminister Boris Rhein die Förderurkunde an das Leitungsgremium des Forschungszentrums »Translationale Biodiversitätsgenomik« und gab damit den offiziellen Startschuss. An dem Joint Venture unter Federführung der Senckenberg Gesellschaft für Naturforschung beteiligen sich Forschende der Goethe-Universität Frankfurt am Main, des Fraunhofer-Instituts für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie IME an den Standorten Frankfurt am Main und Gießen sowie der Justus-Liebig-Universität Gießen. Die beteiligten Partner ergänzen sich hervorragend, da sie Grundlagen- und angewandte Forschung zusammenführen.

Die Genome der Organismen stellen die Grundlage für die biologische Vielfalt dar. Ziel des Forschungszentrums ist es, diese genomische Vielfalt sichtbar zu machen, indem Genome entziffert und damit der Bauplan verschiedener Organismen entschlüsselt werden. Zu den untersuchten Organismen zählen auch Exoten wie Flaschentierchen, Pfeilwürmer, Eipilze, Asseln, Schnecken und Flechten, die bislang in der Genomforschung kaum Beachtung fanden. Die Ergebnisse der Genomforschung werden verwendet, um u. a. neue Wirkstoffe zu generieren. Dazu werden Naturstoffe aus Bakterien, Flechten und Pilzen aber auch aus giftigen Tieren mit innovativen in vitro Testsystemen hinsichtlich ihrer Eignung als neue Therapieoptionen untersucht. Vielversprechende Substanzen werden weiterentwickelt und ihre Wirkung in Proof-of-Concept Studien eingehender analysiert. Mit diesem Ansatz sollen Naturstoffe mit pharmakologischem Potenzial identifiziert werden. 

Girls'- und Boys'Day für die nächste Forschergeneration am Fraunhofer IME

Die Standorte Aachen und Schmallenberg des Fraunhofer IME öffneten auch in diesem Jahr wieder ihre Türen für den Girls'Day (Aachen) bzw. den Girls'- and Boys'Day (Schmallenberg). Interessierten Mädchen und Jungen von der 6. bis zur 8. Klasse boten sich vielfältige Einblicke in die tägliche Arbeit des Instituts. Am Standort Aachen gingen sie zum Beispiel den Fragen nach, wie das Erbgut aus Pflanzen extrahiert wird und wie Pflanzen Medikamente produzieren können.

Unter Anleitung der Nachwuchswissenschaftlerin Ann-Katrin Beuel durften die Mädchen auch selbst Wissenschaftlerinnen sein. Ann-Katrin Beuel betreut den Girls'Day bereits zum dritten Mal: »Mir macht es großen Spaß den Schülerinnen die Möglichkeit zu geben in unsere Arbeitswelt reinschnuppern und ihnen von meiner Faszination für die Kombination aus Biologie und Technik zu erzählen. Wichtig ist mir auch, ihnen die ersten Schritte im Labor zu ermöglichen. Einige der Mädchen werden heute erstmals ein biologisches Experiment selbst durchführen.« Mit Laborkitteln und Schutzbrillen bekleidet, isolierten die Jungforscherinnen DNA aus Tabakblättern.

Ihre Erfahrungen schildert Anna-Lena Willenbrink, ebenfalls Betreuerin des Girls'Day in Aachen, so: »Die Mädchen interessierten sich besonders für unser Gewächshaus und die Wachstumsbedingungen der Pflanzen. Am eindrucksvollsten fanden sie die riesigen Tabakpflanzen und die Auswirkungen von verschiedenfarbigem Licht in Form der bunten LEDs auf die Pflanzen.« 

Richtfest in Gießen

Der Rohbau steht – das geplante Fraunhofer-Institut für Bioressourcen in Gießen nimmt Form an. Das Richtfest für den Forschungsneubau der Fraunhofer-Gesellschaft wurde am 8. Mai 2018 im Beisein des hessischen Ministerpräsidenten Volker Bouffier und dem Vorstandmitglied der Fraunhofer-Gesellschaft Andreas Meuer gefeiert. Der rund 30 Millionen Euro teure Bau am Leihgesterner Weg / Ecke Ohlebergsweg wird je zur Hälfte vom Land Hessen und vom Bund finanziert. Er soll Mitte des Jahres 2019 fertig sein. Das Richtfest in Gießen war 2018 ein Höhepunkt für das Fraunhofer IME. Im Fokus der Forschungsarbeiten im neuen Institutsgebäude werden neue Wirkstoffe für Medizin, Pflanzenschutz und Industrie aus Insekten, Bakterien und Pilzen sowie alternative Proteinquellen stehen.

Mit dem Neubau entsteht in Gießen ein neues Zentrum für die Erschließung von Bioressourcen für die Bioökonomie. Zu den Bioressourcen, in denen nach neuen Biomolekülen für die Medizin, den Pflanzenschutz und die Industrie, aber auch nach alternativen Proteinquellen gesucht wird, gehören neben den Insekten auch Bakterien und Pilze sowie Tiergifte. Die Grundlage für das geplante Fraunhofer-Institut – es wäre das erste in der Region Mittelhessen – bildet das LOEWE-Zentrum für Insektenbiotechnologie und Bioressourcen. Es hat sich in der Zusammenarbeit der Justus-Liebig-Universität Gießen, der Technischen Hochschule Mittelhessen und dem Fraunhofer IME sehr erfolgreich entwickelt. Das Land Hessen fördert das LOEWE-Zentrum für Insektenbiotechnologie und Bioressourcen, das aus einem LOEWE-Schwerpunkt zur Insektenbiotechnologie hervorgegangen war, seit dem Jahr 2014. 

LOEWE-Zentrum verlängert: Staatsminister Boris Rhein überreicht Urkunden

In Frankfurt überreichte der hessische Wissenschaftsminister Boris Rhein im Mai 2018 die Bewilligungsbescheide für die zweite Förderperiode des Zentrums »Translationale Medizin und Pharmakologie« auf dem Campus Westend der Goethe-Universität. Das Land Hessen unterstützt das LOEWE-Zentrum somit seit Januar 2018 für die zweite Förderperiode bis Ende 2020 mit einer Fördersumme in Höhe von rund 19,4 Millionen Euro und fördert darüber hinaus einen Neubau mit einer Sonderfinanzierung von 21,2 Millionen Euro. Partner sind die Goethe-Universität Frankfurt am Main, der Institutsteil Translationale Medizin und Pharmakologie des Fraunhofer-Instituts für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie IME und die Abteilung Pharmakologie des Max-Planck-Instituts für Herz- und Lungenforschung in Bad Nauheim.

Der Sprecher des LOEWE-Zentrums, Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger stellt fest: »Dies ist ein bedeutender Schritt für die weitere nachhaltige Entwicklung des Forschungsstandortes Frankfurt, von dem sowohl Hochschulen und außeruniversitäre Forschungseinrichtungen als auch Unternehmen in Hessen profitieren werden. Wir sind der hessischen Landesregierung für das LOEWE-Programm sehr dankbar. Die Förderung ist für uns ein bedeutender Meilenstein auf dem Weg zum ersten Fraunhofer-Institut in Frankfurt.« Ab 2021 ist geplant, das Zentrum in das Fraunhofer-Finanzierungsmodell zu überführen. Die Geschäftsfelder des Zentrums sind entlang der pharmazeutischen Wertschöpfungskette angesiedelt: Von der Wirkstoffsuchforschung und -formulierung über die translationale Wirkstoffvalidierung, die biomedizinische Analytik und die prädiktiven klinischen Modelle bis hin zur klinischen Forschung. Indikationsschwerpunkte sind Schmerz, Multiple Sklerose, Sepsis und rheumatologische/dermatologische Entzündungskrankheiten. 



Pflanzen für die Pharmaindustrie 4.0

Das Fraunhofer IME präsentierte sich auf der Hannover Messe 2018 als Teil des Fraunhofer-Gemeinschaftsstands »Zukunftsfabrik« im Rahmen der Aktivitäten im Leistungszentrum »Vernetzte, adaptive Produktion« und offenbarte dem Publikum ein lebendiges Exponat und seinen digitalen Zwilling, dem Resultat von »Big Data Analytics«.

Für die meisten war die Nutzung von Pflanzen zur Produktion von proteinbasierten Pharmazeutika Neuland. Das Fraunhofer IME gehört in Deutschland und weltweit zu den Pionieren in der Forschung an »Plant-made Pharmaceuticals«. Bereits am ersten Messtags besuchte die Bundesministerin für Bildung und Forschung Anja Karliczek den Gemeinschaftsstand der Fraunhofer-Gesellschaft in Halle 2. Die Ministerin ließ sich von Fraunhofer-Präsident Prof. Reimund Neugebauer die Details einiger Fraunhofer-Exponate erläutern, darunter auch das Exponat »Big Data Analytics in life sciences« des Fraunhofer IME. Das lebendige Exponat stellte die Anzucht von Tabakpflanzen im Alter von zwei, vier und sechs Wochen unter LED-Beleuchtung vor. Über einen Tablet-Computer waren verschiedene Versionen des sogenannten digitalen Zwillings der Pflanzen, einem virtuellen Abbild des Wachstumsprozesses, für die Besucher zugänglich. Der Messeauftritt verdeutlichte nach Angaben von Dr. Dr.-Ing. Johannes Buyel, Leiter der Abteilung Integrierte Produktionsplattformen am Fraunhofer IME, wie die Herstellung von Biopharmazeutika in Tabakpflanzen durch digitales Monitoring verbessert werden kann. Da das Pflanzenwachstum von vielen Parametern wie Licht oder Temperatur bestimmt wird und gleichzeitig die für medizinische Produkte wichtigen Qualitätsgrößen wie Stabilität und Effektivität beeinflusst, ist ein gutes Prozessverständnis gefordert. Die Grundlage dafür bilden aus Daten gewonnene Modelle, die es ermöglichen, die Kultivierungsbedingungen chargenspezifisch anzupassen. **MB**



Hessentag 2018: Vom Insekt zum (fertigen) Produkt

Wissenschaft zum Anfassen – unter diesem Motto boten zahlreiche LOEWE-Projekte die Gelegenheit, mit den Besuchern des Hessentages in Korbach ins Gespräch zu kommen. Am Stand von »Hessen schafft Wissen« präsentierten etablierte Spitzenforscher gemeinsam mit Nachwuchswissenschaftlern ihre Arbeit.

Der Institutsteil Bioressourcen des Fraunhofer IME in Gießen stellte im Rahmen des LOEWE-Zentrums für Insektenbiotechnologie und Bioressourcen seine Arbeit einem interessierten Publikum vor. Dabei klärten die Forscher unter anderem über die Frage auf: Was hat der Asiatische Marienkäfer mit meiner Gesundheit zu tun?

Der asiatische Marienkäfer (*Harmonia axyridis*) verdrängt zunehmend die einheimischen Marienkäferarten. Die Fraunhofer-Wissenschaftler stellten sich daher die Frage, wie ihm dies gelingt. Und wie schafft er es, sich vor unbekanntem Krankheitserregern in seinem neuen Lebensraum zu schützen? In der Hämolymphe des asiatischen Marienkäfers, dem »Insektenblut«, wurde eine starke Aktivität gegen Bakterien nachgewiesen, die so bei einheimischen Arten nicht vorkommt. Nun gehen die Forscher des Fraunhofer IME der Frage nach, ob aus der Hämolymphe des Käfers neue Wirkstoffe gegen Erkrankungen des Menschen gewonnen werden können. Und sie versuchen herauszufinden, ob solche Wirkstoffe auch gegen Bakterien wirken, die gegen Antibiotika resistent sind. **AE BR**



Kooperationsabkommen mit der Jacobs University Bremen

Die Jacobs University Bremen und das Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie IME in Hamburg schlossen im Juni 2018 ein Kooperationsabkommen. Die Vereinbarung sieht eine strategische Zusammenarbeit bei Forschungsprojekten im Bereich der Antibiotika-Entwicklung vor. Ein weiteres Ziel ist es, den Austausch zwischen Studierenden, Forschern und Lehrkräften zu fördern. Das Fraunhofer IME wird Bachelor-Studierenden der Jacobs University die Möglichkeit geben, sich aktiv an Forschungsprojekten des Instituts zu beteiligen, sei es im Rahmen von Hospitationsprogrammen oder indem die Studierenden im Rahmen ihrer Bachelorarbeiten am Institut forschen. Diese aktive Einbindung in bestehende Forschungsprojekte unterstützt die wissenschaftliche Ausbildung der Studierenden und hilft ihnen dabei, erfolgreich Karrieren in der pharmazeutischen Industrie oder der Biotechnologie-Branche anzusteuern. Das Fraunhofer IME bietet Hospitanzen in einer Vielzahl von experimentellen sowie IT-Disziplinen innerhalb wirtschaftlich bedeutsamer Bereiche der Naturwissenschaften an. Der Fokus liegt dabei auf der Entdeckung und Weiterentwicklung von Medikamenten. Doktoranden der Jacobs University, die am Fraunhofer IME in Hamburg arbeiten, werden außerdem in entsprechende Programme für Promovierende aufgenommen.

Als Teil dieser Zusammenarbeit wird das Fraunhofer IME sein Know-how in angewandter Forschung und moderner Arzneistoffentwicklung mit der Jacobs University teilen. Erfahrene Wissenschaftler des Fraunhofer IME bieten Kurse, Vorlesungen und Seminare an der Jacobs University an, insbesondere als integrierter Bestandteil des Bachelorprogramms »Medicinal Chemistry and Chemical Biology«.

Die Jacobs University und das Fraunhofer IME beabsichtigen zudem, wissenschaftliches Personal auszutauschen, um die Expertise beider Institutionen miteinander zu teilen. **TM**



Dirk Prüfer und Team mit Transferpreis ausgezeichnet

Am 13. Juni verlieh die Westfälischen Wilhelms-Universität Münster den Transferpreis 2017/2018 für das Projekt »TARAXAGUM™ - Innovationen mit Russischem Löwenzahn« an Prof. Dr. Dirk Prüfer und Team in Kooperation mit der Continental Reifen Deutschland GmbH, Hannover. Die WWU zeichnet mit dem Transferpreis seit 2002 Projekte aus, die aus der Zusammenarbeit zwischen Forschung und Praxis hervorgegangen sind. Der Preis ist mit insgesamt 20.000 Euro dotiert und wird in diesem Jahr zwischen zwei Gewinnern geteilt. Im Projekt »TARAXAGUM™« dreht sich alles um den russischen Löwenzahn. Dieser sieht zwar aus, wie der heimische Löwenzahn, hat aber einen enormen Vorteil: Sein Milchsaft enthält größere Mengen an Kautschuk. Als die Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen vor einigen Jahren mit dem Projekt begannen, standen sie vor großen Herausforderungen. Noch war der russische Löwenzahn eine Wildpflanze mit einem verzweigten Wurzelsystem und einer zwar erhöhten, aber für die industrielle Nutzung noch zu geringen Konzentration an Naturkautschuk. Durch gezielte Züchtung gelang es den Forschenden, den Kautschukgehalt innerhalb kurzer Zeit zu verdoppeln. Das Resultat einer erfolgreichen Kooperation mit den Partnern Julius Kühn-Institut und dem Pflanzenzüchtexperten ESKUSA waren zusätzlich Pflanzen mit einem deutlich geringer verzweigten Wurzelsystem. **MB**





BMBF-Innovationsforum Zivile Sicherheit

Im Juni fand in Berlin das vierte BMBF-Innovationsforum »Zivile Sicherheit« statt. Forschende des Fraunhofer IME stellten gemeinsam mit den Projektpartnern des Forschungszentrums Jülich (ICS 8) und der Firma DITABIS AG in der Ausstellung zu Praxislösungen ihre Ergebnisse des Projekts »AquaNANO« vor. Das BMBF-Verbundvorhaben erforscht ein neuartiges Analyseverfahren zur schnellen vor Ort Identifizierung von biologischen Trinkwasserkontaminationen. Koordiniert wird das Projekt vom Fraunhofer IME. Assoziierte Partnern sind die deutsche Bundesanstalt Technisches Hilfswerk (THW), das Institut für Wasser- und Abwasseranalytik-IWA GmbH und die Stadtwerke Aachen AG.

Auch wenn in Deutschland sauberes Wasser als Selbstverständlichkeit angesehen wird, kann es z. B. nach Überschwemmungen zu Kontaminationen kommen. Diese müssen schnellstmöglich erkannt werden. Mit dem neuartigen Analyseverfahren soll Hilfsorganisationen wie dem THW, das die Trinkwasserversorgung in Krisensituationen gewährleistet, ein Werkzeug an die Hand gegeben werden, um zuverlässig, mobil und schnell größere Trinkwasserkontingente auf das Vorhandensein biologischer Kontaminationen zu testen. Schnelligkeit ist gefragt, die bereits etablierten Testverfahren benötigen mit bis zu 24 Stunden zu lange. »AquaNANO« verfolgt einen Ansatz, in dem die Ergebnisse bereits nach etwa einer Stunde verfügbar sind. Hierzu werden magnetische Nanosonden in das Wasser gegeben, die bakterielle Krankheitserreger und Giftstoffe binden. Nach der magnetischen Abtrennung wird die Probe dann über spezielle Detektionssäulen geleitet, in denen die Nanosonden vergleichsweise leicht zu detektieren sind. Diese innovative Nachweismethode ermöglicht die zuverlässige Identifizierung der Schadsubstanzen, sodass Schutz- und Gegenmaßnahmen schnell eingeleitet werden können. 

Interview im Hessischen Rundfunk: Was wir von Insekten lernen können

Im Juli strahlte der Hessische Rundfunk in der Sendung hr-INFO den Beitrag »Insektenbiotechnologie: Von Insekten lernen heißt siegen lernen« aus. Im Interview mit dem Standortleiter des Fraunhofer IME in Gießen, Professor Dr. Andreas Vilcinskas, stellte Stephan Hübner Spannendes aus dem Gebiet der Insektenbiotechnologie vor: Wirkstoffe aus Mottenlarven vernichten Wundkeime. Der Speichel von Fliegenmaden enthält Substanzen, die sich wirkungsvoll in Desinfektionspflastern verwenden lassen. Was sich wie Forschungs-Science-Fiction anhört, sind Ergebnisse einer recht jungen Wissenschaft: der Insektenbiotechnologie.

Deutschlands Zentrum der Insektenbiotechnologie befindet sich an der Justus-Liebig-Universität Gießen. Professor Vilcinskas leitet die dortigen Forschungen. Insektenbiotechnologie definiert er »als die Entwicklung und Anwendung biotechnologischer Methoden, um Insekten und aus ihnen stammende Moleküle, Zellen, Organe und Mikroorganismen in Produkte und Dienstleistungen zu verwandeln.«

Was aber macht nun ausgerechnet Insekten so interessant für Vilcinskas? Mit über einer Million beschriebener Arten seien sie die mit Abstand artenreichste Organismengruppe, sagt er – und damit auch die entwicklungsgeschichtlich erfolgreichste. »Diese Vielfalt wird meines Erachtens auch auf biochemischer Ebene reflektiert. In den Insekten sehe ich deshalb eine riesige Naturstoffbibliothek. Und in der suchen wir nach neuen Molekülen und versuchen, diese zum Wohle der Menschheit zu erschließen.« Die Insektenbiotechnologie gilt derzeit als ein »im Aufbruch befindlicher Zukunftsmarkt«. So erscheint es naheliegend, dass die kommenden Jahre noch viele überraschende Entdeckungen bereithalten, und die eine oder andere wird sicherlich in Hessen gemacht werden.

Es könnte also etwas dran sein an dem Leitspruch, den Andreas Vilcinskas seiner Arbeit gegeben hat: »Von Insekten lernen, heißt siegen lernen.« 

Fraunhofer-Leitprojekt »Kostenintelligente Medizin« bewilligt

Eine wirksame Begrenzung der Gesundheitsausgaben, vielmehr ein intelligenterer Einsatz der zur Verfügung stehenden Mittel, erfordert auch technologiegetriebene Innovationen und Digitalisierung. Im Zuge der Initiative »Kostenintelligente Medizin« ist das Fraunhofer IME am interdisziplinären Fraunhofer-Konsortium bestehend aus den Instituten IGD (Sprecherfunktion), IAIS, IIS, IME, IMW, IOSB und MEVIS beteiligt, um die Entwicklung eines digitalen Patientenmodells voranzutreiben. Das Konsortium verfügt in einzigartiger Weise über das technologische Know-how auf den Gebieten Künstliche Intelligenz und Machine Learning, Wissensextraktion und -modellierung, Datenmanagement und – visualisierung sowie die erforderliche medizinische Expertise.

Das Ziel des Leitprojekts MED²ICIN – Medical Data Driving an Integrated Cost-Intelligent Model ist die Schaffung einer digitalen Plattform, um bisher unstrukturiert vorliegende Gesundheits- und Krankheitsdaten von Individuen miteinander zu verknüpfen und zu analysieren, um so durch eine effektivere Prävention, Diagnostik, Therapie und Versorgung einen intelligenten Einsatz der Gesundheitsausgaben zu erreichen. Das zu entwickelnde digitale Patientenmodell soll prototypisch am Beispiel (chronischer) gastrointestinaler Erkrankungen sowie (akuter) onkologischer Erkrankungen implementiert und evaluiert werden.

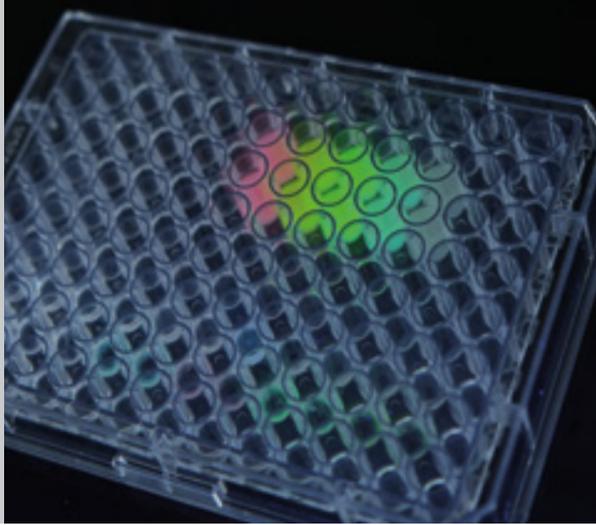
Mit den Leitprojekten setzt die Fraunhofer-Gesellschaft strategische Schwerpunkte, um konkrete Lösungen zum Nutzen für den Standort Deutschland zu entwickeln. Die Themen orientieren sich an den Erfordernissen der Wirtschaft. Das Ziel ist es, wissenschaftlich originäre Ideen schnell in marktfähige Produkte umzusetzen. 

Kooperationsvereinbarung Kinderbetreuung mit der Stadt Schmallingenberg



Verantwortung im Beruf und in der Familie besser miteinander vereinbaren und ein tragfähiges Gleichgewicht zwischen Unternehmensinteressen und Mitarbeiterbelangen herstellen – diese Ziele werden am Standort Schmallingenberg des Fraunhofer IME seit gut zwei Jahrzehnten kontinuierlich verfolgt. Oft wird Eltern ein normaler Arbeitsalltag jedoch erschwert, da Tagespflegeplätze schwer zu finden, Tagesmütter voll ausgelastet oder die Betreuungszeiten nicht mit den Arbeitszeiten zu vereinbaren sind.

Um den Mitarbeitenden am Standort Schmallingenberg eine institutsnahe Betreuung ihrer Kinder im Vorschulalter zu ermöglichen, hat das Fraunhofer IME im Juli 2018 eine Kooperationsvereinbarung mit der Stadt Schmallingenberg abgeschlossen. Gegenstand dieser Vereinbarung ist die Zusicherung von zwei Belegplätzen in der neu gegründeten Kindertagespflege der Valentin-KiTa. Die Vereinbarung gilt ab dem Kindergartenjahr 2019/2020. Interessierte Eltern wenden sich bei Bedarf an die Beauftragten für Chancengleichheit, die die Anfrage an die KiTa weitergeben. Das Personal der Kindertagespflege bespricht mit interessierten Eltern auch individuelle Betreuungsmöglichkeiten. Als Gegenleistung beteiligt sich das Fraunhofer IME mit einer einmaligen Pauschale und einem festgelegten Jahressatz an der Grundausstattung der Kindertagespflege. Das Geld wird zum Beispiel für kindergerechtes Spielzeug, Schlafmöglichkeiten oder weitere Sachleistungen eingesetzt, mit denen die Räume schöner und kindergerechter eingerichtet werden können. 



Lizenzvereinbarung mit LenioBio

Das Life-Science-Start-up LenioBio GmbH und das Fraunhofer IME gaben am 1. August 2018 den Abschluss einer Vereinbarung über eine Exklusivlizenz bekannt, die es LenioBio erlaubt, die patentierte Vektorlösung und die Technologie zum Einfrieren von zellfreien Lysaten zu nutzen.

Die optimierte Vektorlösung und Kryokonservierungstechnologie des Fraunhofer IME wurden speziell für die breiten Anwendungsbereiche in der zellfreien Biosynthese entwickelt, die LenioBio anvisiert. Mit der Lizenz des Fraunhofer IME erweitert LenioBio nun die Patentfamilie für ihr innovatives zellfreies System. Inzwischen hat LenioBio unter dem Markennamen ALiCE™ ein zellfreies Expressionskit auf den Markt gebracht, das für die Entwicklung neuartiger Proteine bestimmt ist.

Die Entwicklung von ALiCE™ ist eine im Rahmen einer langfristigen strategischen Allianz entstandene Gemeinschaftsleistung von Dow AgroSciences und dem Fraunhofer IME. Hierbei war das Fraunhofer IME verantwortlich für die Bereitstellung einiger der einzigartigen Komponenten, durch die das System allen anderen zellfreien Proteinexpressionssystemen überlegen ist. Das System wurde vom Fraunhofer IME bereits für die Expression vieler verschiedener Proteinklassen eingesetzt, einschließlich solcher, deren Synthese als schwierig gilt, wie etwa menschliche Wachstumsfaktoren und Antikörper.

Professor Dr. Stefan Schillberg: »Mit der zellfreien Biosynthese können auch solche Proteine schnell gescreent und produziert werden, die normalerweise schwer herzustellen sind. Außerdem eröffnet die hohe Produktivität von ALiCE™ neue Anwendungsfelder für die zellfreie Technologie, die wir zusammen mit LenioBio weiterentwickeln werden.« 

Sommerfest der Hamburger Fraunhofer-Mitarbeiter

Auf Einladung des Fraunhofer IME fand das erste Sommerfest aller Hamburger Fraunhofer Mitarbeiter am 30. August 2018 statt. Seit Mitte 2014 ist die Freie und Hansestadt Hamburg als letztes Bundesland der Fraunhofer-Familie beigetreten und damit nun auch offiziell ein sogenanntes Fraunhofer Sitzland. Die Tätigkeitsfelder der über 300 Mitarbeiter in Hamburg sind sehr breit gestreut. Neben der Außenstelle Screening-Port des Fraunhofer IME befindet sich das Center für Marine Logistik CML, das Fraunhofer-Zentrum für Angewandte Nanotechnologie CAN, die Fraunhofer-Einrichtung für Additive Produktionstechnologien IAPT und Betriebsstätten des Fraunhofer MEVIS sowie des Fraunhofer IFAM im Zentrum für Angewandte Luftfahrtforschung in der Hansestadt. Diese vormals in Form einer GmbH oder public private partnership firmierenden Anwendungszentren wurden in Etappen in die Fraunhofer-Gesellschaft integriert und erfüllen damit ein weiteres Kernelement der Hamburger Innovationsstrategie, nämlich Fraunhofer in Hamburg zu etablieren.

Ziel des Sommerfestes war es die Mitarbeiter zu vernetzen und durch den interdisziplinären Austausch neue Perspektiven zu entwickeln. Als Ort für dieses »Familienfest« wurde die Ausstellung »Familienstand« gewählt. In dieser Ausstellung zeitgenössischer Kunst näherten sich 17 Künstler aus ganz unterschiedlichen Perspektiven diesem Thema. Dadurch wollte diese Ausstellung insbesondere Wissenschaftler und Künstler zusammenzuführen, um so innovative Gedanken zu provozieren. Dieses Konzept wurde bereits erfolgreich bei dem BMBF-Antrag »Im-Puls-Bio« angewendet, bei dem Forscher, unter anderem des Fraunhofer IME, gemeinsam mit einem Künstlerkollektiv an Herausforderungen der Bioökonomie arbeiten werden. 

Bunte Kartoffeln: Chilenisch-Deutsches Projekt-Treffen

Anfang August trafen sich die Wissenschaftler des Deutsch-Chilenischen Projekts »MoMaPo« am Fraunhofer IME in Aachen. Ziel des binationalen Projekts ist die Identifizierung von molekularen Markern für einen erhöhten Anthozyangehalt in Kartoffelknollen. Das Team vereint die Expertise der Forschenden von drei Institutionen: Der Universidad Austral de Chile mit Sitz in Valdivia im Süden Chiles, des Fraunhofer Chile Research - Center for Systems Biotechnology in Santiago de Chile und des Fraunhofer IME in Münster und Aachen. Die Forschenden können auf die Kartoffel-Genbank der Universidad Austral de Chile zurückgreifen, die Genbank umfasst ca. 500 Landrassen und Sorten. Ein wichtiger Teil dieser Genbank sind die im Bereich der Insel Chiloe gesammelten Kartoffeln, die sich durch eine besonders hohe Diversität im Merkmal »farbige Knollen« auszeichnen. 290 dieser Pflanzen wurden im gemeinsamen Projekt in Hinblick auf potenzielle Marker für einen erhöhten Anthozyangehalt analysiert und anschließend bioinformatisch mit dem ermittelten Anthozyangehalt assoziiert. In dem Projekt Treffen diskutierten die Forschenden die neusten Ergebnisse und stellten diese am Folgetag dem interessierten Publikum am Fraunhofer IME vor.

Das Projekt wird in Deutschland vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und in Chile vom Nationalen Rat für wissenschaftliche Forschung und Technologie (CONICYT) finanziert. Im Rahmen des Projekts erhielten auch Nachwuchswissenschaftler die Chance den experimentellen Teil ihrer Abschlussarbeiten anzufertigen. So wurden z. B. in einem zweimonatigen Aufenthalt eines chilenischen Masterstudenten der Universidad Austral de Chile am Fraunhofer IME in Aachen experimentelle Daten generiert, die nach sorgfältiger Auswertung die Basis für eine Masterarbeit und eine gemeinsame wissenschaftliche Veröffentlichung bietet. 

Insecta 2018



Die Internationale Konferenz »Insecta« gibt seit 2015 jährlich einen Überblick über den Stand der Technik und Perspektiven der Nutzung von Insekten. Vom 5. bis zum 7. September 2018 diskutieren Vertreterinnen und Vertreter aus Wissenschaft, Wirtschaft und Politik an der Justus-Liebig-Universität Gießen (JLU) über die technologischen, ökologischen, politischen, rechtlichen und ethischen Aspekte von Insektenprodukten. Unter Beteiligung des Fraunhofer IME in Gießen beleuchten rund 250 Teilnehmer aus 32 Ländern in 60 Vorträgen und 40 Postern die diesjährigen Schwerpunkte der Konferenz. Diese waren: Sicherheit von Insektenprodukten, Produktionsstandards sowie Non-Food-Anwendungen von Insekten beispielsweise in der Pharmazie oder bei der Verwertung organischer Abfälle.

Insekten könnten als alternative Proteinquelle dienen, um den Proteinbedarf der wachsenden Weltbevölkerung zu decken, was mit konventionellen Methoden wie der Fleischproduktion nicht möglich ist. Darüber hinaus werden Insekten eingesetzt, um in einer ökologisch sinnvollen Weise aus organischen Abfällen hochwertige Proteine und Fette zum Beispiel für die Tierernährung zu gewinnen. Es besteht daher erheblicher Bedarf, neue Entwicklungen im Bereich der Nutzung von Insekten als Futter- und Lebensmittel und auch im Non-Food-Bereich vorzustellen und zu diskutieren. Insekten stellen zudem aufgrund ihrer Biodiversität eine gigantische, noch weitgehend unerforschte Naturstoffbibliothek dar. Aus ihnen können neue Antibiotika oder Wirkstoffe für den Pflanzenschutz gewonnen werden. 



Dr. Philip Gribbon übergibt die Rolle des EU-OPENSOURCE Koordinators

Am 27. September 2018 überreichte Jean Eric Paquet, Generaldirektor der GD Forschung und Innovation, in Berlin im Namen der Europäischen Kommission das ERIC-Zertifikat an Georg Schütte, Staatssekretär im Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und Dr. Wolfgang Fecke, Generaldirektor von EU-OPENSOURCE. Dr. Philip Gribbon, vom Fraunhofer IME ScreeningPort, der den EU-OPENSOURCE von 2014 bis 2018 koordiniert hatte, nahm als Vertreter der Fraunhofer-Gesellschaft an der Sitzung teil und wurde für die Überführung dieses paneuropäischen Ansatzes in den Rechtsrahmen eines europäischen Konsortiums für Forschungsinfrastruktur (ERIC) geehrt.

EU-OPENSOURCE vernetzt leistungsstarke Screening-Plattformen in ganz Europa, die gemeinsam eine rational ausgewählte und bis zu 140.000 kommerzielle und proprietäre Substanzen umfassende Wirkstoffsammlung nutzen, welche von europäischen Chemikern zur Verfügung gestellt wurden. EU-OPENSOURCE bietet Forschern aus akademischen Einrichtungen, KMUs und Industrieunternehmen einen freien Zugang zu den gemeinschaftlichen Ressourcen. EU-OPENSOURCE wird in einem kooperativen Ansatz mit externen Partnern aus verschiedenen Disziplinen der Lebenswissenschaften neuartige molekulare Substanzen zum Nachweis biologischer Wirkmechanismen entwickeln.

Das Fraunhofer IME zählt zu den vier vom BMBF nominierten deutschen Standorten und wurde im April 2018 als einer der 20 offiziellen EU-OPENSOURCE-Standorte validiert. In 2019 ist das Fraunhofer IME an den EU-finanzierten Projekten EU-OPENSOURCE-DRIVE und European Open Science Cloud-LIFE beteiligt. Deren Ziel ist es, den Prozess der Arzneimittelforschung zu optimieren und den Austausch und die Weiterverwendung von Daten innerhalb der wissenschaftlichen Gemeinschaft zu fördern. 



Fraunhofer-Alumni-Summit in Aachen

Bei strahlend schönem Wetter öffneten am 27. September 2018 die drei Aachener Fraunhofer Institute ILT, IPT und IME Ihre Türen für die Alumni der Fraunhofer-Gesellschaft. Knapp hundert Ehemalige hatten sich aufgemacht die drei Institute zu besuchen.

Für einige war es ein »nach Hause kommen« an ihre ehemalige Wirkungsstätte, für andere war es endlich die Gelegenheit die »anderen« Institute näher kennenzulernen. Das Fraunhofer IME mit seinem Schwerpunkt »Angewandte Lebenswissenschaften vom Molekül bis zum Ökosystem« war für viele Alumni Neuland. Im Rahmen der Führungen erläuterten Dr. Stefan Rasche, Ann-Katrin Beuel und Simon Vogel anhand von Exponaten Schwerpunkte der aktuellen Forschungs- und Entwicklungsarbeiten am Standort Aachen. Simon Vogel präsentierte ein neues Konzept zur »Ernährung in der Zukunft«. Krautige Pflanzen wie z. B. Salat oder Basilikum lassen sich beim »Indoor farming« nicht nur horizontal, sondern auch orbital kultivieren. Stefan Rasche und Ann-Katrin Beuel demonstrierten den Gästen ihre Screening Systeme, um schnell und standardisiert die Frage beantworten zu können: Welches Licht braucht diese Pflanze oder diese einzelne Zelle zur optimalen Produktproduktion? 



Kerstin Derz übernimmt Leitung der ISO-Arbeitsgruppe »Human Exposure«

Beim Verhalten von Schadstoffen in der Umwelt rückt die Bioverfügbarkeit immer stärker in den Fokus. Vor allem die Bioverfügbarkeit für im Boden lebende Mikroorganismen ist ein wichtiges Kriterium dafür, ob ein Stoff abgebaut wird oder sich anreichert – und potenziell umweltschädigend wirkt. Die Verfügbarkeit einer Chemikalie im Boden kann auch für den Menschen wichtig sein, etwa wenn entschieden werden muss, wie eine Altlastenfläche zukünftig gefahrlos nutzbar ist. Im Rahmen verschiedener Forschungsprojekte hat Dr. Kerstin Derz, stellvertretende Leiterin der Abteilung Ökologische Chemie am Standort Schmallenberg, zu beiden Aspekten der Bioverfügbarkeit Methoden entwickelt. Ihr Interesse an Fragen der Bioverfügbarkeit hat Kerstin Derz auch zur Mitarbeit in verschiedenen Gremien zur Normung bewogen. Die nationale DIN-Arbeitsgruppe des Normenausschusses NA 119-01-02-02-01 AK »Bioverfügbarkeit« befasst sich mit der Standardisierung von Methoden zur Ermittlung der Bioverfügbarkeit. Ihr Engagement dort hat sie auf internationaler Ebene zur Mitarbeit in der ISO-Arbeitsgruppe ISO/TC 190/SC 7/WG4 »Human Exposure« geführt. Beim Meeting der Arbeitsgruppe in Brno, Tschechien, im September 2018 wurde sie nun in die Position der Vorsitzenden (Convenor) gewählt. Mit Beginn des Jahres 2019 hat sie den Vorsitz für zunächst zwei Jahre übernommen. Die Arbeitsgruppe entwickelt ISO-Normen und befasst sich unter anderem mit Methoden zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit und der Risikobewertung. Ein derzeit in der Überarbeitung befindlicher Standard ist zum Beispiel die ISO 15800:2003 »Soil quality – Characterization of soil with respect to human exposure«, die damit in die ISO/DIS 15800 überführt wird. 



Workshop Nanomedizin

Am 20. Oktober 2018 veranstaltete das LOEWE-Zentrum für Translationale Medizin und Pharmakologie unter Beteiligung des Fraunhofer IME, der Goethe-Universität, des House of Pharma e.V. und Malvern Panalytical einen interdisziplinären Workshop zur Charakterisierung feinsten Partikel in Medizin und Biologie.

Die hochkarätig besetzte Veranstaltung mit über 80 Teilnehmern aus der akademischen Forschung sowie der Pharmaindustrie diskutierte die Bedeutung innovativer Messverfahren in der pharmazeutischen Produktentwicklung. Nach einer kurzen Einführung in die Welt der Partikelcharakterisierung, wurden neuste Forschungsergebnisse aus verschiedenen Bereichen der medizinischen Anwendung vorgestellt. Gerade in diesem noch recht jungen Anwendungsgebiet der Nanotechnologie spielt neben der Genauigkeit des Messverfahrens auch die Schaffung einheitlicher Standards eine herausragende Rolle, wie Dr. Matthias G. Wacker in seinem Vortrag hervorhob. Das Messverfahren bestimmt hierbei ganz wesentlich die Wahrnehmung des Entwicklers und wird somit zu einem unentbehrlichen Werkzeug in der Arzneimittelforschung.

Die große Bedeutung des Themenfelds wurde u. a. auch durch die starke Beteiligung innovationsfreundlicher Start-ups und Biotech-Unternehmen deutlich, die durch kritische Fragen und lebhaftes Diskussionen den Tag nachhaltig mitgestalteten. Unterstützt wurde die Veranstaltung zudem durch Gerätehersteller wie Malvern Panalytical, VWR International und Pharma Test Apparatebau AG. 





ASPIRE Research Award 2018

Die Abteilung Klinische Forschung des Institutsteils »Translationale Medizin und Pharmakologie« des Fraunhofer IME erhielt im Rahmen des hochkompetitiven internationalen (Europa, Israel, Türkei, Russland, Australien, Neuseeland, Japan, Süd-Korea) ASPIRE Research Awards der Firma Pfizer die Förderung für eine multinationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte klinische Studie.

In dieser soll die Wirksamkeit von nicht-steroidalen anti-inflammatorischen Drugs (NSAID) in Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis nach Neueinleitung einer innovativen Kinase-Inhibitor Therapie im Vergleich zur TNF-Inhibition nach Versagen konventioneller Basistherapien untersucht werden. Ergänzend erfolgt die Messung der Schmerzcharakteristika mittels Quantitativer Sensorischer Testung (QST). Diese klinische Studie dient dem Erkenntnisgewinn zu potenziellen analgetischen Effekten der Kinase-Inhibition, welche möglicherweise einen hoch relevanten Patientennutzen darstellen könnte, da bei rheumatischen Erkrankungen neben der medikamentös zu adressierenden systemischen Entzündung gerade starke Schmerzen am Bewegungsapparat im Vordergrund stehen.

Die Erarbeitung des innovativen Studienkonzepts und die Durchführung des Projekts erfolgt in enger Kooperation mit der Abteilung Rheumatologie des Universitätsklinikums der Goethe-Universität und der Universitätsmedizin Charité Berlin. Die Fördersumme für dieses Projekt beträgt 2 Millionen Euro.



Bioakkumulation: Zwei Workshops zur Optimierung von Teststrategien

Brauchen wir spezifische Bioakkumulationstests zur Identifizierung und Bewertung der bioakkumulierenden Wirkung von Nanomaterialien in der Umwelt? Sind Bivalvia (Muscheln) dafür repräsentative Testorganismen für aquatische Ökosysteme? Und liefert die Testung von Nanomaterialien unter Laborbedingungen die Möglichkeit zur Abschätzung schädlicher Effekte in der Natur? Diesen und weiteren Fragen gingen Professor Christian Schlechtriem und sein Team in den vergangenen Jahren im Rahmen eines durch das Umweltbundesamt geförderten Forschungsprojekts nach. Die Ergebnisse wurden im Rahmen des Workshops »Bioaccumulation of manufactured nanomaterials in freshwater bivalves« präsentiert, der am 23. Oktober 2018 in Dessau stattfand.

Gemeinsam mit dem Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung UFZ und dem Verband der Europäischen Chemischen Industrie (The European Chemical Industry Council – CEFIC) veranstaltete Christian Schlechtriem am 21. Februar 2018 in Leipzig einen Workshop zur Verwendung toxikokinetischer Daten bei der Bewertung der Bioakkumulation von Schadstoffen. Die dargestellten Strategien zur Optimierung von Testsystemen wurden insbesondere vor dem Hintergrund der Reduzierung von Tierversuchen entwickelt.

An beiden Workshops nahmen neben Vertretern aus der Forschung auch Vertreter aus Wirtschaft und Regulation teil.



Die Erfolgsstory geht weiter

Ein wichtiger Meilenstein auf dem Weg zur Marktreife des Kautschuks aus Löwenzahn ist erreicht. Am Nikolaustag eröffnete die Continental Reifen GmbH Deutschland feierlich das »Taraxagum Lab Anklam« genannte Forschungs- und Versuchslabor in Mecklenburg-Vorpommern. Künftig soll dort der Anbau und die Verarbeitung des Russischen Löwenzahns als alternative Rohstoffquelle zum tropischen Kautschukbaum erforscht werden. Mittelfristig werden dort rund 20 Mitarbeiter aus den Bereichen Agrarwissenschaften, Chemie, Produktions- und Verfahrenstechnik beschäftigt sein.

35 Millionen Euro investierte Continental nach eigenen Angaben in das neue Labor. Das Schweriner Wirtschaftsministerium steuerte rund 11,6 Millionen Euro bei.

Continental-Vorstandsmitglied Nikolai Setzer betonte: »Wir sehen Russischen Löwenzahn als wichtige Alternative und Ergänzung zu konventionellem Naturkautschuk aus den Tropen, um den global steigenden Bedarf auf umweltverträgliche und verlässliche Weise zu decken.« Derzeit bauen Landwirte aus der Region den Russischen Löwenzahn auf einer Fläche von 30 Hektar an. Langfristig soll diese Anbaufläche auf 20.000 Hektar gesteigert werden.

Prof. Dr. Dirk Prüfer und Team legten die Grundlagen für die industrielle Nutzung des Russischen Löwenzahns. In Zusammenarbeit mit der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, dem Pflanzenzuchtunternehmen ESKUSA, der Continental Reifen GmbH Deutschland und dem Julius Kühn-Institut entwickelten sie diese Löwenzahnart von einer Wild- zu einer Nutzpflanze. »Wir arbeiten seit vielen Jahren daran, die molekularen Grundlagen der Kautschuk-Biosynthese in der Löwenzahn-Pflanze zu verstehen. Dieses biologische Verständnis hat die industrielle Nutzung jetzt in greifbare Nähe gerückt.« unterstrich Dirk Prüfer, Professor an der WWU und Abteilungsleiter am Fraunhofer IME.





FAKTEN 2018



Publikationen



Patente



Bachelor-, Master-, Staatsexamens- und
Doktorarbeiten



Netzwerke in Wissenschaft und Industrie



PUBLIKATIONEN

MB Molekulare Biotechnologie

AEOR Angewandte Oekologie und Bioressourcen

TM Translationale Medizin

Molekulare Biotechnologie

A - C

Beinecke, F.A., Grundmann, L., Wiedmann, D.R., Schmidt, F.J., Caesar, A.S., Zimmermann, M., Lahme, M., Twyman, R.M., Prüfer, D., Noll, G.A.

The FT/FD-dependent initiation of flowering under long-day conditions in the day-neutral species *Nicotiana tabacum* originates from the facultative short-day ancestor *Nicotiana tomentosiformis* (2018) *Plant Journal*, 96 (2), 329-342. DOI: 10.1111/tpj.14033

Bröker, J.N., Laibach, N., Müller, B., Prüfer, D., Schulze Gronover, C.
***Taraxacum brevicorniculatum* rubber elongation factor TbREF associates with lipid droplets and affects lipid turn-over in yeast** (2018) *Biotechnology Reports*, 20, e00290. DOI: 10.1016/j.btre.2018.e00290

Bröker, J.N., Müller, B., van Deenen, N., Prüfer, D., Schulze Gronover, C.

Upregulating the mevalonate pathway and repressing sterol synthesis in *Saccharomyces cerevisiae* enhances the production of triterpenes (2018) *Applied Microbiology and Biotechnology*, 102 (16), 6923-6934. DOI: 10.1007/s00253-018-9154-7

Buyel, J.F.

Plants as sources of natural and recombinant anti-cancer agents (2018) *Biotechnology Advances*, 36 (2), 506-520. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2018.02.002

Chouman, K., Koriath-Schmitz, B., Sack, M., Schmitz, J.E., Pham, A.T., Fischer, R., Barth, S., Klockenbring, T., Fendel, R.

Characterization of new anti-IL-6 antibodies revealed high potency candidates for intracellular cytokine detection and specific targeting of IL-6 receptor binding sites (2018) *European Cytokine Network*, 29 (2), 59-72. DOI: 10.1684/ecn.2018.0409

D - J

Gengenbach, B.B., Müschen, C.R., Buyel J.F.

Expression and purification of human phosphatase and actin regulator 1 (PHACTR1) in plant-based systems (2018) *Protein Expression and Purification*, 151, 46-55. DOI: 10.1016/j.pep.2018.06.003

Gresch, G., Schenke, L., Mladenov, R., Zwirner, S., Cremer, C., Niesen, J., Grieger, E., Brümmendorf, T., Jost, E., Fischer, R., Stockmeyer, B.,

Barth, S., Nachreiner, T., Stein, C.

Elimination of different leukaemia subtypes using novel CD89-specific human cytolytic fusion proteins (2018) *British Journal of Haematology*, 183 (2), 313-317. DOI: 10.1111/bjh.14971

Hausmann, R., Chudobová, I., Spiegel, H., Schillberg, S.

Proteomic analysis of CHO cell lines producing high and low quantities of a recombinant antibody before and after selection with methotrexate (2018) *Journal of Biotechnology*, 265, 65-69. DOI: 10.1016/j.jbiotec.2017.11.008

Holland, T., Buyel, J.F.

Bioreactor-based production of glycoproteins in plant cell suspension cultures (2018) *Methods in Molecular Biology*, 1674, 129-146. DOI: 10.1007/978-1-4939-7312-5_11



J - L

Jansing, J., Buyel, J.F.

The correlation between DsRed mRNA levels and transient Ds-Red protein expression in plants depends on leaf age and the 5' untranslated region (2018) *Biotechnology Journal*, 1800075. DOI: 10.1002/biot.201800075

Kern, K., Havenith, H., Delaroque, N., Rautenberger, P., Lehmann, J., Fischer, M., Spiegel, H., Schillberg, S., Ehrentreich-Foerster, E., Aurich, S., Treudler, R., Szardenings, M.

The immunome of soy bean allergy: Comprehensive identification and characterization of epitopes (2018) *Clinical and Experimental Allergy*, e13285. DOI: 10.1111/cea.13285

Laibach, N., Schmidl, S., Müller, B., Bergmann, M., Prüfer, D., Schulze Gronover, C.

Small rubber particle proteins from *Taraxacum brevicorniculatum* promote stress tolerance and influence the size and distribution of lipid droplets and artificial poly(cis-1,4-isoprene) bodies (2018) *Plant Journal*, 93 (6), 1045-1061. DOI: 10.1111/tpj.13829

Lim, S.S.Y., Chua, K.H., Nölke, G., Spiegel, H., Goh, W.L., Chow, S.C., Kee, B.P., Fischer, R., Schillberg, S., Othman, R.Y.

Plant-derived chimeric antibodies inhibit the invasion of human fibroblasts by *Toxoplasma gondii* (2018) *PeerJ*, 2018 (12), 5780. DOI: 10.7717/peerj.5780

M - R

Martínez, M.E., Poirrier, P., Prüfer, D., Schulze, C., Jorquera, L., Ferrer, P., Díaz, K., Chamy, R.

Kinetics and modeling of cell growth for potential anthocyanin induction in cultures of *Taraxacum officinale* G.H. Weber ex Wiggers (Dandelion) in vitro (2018) *Electronic Journal of Biotechnology*, 36, 15-23. DOI: 10.1016/j.ejbt.2018.08.006

McElroy, C., Jennewein, S.

Taxol® biosynthesis and production: from forests to fermenters. (2018) In *Biotechnology of Natural Products*, 145-185. Springer, Cham. DOI: 10.1007/978-3-319-67903-7

Menzel, S., Holland, T., Boes, A., Spiegel, H., Fischer, R., Buyel, J.F.

Downstream processing of a plant-derived malaria transmission-blocking vaccine candidate (2018) *Protein Expression and Purification*, 152, 122-130. DOI: 10.1016/j.pep.2018.07.012

Nölke, G., Barsoum, M., Houdelet, M., Arcalis, E., Kreuzaler, F., Fischer, R., Schillberg, S.

The integration of algal carbon concentration mechanism

components into tobacco chloroplasts increases photosynthetic efficiency and biomass (2018). *Biotechnology Journal*, e1800170. DOI: 10.1002/biot.201800170

Nölke, G., Volke, D., Chudobová, I., Houdelet, M., Lusso, M., Frederick, J., Adams, A., Kudithipudi, C., Warek, U., Strickland, J.A., Xu, D., Schinkel, H., Schillberg, S.

Polyamines delay leaf maturation in low-alkaloid tobacco varieties (2018) *Plant Direct*, 2 (7), e00077. DOI: 10.1002/pld3.77

Rühl, C., Knödler, M., Opendsteinen, P., Buyel, J.F.

A linear epitope coupled to DsRed provides an affinity ligand for the capture of monoclonal antibodies (2018) *Journal of Chromatography A*, 1571, 55-64. DOI: 10.1016/j.chroma.2018.08.014

S - U

Santos, R.B., Chandrasekar, B., Mandal, M.K., Kaschani, F., Kaiser, M., Both, L., van der Hoorn, R.A.L., Schiermeyer, A., Abranches, R.

Low protease content in *Medicago truncatula* cell cultures facilitates recombinant protein production (2018) *Biotechnology Journal*, 13 (7), 1800050. DOI: 10.1002/biot.201800050

Schubert, M., Spiegel, H., Schillberg, S., Nölke, G.

Aspergillus-specific antibodies – Targets and applications (2018) *Biotechnology Advances*, 36 (4), 1167-1184. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2018.03.016

Spiegel, H., Stöger, E., Twyman, R.M., Buyel, J.F.

Current status and perspectives of the molecular farming landscape (2018) *Molecular Pharming: Applications, Challenges and Emerging Areas*, 1-23. DOI: 10.1002/9781118801512.ch1

V - Z

Tyutereva, E.V., Dobryakova, K.S., Schiermeyer, A., Shishova, M.F., Pawlowski, K., Demidchik, V., Reumann, S., Voitsekhovskaja, O.V.

The levels of peroxisomal catalase protein and activity modulate the onset of cell death in tobacco BY-2 cells via reactive oxygen species levels and autophagy (2018) *Functional Plant Biology*, 45(1-2), 247-258. DOI: 10.1071/FP16418

Wollschlaeger, C., Meinhold-Heerlein, I., Cong, X., Bräutigam, K., Di Fiore, S., Zeppernick, F., Klockenbring, T., Stickeler, E., Barth, S., Hussain, A.F.

Simultaneous and independent dual site-specific self-labeling of recombinant antibodies (2018) *Bioconjugate Chemistry*, 29 (11), 3586-3594. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.8b00545

Angewandte Oekologie und Bioressourcen

A - C

Ahlborn, J., Calzolari, N., Spielmeier, A., Avci, S.S., Zimmer, M., Rühl, M.

Enrichment of vitamin D2 in mycelium from submerged cultures of the agaric mushroom *Pleurotus sapidus* (2018) *Journal of Food Science and Technology*, 55 (9), 3833–3839. DOI: 10.1007/s13197-018-3290-z

Amorim, M.J.B., Lin, S., Schlich, K., Navas, J.M., Brunelli, A., Neubauer, N., Vilsmeier, K., Costa, A.L., Gondikas, A., Xia, T., Galbis, L., Baddetti, E., Marcomini, A., Hristozov, D., Kammer, F., von der Hund-Rinke, K., Scott-Fordsmand, J.J., Nel, A., Wohlleben, W.

Environmental impacts by fragments released from nano-enabled products: A multiassay, multimaterial exploration by the SUN approach (2018) *Environmental Science and Technology*, 52 (3), 1514-1524. DOI: 10.1021/acs.est.7b04122

Ankenbrand, M.J., Hohlfeld, S.C.Y., Weber, L., Förster, F., Keller, A.

Functional exploration of natural networks and ecological communities (2018) *Methods in Ecology and Evolution*, 9 (9), 2028-2033. DOI: 10.1111/2041-210X.13060

Aumann, R.A., Schetelig, M.F., Häcker, I.

Highly efficient genome editing by homology-directed repair using Cas9 protein in *Ceratitidis capitata* (2018) *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 101, 85-93. DOI: 10.1016/j.ibmb.2018.08.004

Badalyan, G., Diaz, C., Bücking, M., Lipski, A.

Novel sensor platform for rapid detection and quantification of coliforms on food contact surfaces (2018) *Journal of Microbiological Methods*, 153, 74-83. DOI: 10.1016/j.mimet.2018.09.009

Baudach, A., Lee, K.-Z., Vogel, H., Vilcinskas, A.

Immunological larval polyphenism in the map butterfly *Araschnia levana* reveals the photoperiodic modulation of immunity (2018) *Ecology and Evolution*, 8 (10), 4891–4898. DOI: 10.1002/ece3.4047

Carrau, T., Hiebert, N., Vilcinskas, A., Lee, K.-Z.

Identification and characterization of natural viruses associated with the invasive insect pest *Drosophila suzukii* (2018) *Journal of Invertebrate Pathology*, 154, 74-78. DOI: 10.1016/j.jip.2018.04.001

Corman, A.-M., Schwemmer, P., Mercker, M., Asmus, H., Rüdell, H., Klein, R., Boner, M., Hofem, S., Koschorreck, J., Garthe, S.

Decreasing $\delta^{13}C$ and $\delta^{15}N$ values in four coastal species at

different trophic levels indicate a fundamental food-web shift in the southern North and Baltic Seas between 1988 and 2016 (2018) *Environmental Monitoring and Assessment*, 190 (8), 461. DOI: 10.1007/s10661-018-6827-8

Couto, J., Tonk, M., Ferrolho, J., Antunes, S., Vilcinskas, A., La Fuente, de J., Domingos, A., Cabezas-Cruz, A.

Antiplasmodial activity of tick defensins in a mouse model of malaria (2018) *Ticks and Tick-borne Diseases*, 9 (4), 844–849. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2018.03.011

D - F

Diaz, C., Badalyan, G., Bücking, M.

Molecular techniques for the detection and identification of yeasts in wine (2018) *Molecular Techniques in Food Biology: Safety, Biotechnology, Authenticity and Traceability*. Hoboken/NJ: Wiley, 323-340. DOI: 10.1002/9781119374633.ch14

Dreyer, A., Neugebauer, F., Rüdell, H., Klein, R., Lohmann, N., Rauert, C., Koschorreck, J.

Halogenated flame retardants in tree samples applied as bioindicators for atmospheric pollution (2018) *Chemosphere*, 208, 233-240. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2018.05.033

EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR), Ockleford, C., Adriaanse, P., Berny, P., Brock, T., Duquesne, S., Grilli, S., Hernandez-Jerez, A.F., Hougaard Bennekou, S., Klein, M., Kuhl, T., Laskowski, R., Machera, K., Pelkonen, O., Pieper, S., Smith, H., Stemmer, M., Sundh, I., Tiktak, A., Topping, C.J., Wolterink, G., Cedergreen, N., Charles, S., Focks, A., Reed, M., Arena, M., Ippolito, A., Byers, H., Teodorovic, I.

Scientific opinion on the state of the art of toxicokinetic/toxicodynamic (TKTD) effect models for regulatory risk assessment of pesticides for aquatic organisms (2018) *EFSA Journal*, 16 (8), e05377. DOI: 10.2903/j.efsa.2018.5377

EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR), Ockleford, C., Adriaanse, P., Berny, P., Brock, T., Duquesne, S., Grilli, S., Hernandez-Jerez, A.F., Hougaard Bennekou, S., Klein, M., Kuhl, T., Laskowski, R., Machera, K., Pelkonen, O., Pieper, S., Stemmer, M., Sundh, I., Teodorovic, I., Tiktak, A., Topping, C.J., Wolterink, G., Craig, P., Jong, F., de Manachini, B., Sousa, P., Swarowsky, K., Auteri, D., Arena, M., Smith, R.

Scientific opinion on the state of the science on pesticide risk assessment for amphibians and reptiles (2018) *EFSA Journal*, 16 (2), e05125. DOI: 10.2903/j.efsa.2018.5125

EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR), Ockleford, C., Hernandez-Jerez, A.F., Hougaard Bennekou, S., Klein, M., Adriaanse, T.P., Berny, P., Brock, T., Duquesne, S.G., Kuhl, T., Las-

kowski, R., Machera, K., Pelkonen, O., Pieper, S., Stemmer, M., Sundh, I., Teodorovic, I., Topping, C.J., Wolterink, G., Smith, R.H., Gimising, A.L., Kasteel, R., Boivin, A., van der Linden, T., Magrans, J.O., Egsmose, M., Tiktak, A.

Scientific opinion about the guidance of the Chemical Regulation Directorate (UK) on how aged sorption studies for pesticides should be conducted, analysed and used in regulatory assessments (2018) *EFSA Journal*, 16 (8), e05382. DOI: 10.2903/j.efsa.2018.5382

EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR), Ockleford, C., Adriaanse, P., Hougaard Bennekou, S., Berny, P., Brock, T., Duquesne, S., Grilli, S., Hernandez-Jerez, A.F., Klein, M., Kuhl, T., Laskowski, R., Machera, K., Pelkonen, O., Pieper, S., Smith, R., Stemmer, M., Sundh, I., Teodorovic, I., Tiktak, A., Topping, C.J., Gundert-Remy, U., Kersting, M., Waalkens-Berendsen, I., Chiusolo, A., Court, M.D., Dujardin, B., Kass, G.E., Mohimont, L., Nougadere, A., Reich, H., Wolterink, G.

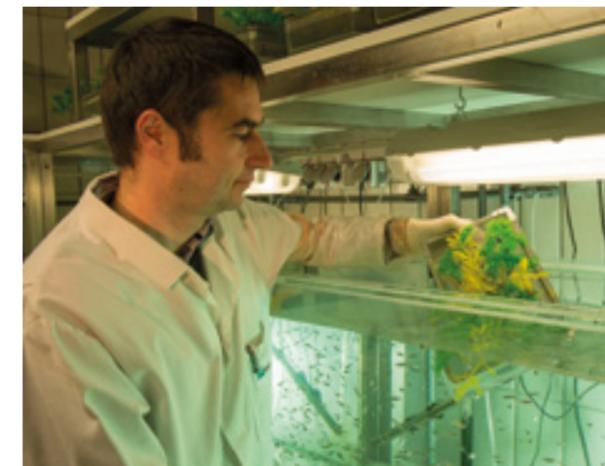
Scientific opinion on pesticides in foods for infants and young children (2018) *EFSA Journal*, 16 (6), e05286. DOI: 10.2903/j.efsa.2018.5286

Eisenhardt, M., Schlupp, P., Höfer, F., Schmidts, T., Hoffmann, D., Czermak, P., Pöppel A.-K., Vilcinskas, A., Runkel, F.

The therapeutic potential of the insect metalloproteinase inhibitor against infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* (2018) *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 71 (3), 316-328. Online first. DOI: 10.1111/jphp.13034

Erdős, B., Grachten, M., Czermak, P., Kovács, Z.

Artificial neural network-assisted spectrophotometric method for monitoring fructo-oligosaccharides production (2018) *Food and Bioprocess Technology*, 11 (2), 305-313. DOI: 10.1007/s11947-017-2011-3



Finnegan, M.C., Emburey, S., Hommen, U., Baxter, Leilan R., Hoekstra, P., Hanson, M.L., Thompson, H., Hamer, M.

A freshwater mesocosm study into the effects of the neonicotinoid insecticide thiamethoxam at multiple trophic levels (2018) *Environmental Pollution*, 242, 1444-1457. DOI: 10.1016/j.envpol.2018.07.096

Fishilevich, E., Bowling, A., Frey, M.L.F., Wang, P.H., Lo, W., Rangasamy, M., Worden, S.E., Pence, H. E., Gandra, P., Whitlock, S.L., Schulenberg, G., Knorr, E., Tenbusch, L., Lutz, J.R., Novak, S., Hamm, R.L., Schnelle, K.D., Vilcinskas, A., Narva, K.E.

RNAi targeting of rootworm Troponin I transcripts confers root protection in maize (2018) *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 104, 20–29. DOI: 10.1016/j.ibmb.2018.09.006

Fliedner, A., Rüdell, H., Knopf, B., Lohmann, N., Paulus, M., Jud, M., Pirntke, U., Koschorreck, J.

Assessment of seafood contamination under the marine strategy framework directive: contributions of the German environmental specimen bank (2018) *Environmental Science and Pollution Research International: ESPR*, 25 (27), 26939-26956. DOI: 10.1007/s11356-018-2728-1

Fliedner, A., Rüdell, H., Lohmann, N., Buchmeier, G., Koschorreck, J.

Biota monitoring under the Water Framework Directive: On tissue choice and fish species selection (2018) *Environmental Pollution*, 235, 129-140. DOI: 10.1016/j.envpol.2017.12.052

G - I

Gegner, T., Carrau, T., Vilcinskas, A., Lee, K.-Z.

The infection of *Harmonia axyridis* by a parasitic nematode is mediated by entomopathogenic bacteria and triggers sex-specific host immune responses (2018a) *Scientific Reports*, 8 (1), 15938. DOI: 10.1038/s41598-018-34278-x

Gegner, T., Schmidtberg, H., Vogel, H., Vilcinskas, A.

Population-specific expression of antimicrobial peptides conferring pathogen resistance in the invasive ladybird *Harmonia axyridis* (2018b) *Scientific Reports*, 8 (1), 3600. DOI: 10.1038/s41598-018-21781-4

Goss, K.-U., Linden, L., Ulrich, N., Schlechtriem, C.

Revisiting elimination half live as an indicator for bioaccumulation in fish and terrestrial mammals (2018) *Chemosphere*, 210, 341-346. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2018.07.017

Grein, T.A., Loewe, D., Dieken, H., Salzig, D., Weidner, T., Czermak, P.

High titer oncolytic measles virus production process by integration of dielectric spectroscopy as online monitoring system (2018) *Biotechnology and Bioengineering*, 115 (5), 1186-1194. DOI: 10.1002/bit.26538



Grigoryan, K., Badalyan, G., Nersisyan, L., Tavadyan, L., Sargsyan, M. **Inactivation kinetics of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* by a hydrogen peroxide based disinfectant** (2018) *Journal of Hygienic Engineering and Design*, 23, 8-11. DOI: 10.1089/fpd.2013.1682

Gupta, D.K., Rühl, M., Mishra, B., Kleofas, V., Hofrichter, M., Herzog, R., Pecyna, M.J., Sharma, R., Kellner, H., Hennicke, F., Thines, M. **The genome sequence of the commercially cultivated mushroom *Agrocybe aegerita* reveals a conserved repertoire of fruiting-related genes and a versatile suite of biopolymer-degrading enzymes** (2018) *BMC Genomics*, 19 (1), 48. DOI: 10.1186/s12864-017-4430-y

Häcker, I., Schetelig, M.F. **Molecular tools to create new strains for mosquito sexing and vector control** (2018) *Parasites & Vectors* 11 (Suppl 2), 645. DOI: 10.1186/s13071-018-3209-6

Harmsen, J., Hennecke, D., Hund-Rinke, K., Lahr, J., Deneer, J. **Advances in the development of procedures to establish the toxicity of non-extractable residues (NER) in soil LRI-ECO25** (2018) Wageningen University & Research. DOI: 10.18174/463765

Hennecke, D., Bauer, A., Herrchen, M., Wischerhoff, E., Gores, F. **Cationic polyacrylamide copolymers (PAMs): Environmental half life determination in sludge-treated soil** (2018) *Environmental Sciences Europe*, 30, 16. DOI: 10.1186/s12302-018-0143-3

Hirsch, R., Wiesner, J., Marker, A., Pfeifer, Y., Bauer, A., Hammann, P.E., Vilcinskas, A. **Profiling antimicrobial peptides from the medical maggot *Lucilia sericata* as potential antibiotics for MDR Gram-negative bacteria** (2018) *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 74 (1), 96-107. Online first. DOI: 10.1093/jac/dky386

Hoffmann, D., Ebrahimi, M., Gerlach, D., Salzig, D., Czermak, P. **Reassessment of inclusion body-based production as a versatile opportunity for difficult-to-express recombinant proteins** (2018) *Critical Reviews in Biotechnology*, 38 (5), 729-744. DOI: 10.1080/07388551.2017.1398134

Hoffmann, D., Eckhardt, D., Gerlach, D., Vilcinskas, A., Czermak, P. **Downstream processing of Cry4AaCter-induced inclusion bodies containing insect-derived antimicrobial peptides produced in *Escherichia coli*** (2018) *Protein Expression and Purification*, 155, 120-129. Online first. DOI: 10.1016/j.pep.2018.12.002

Hund-Rinke, K., Schlich, K., Kühnel, D., Hellack, B., Kaminski, H., Nickel, C.

Grouping concept for metal and metal oxide nanomaterials with regard to their ecotoxicological effects on algae, daphnids and fish embryos (2018) *NanoImpact*, 9, 52-60. DOI: 10.1016/j.impact.2017.10.003

J - L

Joachim, M., Schäfer, J.G., Gerlach, D., Czermak, P. **High cell density cultivation of Δ gor/ Δ trxB *E. coli* in a chemically defined minimal medium with an enhanced iron concentration** (2018) *Process Biochemistry*, 73, 1-5. DOI: 10.1016/j.procbio.2018.07.022

Jürjens, G., Schuler, S.M.M., Kurz, M., Petit, S., Couturier, C., Jeannot, F., Nguyen, F., Wende, R.C., Hammann, P.E., Wilson, D.N., Bacqué, E., Pöwerlein, C., Bauer, A.

Total Synthesis and Structural Revision of the Antibiotic Tetracycline GE81112A (2018) *Angewandte Chemie - International Edition*, 57 (37), 12157-12161. DOI: 10.1002/anie.201805901

Kampe, S., Kaegi, R., Schlich, K., Wasmuth, C., Hollert, H., Schlechtriem, C.

Silver nanoparticles in sewage sludge: Bioavailability of sulfidized silver to the terrestrial isopod *Porcellio scaber* (2018) *Environmental Toxicology and Chemistry*, 37 (6), 1606-1613. DOI: 10.1002/etc.4102

Kidd, K.A., Burkhard, L.P., Babut, M., Borgå, K., Muir, D.C.G., Perceval, O., Rüdell, H., Woodburn, K., Embry, M.R.

Practical advice for selecting or determining trophic magnification factors for application under the European Union water framework directive (2018) *Integrated Environmental Assessment and Management*, Online first. DOI: 10.1002/ieam.4102

Knorr, E., Fishilevich, E., Tenbusch, L., Frey, M.L. F., Rangasamy, M., Billion, A., Worden, S.E., Gandra, P., Arora, K., Lo, W., Schulenberg, G., Valverde-Garcia, P., Vilcinskas, A., Narva, K.E.

Gene silencing in *Tribolium castaneum* as a tool for the targeted identification of candidate RNAi targets in crop pests (2018) *Scientific Reports*, 8 (1), 2061. DOI: 10.1038/s41598-018-20416-y

Kögel-Knabner, I., Teutsch, G., Adrian, R., Blanckenburg, F., von, Flügge, U.-I., Kollé, O., Kleinn, C., Küsel, K., Lischeid, G., Löw, A., Schäfers, C., Schmid, H.P., Simmer, C., Vereecken, H., Walz, R.

Empfehlung zur Einrichtung eines nationalen Observatorien-Netztes für die terrestrische Ökosystemforschung: Abschlussbericht der Arbeitsgruppe »Infrastrukturen in der terrestrischen Forschung« der Allianz der Wissenschaftsorganisationen, Leipzig (2018). <http://www.klima-umwelt.kit.edu/downloads/abschlussbericht-infrastrukturen-terrestrische-forschung.pdf>

Kosak née Röhder, L.A., Brandt, T., Sigg, L., Behra, R. **Uptake and effects of cerium(III) and cerium oxide nanoparticles to *Chlamydomonas reinhardtii*** (2018) *Aquatic Toxicology*, 197, 41-46. DOI: 10.1016/j.aquatox.2018.02.004

Kotthoff, M., Bücking, M. **Four chemical trends will shape the next decade's directions in perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances research** (2018) *Frontiers in Chemistry*, 6, 103. DOI: 10.3389/fchem.2018.00103

Kotthoff, M., Rüdell, H., Jürjling, H., Severin, K., Hennecke, S., Friesen, A., Koschorreck, J. **First evidence of anticoagulant rodenticides in fish and suspended particulate matter: Spatial and temporal distribution in German freshwater aquatic systems** (2018) *Environmental Science and Pollution Research*, 1-11. Online first. DOI: 10.1007/s11356-018-1385-8

Kühr, S., Schneider, S., Meisterjahn, B., Schlich, K., Hund-Rinke, K., Schlechtriem, C. **Silver nanoparticles in sewage treatment plant effluents: Chronic effects and accumulation of silver in the freshwater amphipod *Hyalella azteca*** (2018) *Environmental Sciences Europe*, 30 (1), 7. DOI: 10.1186/s12302-018-0137-1

Laux, P., Tentschert, J., Riebeling, C., Braeuning, A., Creutzenberg, O., Epp, A., Fessard, V., Haas, K.-H., Haase, A., Hund-Rinke, K., Jakubowski, N., Kearns, P., Lampen, A., Rauscher, H., Schoonjans, R., Störmer, A., Thielmann, A., Mühle, U., Luch, A. **Nanomaterials: certain aspects of application, risk assessment and risk communication** (2018) *Archives of Toxicology*, 92 (1), 121-141. DOI: 10.1007/s00204-017-2144-1

Leis, B., Held, C., Andreeßen, B., Liebl, W., Graubner, S., Schulte, L.-P., Schwarz, W.H., Zverlov, V.V. **Optimizing the composition of a synthetic cellulosome complex for the hydrolysis of softwood pulp: Identification of the enzymatic core functions and biochemical complex characterization** (2018) *Biotechnology for Biofuels*, 11 (1), 220. DOI: 10.1186/s13068-018-1220-y

M - R

Mukherjee, K., Vilcinskas, A.

The entomopathogenic fungus *Metarhizium robertsii* communicates with the insect host *Galleria mellonella* during infection (2018) *Virulence*, 9 (1), 402–413. DOI: 10.1080/21505594.2017.1405190

Nichols, J., Fay, K., Bernhard, M.J., Bischof, I., Davis, J., Halder, M., Hu, J., Johanning, K., Laue, H., Nabb, D., Schlechtriem, C., Segner, H., Swintek, J., Weeks, J., Embry, M.

Reliability of in vitro methods used to measure intrinsic clearance of hydrophobic organic chemicals by fish: Results of an international ring trial (2018) *Toxicological Sciences*, 164 (2), 563–575. DOI: 10.1093/toxsci/kfy113

Pachernegg, S., Eilebrecht, S., Eilebrecht, E., Schöneborn, H., Neumann, S., Benecke, A.G., Hollmann, M.

The siRNA-mediated knockdown of GluN3A in 46C-derived neural stem cells affects mRNA expression levels of neural genes, including known iGluR interactors (2018) *PLoS ONE*, 13 (2), e0192242. DOI: 10.1371/journal.pone.0192242

Petry, F., Weidner, T., Czermak, P., Salzig, D.

Three-dimensional bioreactor technologies for the cocultivation of human mesenchymal stem/stromal cells and beta cells (2018) *Stem Cells International* 2018, 2547098. DOI: 10.1155/2018/2547098

Regnery, J., Friesen, A., Geduhn, A., Göckener, B., Kotthoff, M., Parthysius, P., Petersohn, E., Reifferscheid, G., Schmolz, E., Schulz, R.S., Schwarzbauer, J., Brinke, M.

Rating the risks of anticoagulant rodenticides in the aquatic environment: A review (2018) *Environmental Chemistry Letters*, Online first. DOI: 10.1007/s10311-018-0788-6

Rühl, M., Lange, K., Kües, U.

Laccase production and pellet morphology of *Coprinospora cinea* transformants in liquid shake flask cultures (2018) *Applied Microbiology and Biotechnology*, 102 (18), 7849–7863. DOI: 10.1007/s00253-018-9227-7

S - U

Schetelig, M.F., Yan, Y., Zhao, Y., Handler, A.M.

Genomic targeting by recombinase-mediated cassette exchange in the spotted wing drosophila, *Drosophila suzukii* (2018) *Insect Molecular Biology*, 1-9. Online First. DOI: 10.1111/imb.12537

Schlechtriem, C., Kampe, S., Bruckert, H.-J., Bischof, I., Ebersbach, I., Kosfeld, V., Kotthoff, M., Schäfers, C., L'Haridon, J.

Bioconcentration studies with the freshwater amphipod *Hyalella azteca*: Are the results predictive of bioconcentration in fish? (2018) *Environmental Science and Pollution Research International*, Online first. DOI: 10.1007/s11356-018-3677-4

Schlich, K., Hoppe, M., Kraas, M., Schubert, J., Chanana, M., Hund-Rinke, K.

Long-term effects of three different silver sulfide nanomaterials, silver nitrate and bulk silver sulfide on soil microorganisms and plants (2018) *Environmental Pollution*, 242, 1850-1859. DOI: 10.1016/j.envpol.2018.07.082

Shukla, S.P., Plata, C., Reichelt, M., Steiger, S., Heckel, D.G., Kaltenpoth, M., Vilcinskas, A., Vogel, H.

Microbiome-assisted carrion preservation aids larval development in a burying beetle (2018a) *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115 (44), 11274–11279. DOI: 10.1073/pnas.1812808115

Shukla, S.P., Vogel, H., Heckel, D.G., Vilcinskas, A., Kaltenpoth, M.

Burying beetles regulate the microbiome of carcasses and use it to transmit a core microbiota to their offspring (2018b) *Molecular Ecology*, 27 (8), 1980–1991. DOI: 10.1111/mec.14269

Skaljic, M., Kirfel, P., Grotmann, J., Vilcinskas, A.

Fitness costs of infection with *Serratia symbiotica* are associated with greater susceptibility to insecticides in the pea aphid *Acyrtosiphon pisum* (2018) *Pest Management Science*, 74 (8), 1829-1836. DOI: 10.1002/ps.4881

V - Z

Vogel, H., Müller, A., Heckel, D.G., Gutzeit, H., Vilcinskas, A.

Nutritional immunology: Diversification and diet-dependent expression of antimicrobial peptides in the black soldier fly *Hermetia illucens* (2018) *Developmental and Comparative Immunology*, 78, 141-148. DOI: 10.1016/j.dci.2017.09.008

Zitzmann, J., Schreiber, C., Eichmann, J., Bilz, R.O., Salzig, D., Weidner, T., Czermak, P.

Single-cell cloning enables the selection of more productive *Drosophila melanogaster* S2 cells for recombinant protein expression (2018) *Biotechnology Reports*, 19, e00272. DOI: 10.1016/j.btre.2018.e00272

Zitzmann, J., Weidner, T., Eichner, G., Salzig, D., Czermak, P.

Dielectric spectroscopy and optical density measurement for the online monitoring and control of recombinant protein production in stably transformed *Drosophila melanogaster* S2 cells (2018) *Sensors*, 18 (3), 900. DOI: 10.3390/s18030900

Translationale Medizin

A - C

Al-Hujaily, E.M., Khatlani, T., Alehaideb, Z., Ali, R., Almuzaini, B., Alirfaei, B.M., Iqbal, J., Islam, I., Malik, S., Marwani, B.A., Massadeh, S., Nehdi, A., Alsomaie, B., Debasi, B., Bushnak, I., Noibi, S., Hussain, S., Wajid, W.A., Armand, J.P., Gul, S., Oyarzabal, J., Rais, R., Bountra, C., Alaskar, A., Knavy, B.A., Boudjelal, M.

Therapeutics discovery: from bench to first in-human trials (2018) *Biomedical Reports*, 8, 275-282. DOI: 10.3892/br.2018.1052

Alten, R., Burkhardt, H., Feist, E., Krüger, K., Rech, J., Rubbert-Roth, A., Voll, R.E., Elbez, Y., Rauch, C.

Abatacept used in combination with non-methotrexate disease-modifying antirheumatic drugs: A descriptive analysis of data from interventional trials and the real-world setting (2018) *Arthritis Research and Therapy*, 20 (1), 1. DOI: 10.1186/s13075-017-1488-5

Ashtikar, M., Wacker, M.G.

Nanopharmaceuticals for wound healing – Lost in translation? (2018) *Advanced Drug Delivery Reviews*, 129, 194-218. DOI: 10.1016/j.addr.2018.03.005

Aygören-Pürsün, E., Bygum, A., Grivcheva-Panovska, V., Magerl, M., Graff, J., Steiner, U.C., Fain, O., Huissoon, A., Kinaciyan, T., Farkas, H., Leonart, R., Longhurst, H.J., Rae, W., Triggiani, M., Aberer, W., Cancian, M., Zanichelli, A., Smith, W.B., Baeza, M.L., Du-Thanh, A., Gompels, M., Gonzalez-Quevedo, T., Greve, J., Guilarte, M., Katelaris, C., Dobo, S., Cornpropst, M., Clemons, D., Fang, L., Collis, P., Sheridan, W., Maurer, M., Cicardi, M.

Oral plasma kallikrein inhibitor for prophylaxis in hereditary angioedema (2018) *New England Journal of Medicine*, 379 (4), 352-362. DOI: 10.1056/NEJMoa1716995

Behrens, F., Koehm, M., Schwaneck, E.C., Schmalzing, M., Gnann, H., Greger, G., Tony, H.-P., Burkhardt, H.

Minimal disease activity is a stable measure of therapeutic response in psoriatic arthritis patients receiving treatment with adalimumab (2018) *Rheumatology (Oxford, England)*, 57 (11), 1938-1946. DOI: 10.1093/rheumatology/key203

Behrens, F., Meier, L., Prinz, J.C., Jobst, J., Lippe, R., Löschmann, P.-A., Lorenz, H.-M.

Simultaneous response in several domains in patients with psoriatic disease treated with etanercept as monotherapy or in combination with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (2018) *Journal of Rheumatology*, 45 (6), 802-810. DOI: 10.3899/jrheum.170932

Blum, L., Schiffmann, S., Parnham, M.J.

Immunomodulation by antibiotics (2018) *Fighting Antimicrobial Resistance (IAPC Book)*. DOI: 10.5599/obp.15.11

Blum, L., Tafferner, N., Spring, I., Kurz, J., deBruin, N., Geißlinger, G., Parnham, M.J., Schiffmann, S.

Dietary phytol reduces clinical symptoms in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) at least partially by modulating NOX2 expression (2018) *Journal of Molecular Medicine*, 96 (10), 1131-1144. DOI: 10.1007/s00109-018-1689-7

Böhm, B.B., Fehrl, Y., Janczi, T., Schneider, N., Burkhardt, H.

Cell adhesion-induced transient interaction of ADAM15 with poly(A) binding protein at the cell membrane colocalizes with mRNA translation (2018) *PLoS ONE*, 13 (9), e203847. DOI: 10.1371/journal.pone.0203847

Bosma, R., Witt, G., Vaas, L.A.I., Josimovic, I., Gribbon, P., Vischer, H.F., Gul, S., Leurs, R.

The Target Residence Time of Antihistamines Determines Their Antagonism of the G Protein-Coupled Histamine H1 Receptor (2017) *Front Pharmacol*, 8:667. DOI: 10.3389/fphar.2017.00667

Brachtendorf, S., Wanger, R.A., Birod, K., Thomas, D., Trautmann, S., Wegner, M.-S., Fuhrmann, D.C., Brüne, B., Geißlinger, G., Grösch, S.

Chemosenitivity of human colon cancer cells is influenced by a p53-dependent enhancement of ceramide synthase 5 and induction of autophagy (2018) *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1863 (10), 1214-1227. DOI: 10.1016/j.bbalip.2018.07.011

Brand, S., Roy, S., Schröder, P., Rathmer, B., Roos, J., Kapoor, S., Patil, S., Pommerenke, C., Maier, T., Janning, P., Eberth, S., Steinhilber, D., Schade, D., Schneider, G., Kumar, K., Ziegler, S., Waldmann, H.

Combined proteomic and in silico target identification reveal a role for 5-Lipoxygenase in developmental signaling pathways (2018) *Cell Chemical Biology*, 25 (9), 1095-1106.e23. DOI: 10.1016/j.chembiol.2018.05.016

Brandt, S.C., Ellinger, B., van Nguyen, T., Thi, Q.D., van Nguyen, G., Baschien, C., Yurkov, A., Hahnke, R.L., Schäfer, W., Gand, M.

A unique fungal strain collection from Vietnam characterized for high performance degraders of biocological important biopolymers and lipids (2018) *PLoS ONE*, 13 (8). DOI: 10.1371/journal.pone.0202695

Büttner, D., Kramer, J.S., Klingler, F.-M., Wittmann, S.K., Hartmann, M.R., Kurz, C.G., Kohnhäuser, D., Weizel, L., Brüggerhoff, A., Frank, D., Steinhilber, D., Wichelhaus, T.A., Pogorelov, D., Proschak, E.

Challenges in the Development of a Thiol-Based Broad-Spectrum Inhibitor for Metallo-β-Lactamases (2018) *ACS Infectious Diseases*, 4 (3), pp. 360-372. DOI: 10.1021/acinfecdis.7b00129

Burk, O., Kuzikov, M., Kronenberger, T., Jeske, J., Keminer, O., Thasler, W.E., Schwab, M., Wrenger, C., Windshügel, B.
Identification of approved drugs as potent inhibitors of pregnane X receptor activation with differential receptor interaction profiles (2018) Archives of Toxicology, 92 (4), 1435-1451. DOI: 10.1007/s00204-018-2165-4

D – F

Dauth, S., Köhm, M., Rossmann, T., Herrmann, E., Lehn, A., Burkhardt, H., Behrens, F.
Stellenwert der Kombination von Biologika mit Methotrexat in der Behandlung der Psoriasisarthritis - Fragen bleiben offen (2018) Zeitschrift für Rheumatologie. DOI: 10.1007/s00393-018-0533-3

de Bruin, N., Ferreirós, N., Schmidt, M., Hofmann, M., Angioni, C., Geißlinger, G., Parnham, M.J.
Mutual inversion of flurbiprofen enantiomers in various rat and mouse strains (2018) Chirality, 30 (5), 632-641. DOI: 10.1002/chir.22826

de Witte, W.E.A., Versfelt, J.W., Kuzikov, M., Rolland, S., Georgi, V., Gribbon, P., Gul, S., Huntjens, D., van der Graaf, P.H., Danhof, M., Fernández-Montalván, A., Witt, G., de Lange, E.C.M.
In vitro and in silico analysis of the effects of D2 receptor antagonist target binding kinetics on the cellular response to fluctuating dopamine concentrations (2018) Br J Pharmacol, 175 (21), 4121-4136. DOI: 10.1111/bph.14456

Eresch, J., Stumpf, M., Koch, A., Vutukuri, R., Ferreirós, N., Schreiber, Y., Schröder, K., Devraj, K., Popp, R., Hattenbach, L.-O., Pfeilschifter, J., Pfeilschifter, W.
Sphingosine kinase 2 modulates retinal neovascularization in the mouse model of oxygen-induced retinopathy (2018) Investigative Ophthalmology and Visual Science, 59 (2), 653-661. DOI: 10.1167/iov.17-22544

Fiehn, C., Holle, J., Iking-Konert, C., Leipe, J., Weseloh, C., Frerix, M., Alten, R., Behrens, F., Baerwald, C., Braun, J., Burkhardt, H., Burmester, G., Detert, J., Gaubitz, M., Gause, A., Gromnica-Ihle, E., Kellner, H., Krause, A., Kuipers, J., Lorenz, H.-M., Müller-Ladner, U., Nothacker, M., Nüsslein, H., Rubbert-Roth, A., Schneider, M., Schulze-Koops, H., Seitz, S., Sitter, H., Specker, C., Tony, H.-P., Wassenberg, S., Wollenhaupt, J., Krüger, K.
S2e guideline: treatment of rheumatoid arthritis with disease-modifying drugs (2018) Zeitschrift für Rheumatologie, 77, 35-53. DOI: 10.1007/s00393-018-0481-y

G - I

Genovese, M.C., Combe, B., Kremer, J.M., Tsai, T.-F., Behrens, F., Adams, D.H., Lee, C., Kerr, L., Nash, P.
Safety and efficacy of ixekizumab in patients with PsA and previous inadequate response to TNF inhibitors: week 52 results from SPIRIT-P2 (2018) Rheumatology (Oxford, England), 57 (11), 2001-2011. DOI: 10.1093/rheumatology/key182

Giller, K., Drews, B., Berard, J., Kienberger, H., Schmicke, M., Frank, J., Spanier, B., Daniel, H., Geißlinger, G., Ulbrich, S.E.
Bovine embryo elongation is altered due to maternal fatty acid supplementation. (2018) Biology of Reproduction, 99 (3), 600-610. DOI: 10.1093/biolre/iy084

Gossec, L., McGonagle, D., Korotaeva, T., Lubrano, E., De Miguel, E., Østergaard, M., Behrens, F.
Minimal disease activity as a treatment target in psoriatic arthritis: A review of the literature (2018) Journal of Rheumatology, 45 (1), 6-13. DOI: 10.3899/jrheum.170449

Häupl, T., Skapenko, A., Hoppe, B., Skriner, K., Burkhardt, H., Poddubnyy, D., Ohrndorf, S., Sewerin, P., Mansmann, U., Stuhlmüller, B., Schulze-Koops, H., Burmester, G.R.
Biomarkers and imaging for diagnosis and stratification of rheumatoid arthritis and spondylarthritis in the BMBF consortium ArthroMark (2018) Zeitschrift für Rheumatologie, 77, 16-23. DOI: 10.1007/s00393-018-0458-x

Hausen, J., Otte, J.C., Legradi, J., Yang, L., Strähle, U., Fenske, M., Hecker, M., Tang, S., Hammers-Wirtz, M., Hollert, H., Keiter, S.H., Ottermanns, R.
Fishing for contaminants: identification of three mechanism specific transcriptome signatures using *Danio rerio* embryos (2018) Environmental Science and Pollution Research, 25 (5), 4023-4036. DOI: 10.1007/s11356-017-8977-6

Heitel, P., Gellrich, L., Heering, J., Goebel, T., Kahnt, A., Proschak, E., Schubert-Zsilavec, M., Merk, D.
Urate transporter inhibitor lesinurad is a selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulator (sPPAR γ M) in vitro (2018) Scientific Reports, 8 (1), 13554. DOI: 10.1038/s41598-018-31833-4

Hering, Y., Berthier, A., Duez, H., Lefebvre, P., Deprez, B., Gribbon, P., Wolf, M., Reinshagen, J., Halley, F., Hannemann, J., Böger, R., Staels, B., Gul, S.
Development and implementation of a cell-based assay to discover agonists of the nuclear receptor REV-ERB α (2018) Journal of Biological Methods, 5 (3), e94. DOI: 10.1038/s41598-018-31833-4

Hitzel, J., Lee, E., Zhang, Y., Bibli, S.I., Li, X., Zukunft, S., Pflüger, B., Hu, J., Schürmann, C., Vasconez, A.E., Oo, J.A., Kratzer, A., Kumar, S., Rezende, F., Josipovic, I., Thomas, D., Giral, H., Schreiber, Y., Geißlinger, G., Fork, C., Yang, X., Sigala, F., Romanoski, C.E., Kroll, J., Jo, H., Landmesser, U., Lusic, A.J., Namgaladze, D., Fleming, I., Leisegang, M.S., Zhu, J., Brandes, R.P.
Oxidized phospholipids regulate amino acid metabolism through MTHFD2 to facilitate nucleotide release in endothelial cells (2018) Nature Communications, 9 (1), 2292. DOI: 10.1038/s41467-018-04602-0

Hofmann, M.C.J., Schmidt, M., Arne, O., Geißlinger, G., Parnham, M.J., de Bruin, N.M.W.J.
Non-invasive bioluminescence imaging as a standardized assessment measure in mouse models of dermal inflammation (2018) Journal of Dermatological Science, 91 (2), 153-163. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2018.04.013

J – L

Jung, F., Nothnagel, L., Gao, F., Thurn, M., Vogel, V., Wacker, M.G.
A comparison of two biorelevant in vitro drug release methods for nanotherapeutics based on advanced physiologically-based pharmacokinetic modelling (2018) European Journal of Pharmacology, 127, 462-470. DOI: 10.1016/j.ejpb.2018.03.010

Kern, K., Schäfer, S.M.G., Cohnen, J., Pierre, S., Osthues, T., Tarighi, N., Hohmann, S., Ferreiros, N., Brüne, B., Weigert, A., Geißlinger, G., Sisignano, M., Scholich, K.
The G2A receptor controls polarization of macrophage by determining their localization within the inflamed tissue (2018) Frontiers in Immunology, 9, 2261. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02261

Kirchner, J., Brüne, B., Namgaladze, D.
AICAR inhibits NF κ B DNA binding independently of AMPK to attenuate LPS-triggered inflammatory responses in human macrophages (2018) Scientific Reports, 8 (1), 7801. DOI: 10.1038/s41598-018-26102-3

Knecht, K.M., Buzovetsky, O., Schneider, C., Thomas, D., Srikanth, V., Kaderali, L., Tofoleanu, F., Reiss, K., Ferreirós, N., Geißlinger, G., Batista, V.S., Ji, X., Cinatl, J. Jr., Keppler, O.T., Xiong, Y.
The structural basis for cancer drug interactions with the catalytic and allosteric sites of SAMHD1 (2018) Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 115 (43), E10022-E10031. DOI: 10.1073/pnas.1805593115

Kraft, C., Boya, P., Codogno, P., Elazar, Z., Eskelinen, E.-L., Farrés, J., Kirkin, V., Jungbluth, H., Martinez, A., Pless, O., Primard, C., Proikas-Cezanne, T., Simonsen, A., Reggiori, F.

Driving next-generation autophagy researchers towards translation (DRIVE), an international PhD training program on autophagy (2018) Autophagy, 13, 1-5. Online first. DOI: 10.1080/15548627.2018.1515532

Kramer, J., Désor, V., Brunst, S., Wittmann, S.K., Lausen, J., Heering, J., Proschak, A., Proschak, E.
A coupled fluorescence-based assay for the detection of protein arginine N-methyltransferase 6 (PRMT6) enzymatic activity (2018) Analytical Biochemistry, 547, 7-13. DOI: 10.1016/j.ab.2018.01.023

Kringel, D., Geißlinger, G., Resch, E., Oertel, B.G., Thrun, M.C., Heineemann, S., Lötsch, J.
Machine-learned analysis of the association of next-generation sequencing-based human TRPV1 and TRPA1 genotypes with the sensitivity to heat stimuli and topically applied capsaicin (2018) Pain, 159 (7), 1366-1381. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001222

Kringel, D., Kaunisto, M.A., Lippmann, C., Kalso, E., Lötsch, J.
Development of an AmpliSeqTMPanel for next-generation sequencing of a set of genetic predictors of persisting pain (2018) Frontiers in Pharmacology, 9, 1008. DOI: 10.3389/fphar.2018.01008

Kringel, D., Lippmann, C., Parnham, M.J., Kalso, E., Ultsch, A., Lötsch, J.
A machine-learned analysis of human gene polymorphisms modulating persisting pain points to major roles of neuroimmune processes (2018) European Journal of Pain, 22 (10), 1735-1756. DOI: 10.1002/ejp.1270

Kronenberger, T., Windshügel, B., Wrenger, C., Honorio, K.M., Malta-rollo, V.G.
On the relationship of anthranilic derivatives structure and the FXR (Farnesoid X receptor) agonist activity (2018) Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, 36 (16), 4378-4391. DOI: 10.1080/07391102.2017.1417161

Kühn, B., Brat, C., Fettel, J., Hellmuth, N., Maucher, I.V., Bulut, U., Hock, K.J., Grimmer, J., Manolikakes, G., Rühl, M., Kühn, A., Zacharowski, K., Matrone, C., Urbschat, A., Roos, J., Steinhilber, D., Maier, T.J.
Anti-inflammatory nitro-fatty acids suppress tumor growth by triggering mitochondrial dysfunction and activation of the intrinsic apoptotic pathway in colorectal cancer cells (2018) Biochemical Pharmacology, 155, 48-60. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.06.014

Kurz, J., Brunkhorst, R., Foerch, C., Blum, L., Henke, M., Gabriel, L., Ulshöfer, T., Ferreirós, N., Parnham, M.J., Geißlinger, G., Schiffmann, S.
The relevance of ceramides and their synthesizing enzymes for multiple sclerosis (2018) Clinical Science, 132 (17), 1963-1976. DOI: 10.1042/CS20180506

Linciano, P., Moraes, C.B., Alcantara, L.M., Franco, C.H., Pascoalino, B., Freitas-Junior, L.H., Macedo, S., Santarem, N., Cordeiro-da-Silva, A., Gul, S., Witt, G., Kuzikov, M., Ellinger, B., Ferrari, S., Luciani, R., Quotadamo, A., Costantino, L., Costi, M.P.

Aryl thiosemicarbazones for the treatment of trypanosomatid infections (2018) *European Journal of Medicinal Chemistry*, 146, 423-434. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.01.043

Lippmann, C., Kringel, D., Ultsch, A., Lötsch, J.

Computational functional genomics-based approaches in analgesic drug discovery and repurposing (2018) *Pharmacogenomics*, 19 (9), 783-797. DOI: 10.2217/pgs-2018-0036

Lötsch, J., Geißlinger, G., Heinemann, S., Lerch, F., Oertel, B.G., Ultsch, A.

Quantitative sensory testing response patterns to capsaicin- and ultraviolet-B-induced local skin hypersensitization in healthy subjects: A machine-learned analysis (2018) *Pain*, 159 (1), 11-24. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001008

Lötsch, J., Kringel, D.

Use of Computational Functional Genomics in Drug Discovery and Repurposing for Analgesic Indications (2018) *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 103 (6), 975-978. DOI: 10.1002/cpt.960

Lötsch, J., Lerch, F., Djaldetti, R., Tegeder, I., Ultsch, A.

Identification of disease-distinct complex biomarker patterns by means of unsupervised machine-learning using an interactive R toolbox (Umatrix) (2018) *BMC Big Data Analytics*, 3. DOI: 10.1186/s41044-018-0032-1

Lötsch, J., Schiffmann, S., Schmitz, K., Brunkhorst, R., Lerch, F., Ferreiros, N., Wicker, S., Tegeder, I., Geißlinger, G., Ultsch, A.

Machine-learning based lipid mediator serum concentration patterns allow identification of multiple sclerosis patients with high accuracy (2018) *Scientific Reports*, 8 (1), 14884. DOI: 10.1038/s41598-018-33077-8

Lötsch, J., Sipilä, R., Dimova, V., Kalso, E.

Machine-learned selection of psychological questionnaire items relevant to the development of persistent pain after breast cancer surgery (2018) *British Journal of Anaesthesia*, 121 (5), 1123-1132. DOI: 10.1016/j.bja.2018.06.007

Lötsch, J., Sipilä, R., Tasmuth, T., Kringel, D., Estlander, A.-M., Meretoja, T., Kalso, E., Ultsch, A.

Machine-learning-derived classifier predicts absence of persistent pain after breast cancer surgery with high accuracy (2018) *Breast Cancer Research and Treatment*, 171 (2), 399-411. DOI: 10.1007/s10549-018-4841-8

Lötsch, J., Ultsch, A.

Machine learning in pain research (2018) *Pain*, 159 (4), 623-630. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001118

Lötsch, J., Weyer-Menkhoff, I., Tegeder, I.

Current evidence of cannabinoid-based analgesia obtained in preclinical and human experimental settings (2018) *European Journal of Pain*, 22 (3), 471-484. DOI: 10.1002/ejp.1148

Lukin, A., Kramer, J., Hartmann, M., Weizel, L., Hernandez-Olmos, V., Falahati, K., Burghardt, I., Kalinchenkova, N., Bagnyukova, D., Zhurilo, N., Rautio, J., Forsberg, M., Ihalainen, J., Auriola, S., Leppänen, J., Konstantinov, I., Pogoryelov, D., Proschak, E., Dar'ın, D., Krasavin, M.

Discovery of polar spirocyclic orally bioavailable urea inhibitors of soluble epoxide hydrolase (2018) *Bioorganic Chemistry*, 80, 655-667. DOI: 10.1016/j.bioorg.2018.07.014

M – O

Maltarollo, V.G., Kronenberger, T., Windshügel, B., Wrenger, C., Trossini, G.H.G., Honorio, K.M.

Advances and Challenges in Drug Design of PPAR δ Ligands (2018) *Curr Drug Targets*, 19 (2), 144-154. DOI: 10.2174/1389450118666170414113159

Mertens, C., Mora, J., Ören, B., Grein, S., Winslow, S., Scholich, K., Weigert, A., Malmström, P., Forsare, C., Fernö, M., Schmid, T., Brüne, B., Jung, M.

Macrophage-derived lipocalin-2 transports iron in the tumor microenvironment (2018) *Oncotarget*, 7 (3), e1408751. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1408751

Moreno-Cinos, C., Sasseti, E., Salado, I.G., Witt, G., Benramdane, S., Reinhardt, L., Durante Cruz, C., Joossens, J., Van der Veken, P., Brotz-Oesterheld, H., Tammela, P., Winterhalter, M., Gribbon, P., Windshügel, B., Augustyns, K.

α -Amino diphenyl phosphonates as novel inhibitors of *Escherichia coli* ClpP protease (2018) *Journal of Medicinal Chemistry*, American Chemical Society. Online first. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01466

Nash, P., Behrens, F., Orbai, A.-M., Rathmann, S.S., Adams, D.H., Benichou, O., Deodhar, A.

Ixekizumab is efficacious when used alone or when added to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs) in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor inhibitors (2018) *RMD Open*, 4 (2), e000692. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000692

Nothnagel, L., Wacker, M.G.

How to measure release from nanosized carriers? (2018) *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 120, 199-211. DOI: 10.1016/j.ejps.2018.05.004



P – R

Patas, K., Willing, A., Demiralay, C., Engler, J.B., Lupu, A., Ramien, C., Schäfer, T., Gach, C., Stumm, L., Chan, K., Vignali, M., Arck, P.C., Friese, M.A., Pless, O., Wiedemann, K., Agorastos, A., Gold, S.M.

T cell phenotype and T cell receptor repertoire in patients with major depressive disorder (2018) *Frontiers in Immunology*, 9 (291). DOI: 10.3389/fimmu.2018.00291

Piña, M., Colas, P., Cancio, I., Audic, A., Bossier, L., Canario, A., Gribbon, P., Johnston, I.A., Kervella, A.E., Kooistra, W.H.C.F., Merciecca, M., Magoulas, A., Nardello, I., Smith, D., Pade, N., Robinson, D., Schoen, A., Schultz, F., Kloareg, B.

The European Marine Biological Research Infrastructure Cluster: An Alliance of European Research Infrastructures to Promote the Blue Bioeconomy (2018) *Grand Challenges in Marine Biotechnology*, Springer, 405-421. DOI: 10.1007/978-3-319-69075-9_10

Pleli, T., Mondorf, A., Ferreiros, N., Thomas, D., Dvorak, K., Biondi, R.M., Heringdorf, D.M.Z., Zeuzem, S., Geißlinger, G., Zimmermann, H., Waidmann, O., Piiper, A.

Activation of adenylyl cyclase causes stimulation of adenosine receptors (2018) *Cellular Physiology and Biochemistry*, 45 (6), 2516-2528. DOI: 10.1159/000488270

Proft, F., Schulze-Koops, H., Grunke, M., Schrezenmeier, E., Halleck, F., Henes, J., Unger, L., Schmidt, E., Fiehn, C., Jacobi, A., Iking-Konert, C., Kneitz, C., Schmidt, R.E., Bannert, B., Voll, R.E., Fischer-Betz, R., Köster, I., Tony, H.P., Holle, J., Aringer, M., Erler, A., Behrens, F., Burmester, G.R., Dörner, T.

Safety and efficacy of off-label use of biologic therapies in patients with inflammatory rheumatic diseases refractory to standard of care therapy: Data from a nationwide German registry (GRAID2) (2018) *Zeitschrift für Rheumatologie*, 77 (1), 28-39. DOI: 10.1007/s00393-017-0330-4

Ringleb, J., Strack, E., Angioni, C., Geißlinger, G., Steinhilber, D., Weigert, A., Brüne, B.

Apoptotic cancer cells suppress 5-lipoxygenase in tumor-associated macrophages (2018) *Journal of Immunology*, 200 (2), 857-868. DOI: 10.4049/jimmunol.1700609

Roos, J., Peters, M., Maucher, I.V., Kühn, B., Fettel, J., Hellmuth, N., Brat, C., Sommer, B., Urbschat, A., Piesche, M., Vogel, A., Proschak, E., Blöcher, R., Buscató, E., Häfner, A.-K., Matrone, C., Werz, O., Heidler, J., Wittig, I., Angioni, C., Geißlinger, G., Parnham, M.J., Zacharowski, K., Steinhilber, D., Maier, T.J.

Drug-mediated intracellular donation of nitric oxide potently inhibits 5-lipoxygenase: A possible key to future antileukotriene therapy (2018) *Antioxidants and Redox Signaling*, 28 (14), 1265-1285. DOI: 10.1089/ars.2017.7155

S – U

Sala, A., Proschak, E., Steinhilber, D., Rovati, G.E.

Two-pronged approach to anti-inflammatory therapy through the modulation of the arachidonic acid cascade (2018) *Biochemical Pharmacology*, 158, 161-173. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.10.007

Schierle, S., Flauaus, C., Heitel, P., Willems, S., Schmidt, J., Kaiser, A., Weizel, L., Goebel, T., Kahnt, A.S., Geißlinger, G., Steinhilber, D., Wurgle, M., Rovati, G.E., Schmidtko, A., Proschak, E., Merk, D.

Boosting anti-inflammatory potency of zafirlukast by designed polypharmacology (2018) *Journal of Medicinal Chemistry*, 61 (13), 5758-5764. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b00458

Sehnert, B., Burkhardt, H., Finzel, S., Dübel, S., Voll, R.E.

The sneaking ligand approach for cell type-specific modulation of intracellular signalling pathways (2018) *Clinical Immunology*, 186, 14-20. DOI: 10.1016/j.clim.2017.08.018

Sekar, D., Govene, L., Del Río, M.-L., Sirait-Fischer, E., Fink, A.F., Brüne, B., Rodriguez-Barbosa, J.I., Weigert, A.

Downregulation of BTLA on NKT cells promotes tumor immune control in a mouse model of mammary carcinoma (2018) International Journal of Molecular Sciences, 19 (3), 752. DOI: 10.3390/ijms19030752

Shiratori, H., Feinweber, C., Luckhardt, S., Wallner, N., Geißlinger, G., Weigert, A., Parnham, M.J.

An in vitro test system for compounds that modulate human inflammatory macrophage polarization (2018) European Journal of Pharmacology, 833, 328-338. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.06.017

Snodgrass, R.G., Zezina, E., Namgaladze, D., Gupta, S., Angioni, C., Geißlinger, G., Lütjohann, D., Brüne, B.

A novel function for 15-Lipoxygenases in cholesterol homeostasis and CCL17 production in human macrophages. (2018) Front Immunol 9 (9), 1-16. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01906

Sonnack, L., Klawonn, T., Kriehuber, R., Hollert, H., Schäfers, C., Fenske, M.

Comparative analysis of the transcriptome responses of zebrafish embryos after exposure to low concentrations of cadmium, cobalt and copper (2018) Comparative Biochemistry and Physiology - Part D: Genomics and Proteomics, 25, 99-108. DOI: 10.1016/j.cbd.2017.12.001

Spry, C., Sewell, A.L., Hering, Y., Villa, M.V.J., Weber, J., Hobson, S.J., Harnor, S.J., Gul, S., Marquez, R., Saliba, K.J.

Structure-activity analysis of CJ-15,801 analogues that interact with Plasmodium falciparum pantothenate kinase and inhibit parasite proliferation (2018) European Journal of Medicinal Chemistry, 143, 1139-1147. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.08.050

Stoessel, D., Stellmann, J.-P., Willing, A., Behrens, B., Rosenkranz, S.C., Hodecker, S.C., Stürner, K.H., Reinhardt, S., Fleischer, S., Deuschle, C., Maetzler, W., Berg, D., Heesen, C., Walther, D., Schauer, N., Friese, M.A., Pless, O.

Metabolomic profiles for primary progressive multiple sclerosis stratification and disease course monitoring (2018) Frontiers in Human Neuroscience, 12, 226. DOI: 10.3389/fnhum.2018.00226

Stürner, K.H., Stellmann, J.-P., Dörr, J., Paul, F., Friede, T., Schammler, S., Reinhardt, S., Gellissen, S., Weissflog, G., Faizy, T.D., Werz, O., Fleischer, S., Vaas, L.A.I., Herrmann, F., Pless, O., Martin, R., Heesen, C.

A standardised frankincense extract reduces disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis (the SABA phase IIa trial) (2018) Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 89 (4), 330-338. DOI: 10.1136/jnnp-2017-317101

Tandon, R., Brändl, B., Baryshnikova, N., Landshammer, A., Steenpaß, L., Keminer, O., Pless, O., Müller, F.-J.

Generation of two human isogenic iPSC lines from fetal dermal

fibroblasts (2018) Stem Cell Research, 33, 120-124. DOI: 10.1016/j.scr.2018.10.004

Thalman, C., Horta, G., Qiao, L., Endle, H., Tegeder, I., Cheng, H., Laube, G., Sigurdsson, T., Hauser, M.J., Tenzer, S., Distler, U., Aoki, J., Morris, A.J., Geißlinger, G., Röper, J., Kirischuk, S., Luhmann, H.J., Radyushkin, K., Nitsch, R., Vogt, J.

Synaptic phospholipids as a new target for cortical hyperexcitability and E/I balance in psychiatric disorders (2018) Molecular Psychiatry, 23 (8), 1699-1710. DOI: 10.1038/s41380-018-0053-1

Thalman, C., Horta, G., Qiao, L., Endle, H., Tegeder, I., Cheng, H., Laube, G., Sigurdsson, T., Hauser, M.J., Tenzer, S., Distler, U., Aoki, J., Morris, A.J., Geißlinger, G., Röper, J., Kirischuk, S., Luhmann, H.J., Radyushkin, K., Nitsch, R., Vogt, J.

Astrocytic ATX fuels synaptic phospholipid signaling involved in psychiatric disorders (2018) Molecular Psychiatry, 23 (8), 1685-1686. DOI: 10.1038/s41380-018-0238-7

Toewe, A., Balas, L., Durand, T., Geißlinger, G., Ferreirós, N.

Simultaneous determination of PUFA-derived pro-resolving metabolites and pathway markers using chiral chromatography and tandem mass spectrometry (2018) Analytica Chimica Acta, 1031, 185-194. DOI: 10.1016/j.aca.2018.05.020

Treutlein, E.-M., Kern, K., Weigert, A., Tarighi, N., Schuh, C.-D., Nüsing, R.M., Schreiber, Y., Ferreirós, N., Brüne, B., Geißlinger, G., Pierre, S., Scholich, K.

The prostaglandin E2 receptor EP3 controls CC-chemokine ligand 2-mediated neuropathic pain induced by mechanical nerve damage (2018) Journal of Biological Chemistry, 293 (25), 9685-9695. DOI: 10.1074/jbc.RA118.002492

Trilhaase, A., Haferkamp, U., Rangnau, A., Märtens, M., Schmidt, B., Trilck, M., Seibler, P., Aherrahrou, R., Erdmann, J., Aherrahrou, Z.

Differentiation of human iPSCs into VSMCs and generation of VSMC-derived calcifying vascular cells (2018) Stem Cell Research, 31, 62-70. DOI: 10.1016/j.scr.2018.07.008

Tunaru, S., Bonnavion, R., Brandenburger, I., Preussner, J., Thomas, D., Scholich, K., Offermanns, S.

20-HETE promotes glucose-stimulated insulin secretion in an autocrine manner through FFAR1 (2018) Nature Communications, 9 (1), 177. DOI: 10.1038/s41467-017-02539-4

Uliassi, E., Piazzi, L., Belluti, F., Mazzanti, A., Kaiser, M., Brun, R., Moraes, C.B., Freitas-Junior, L.H., Gul, S., Kuzikov, M., Ellinger, B., Borsari, C., Costi, M.P., Bolognesi, M.L.

Development of a Focused Library of Triazole-Linked Privileged-Structure-Based Conjugates Leading to the Discovery of Novel Phenotypic Hits against Protozoan Parasitic Infections (2018) ChemMedChem, 13 (7), 678-683. DOI: 10.1002/cmdc.201700786

V – Z

Van Vollenhoven, R.F., Keystone, E.C., Strand, V., Pacheco-Tena, C., Vencovsky, J., Behrens, F., Racewicz, A., Zipp, D., Rharbaoui, F., Wolter, R., Knierim, L., Schmeidl, R., Zhou, X., Aigner, S., Dälken, B., Wartenberg-Demand, A.

Efficacy and safety of tregalizumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: Results of a phase IIb, randomised, placebo-controlled trial (2018) Annals of the Rheumatic Diseases, 77 (4), 495-499. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212478

Vögtle, F.-N., Brändl, B., Larson, A., Pendziwiat, M., Friederich, M.W., White, S.M., Basinger, A., Kücükköse, C., Muhle, H., Jähn, J.A., Keminer, O., Helbig, K.L., Delto, C.F., Myketin, L., Mossmann, D., Burger, N., Miyake, N., Burnett, A., van Baalen, A., Lovell, M.A., Matsumoto, N., Walsh, M., Yu, H.-C., Shinde, D.N., Stephani, U., Van Hove, J.L.K., Müller, F.-J., Helbig, I.

Mutations in PMPCB encoding the catalytic subunit of the mitochondrial presequence protease cause neurodegeneration in early childhood (2018) American Journal of Human Genetics, 102 (4), 557-573. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.02.014

Vollert, J., Magerl, W., Baron, R., Binder, A., Enax-Krumova, E.K., Geißlinger, G., Gierthmühlen, J., Henrich, F., Hullemann, P., Klein, T., Lotsch, J., Maier, C., Oertel, B., Schuh-Hofer, S., Tolle, T.R., Treede, R.-D.

Pathophysiological mechanisms of neuropathic pain: Comparison of sensory phenotypes in patients and human surrogate pain models (2018) Pain, 159 (6), 1090-1102. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001190

Wacker, M.G., Janas, C., Ferreira, F.S., Vieira, F.P.

Manufacturing and Safety Guidelines for Manufactured Functionalized Nanomaterials in Pharmaceuticals (2018) Biomedical Applications of Functionalized Nanomaterials: Concepts, Development and Clinical Translation, 623-651. DOI: 10.1016/B978-0-323-50878-0.00021-5

Wegner, M.-S., Gruber, L., Mattjus, P., Geißlinger, G., Grösch, S.

The UDP-glucose ceramide glycosyltransferase (UGCG) and the link to multidrug resistance protein 1 (MDR1) (2018) BMC Cancer, 18 (1), 153. DOI: 10.1186/s12885-018-4084-4

Wegner, M.-S., Schömel, N., Gruber, L., Örtel, S.B., Kjellberg, M.A., Mattjus, P., Kurz, J., Trautmann, S., Peng, B., Wegner, M., Kaulich, M., Ahrends, R., Geißlinger, G., Grösch, S.

UDP-glucose ceramide glucosyltransferase activates AKT, promoted proliferation, and doxorubicin resistance in breast cancer cells (2018) Cellular and Molecular Life Sciences, 75 (18), 3393-3410. DOI: 10.1007/s00018-018-2799-7

Weigert, A., von Knethen, A., Fuhrmann, D., Dehne, N., Brüne, B.

Redox-signals and macrophage biology (2018) Molecular Aspects of Medicine, 63, 70-87. DOI: 10.1016/j.mam.2018.01.003

Weyer-Menkhoff, I., Lötsch, J.

Human pharmacological approaches to TRP-ion-channel-based analgesic drug development (2018) Drug Discovery Today, 23 (12), 2003-2012. DOI: 10.1016/j.drudis.2018.06.020

Weyer-Menkhoff, I., Thrun, M.C., Lötsch, J.

Machine-learned analysis of quantitative sensory testing responses to noxious cold stimulation in healthy subjects (2018) European Journal of Pain, 22 (5), 862-874. DOI: 10.1002/ejp.1173

Winau, L., Hinojar Baydes, R., Braner, A., Drott, U., Burkhardt, H., Sangle, S., D'Cruz, D.P., Carr-White, G., Marber, M., Schnoes, K., Arendt, C., Klingel, K., Vogl, T.J., Zeiher, A.M., Nagel, E., Puntmann, V.O.

High-sensitive troponin is associated with subclinical imaging biosignature of inflammatory cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus (2018) Annals of the Rheumatic Diseases, 77 (11), 1590-1598. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213661

Windshügel, B.

Structural Insights into Ligand-Binding Pocket Formation in Nurr1 by Molecular Dynamics Simulations (2018) Journal of Biomolecular Structure and Dynamics. DOI: 10.1080/07391102.2018.1559099

Zezina, E., Snodgrass, R.G., Schreiber, Y., Zukunft, S., Schürmann, C., Heringdorf, D.M.Z., Geißlinger, G., Fleming, I., Brandes, R.P., Brüne, B., Namgaladze, D.

Mitochondrial fragmentation in human macrophages attenuates palmitate-induced inflammatory responses (2018) Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids, 1863 (4), 433-446. DOI: 10.1016/j.bbalip.2018.01.009

Zhong, J., Scholz, T., Yau, A.C.Y., Guerard, S., Hüffmeier, U., Burkhardt, H., Holmdahl, R.

Mannan-induced Nos2 in macrophages enhances IL-17-driven psoriatic arthritis by innate lymphocytes (2018) Science Advances, 4 (5), eaas9864. DOI: 10.1126/sciadv.aas9864

Zimmer, B., Angioni, C., Osthues, T., Toewe, A., Thomas, D., Pierre, S.C., Geißlinger, G., Scholich, K., Sisignano, M.

The oxidized linoleic acid metabolite 12,13-DiHOME mediates thermal hyperalgesia during inflammatory pain (2018) Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids, 1863 (7), 669-678. DOI: 10.1016/j.bbalip.2018.03.012



PATENTE



Patentanmeldungen

Baumann, Isabell; Jakobsson, Per-Johan; Saul, Meike Julia; Steinhilber, Dieter; Süß, Beatrix
MiRNA-574-5p as a biomarker for stratification of prostaglandin E-dependent tumors. PCT/EP2018/065318

Biel, Martin; Geißlinger, Gerd; Kallenborn-Gerhardt, Wiebke; Lu, Ruirui; Michalakis, Stylianos; Schmidtko, Achim
Means and methods for treating neuropathic pain. PCT/EP2018/065915

Brüne, Bernhard; Ernst, Andreas; Mora, Javier; Parnham, Michael John; Putyrski, Mateusz; Weigert, Andreas
Inhibitors of IL-38 for use in treating and/or preventing cancer in a subject. PCT/EP2018/061706

Buntru, Matthias; Fischer, Rainer; Schillberg, Stefan; Vogel, Simon
Development of a novel BY-2-cell-free-protein expression system that does not require an artificial energy regeneration system. PCT/US18/17602; US 15/893,346

Buntru, Matthias; Schillberg, Stefan; Vogel, Simon
Cell-free protein synthesis system. PCT/EP2018/051822; AR P180100164

Buntru, Matthias; Schillberg, Stefan; Vogel, Simon
Promoter construct for cell-free protein synthesis. PCT/EP2018/051831, AR P180100165

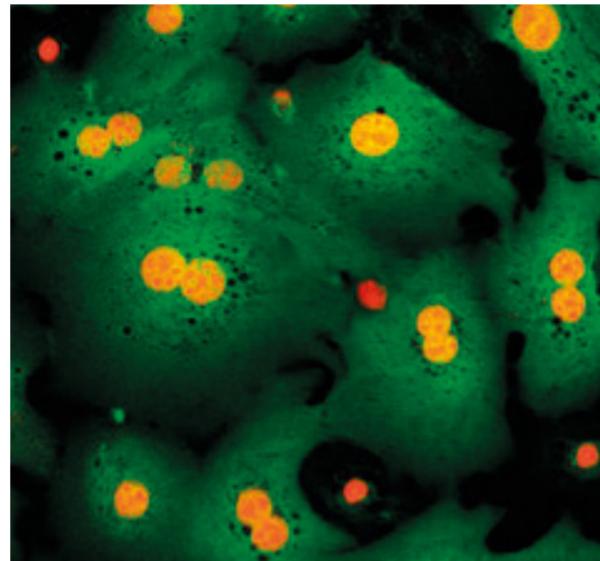
Buyel, Johannes Felix; Gengenbach, Benjamin
Method for automated transformation of a Plant Cell Pack. PCT/EP2018/064477

Buyel, Johannes Felix; Kastilan, Robin; Müschen, Catherine Rose
Means and methods for protein quantification. PCT/EP2018/071152

Friese, Manuel; Pleß, Ole; Schauer, Nicolas; Stoessel, Daniel
Novel biomarkers for diagnosis and progression of primary progressive multiple sclerosis (PPMS). US 15/911,945

Maculins, Timurs; Ernst, Andreas; Putyrski, Mateusz; Kuzikov, Maria; Parnham, Michael John
Method for detecting a modulator compound for chemical targeting of protein-protein interactions. EP 18191813.7

Rasche, Stefan; Schubert, Max; Beuel, Ann-Katrin; Spiegel, Holger
LEDitShake. DE 10 2018 110 329.8



Schiederig, Tim; Zaliani, Andrea; Gul, Sheraz; Chachulski, Laura; Claussen, Carsten
Method and devices for age determination. EP 18199156.3

Schillberg, Stefan; Vogel, Simon
Pflanzenanzuchtsystem basierend auf einem modularen, vertikal in Schleifen geführtem Förderband mit mechanisch angepasster Pflanzenabstandsanpassung. PCT/EP2018/064182

Schulze Gronover, Christian; Müller, Louis-Gerrit-Boje; van Deenen, Nicole; Bröker, Jan Niklas
Methods for increasing the yield of oxidosqualene, triterpenes and/or triterpenoids and host cells therefore. EP 18166374.1

Schulze Gronover, Christian; Unland, Kristina
A method to obtain low triterpene/triterpenoid-containing natural rubber latex. EP 18205121.9

Vilcinskas, Andreas; Knorr, Eileen; Fischer, Rainer; Gandra, Premchand; Geng, Chaoxian; Frey, Meghan; Young, Catherine; Narva, Kenneth E.; Balachandran, Abhilash
Pre-mRNA processing factor 19 (PRP19) nucleic acid molecules to control insect pests. PCT/US2018/023225; US 15/927,672

Vilcinskas, Andreas; Knorr, Eileen; Narva, Kenneth E.; Gandra, Premchand; Geng, Chaoxian; Fishilevich, Elane; Young, Catherine; Balachandran, Abhilash; Rangasamy, Murugesan; Frey, Meghan
Sytaxin 7 nucleic molecules to control coleopteran and hemipteran pests. PCT/US2018/023264; US 15927656

Erteilte Patente

Barth, Stefan; Tur, Mehmet Kemal; Hussain, Ahmad
Novel photoimmunoconjugates for use in photodynamic therapy. US 9,872,904 B2

Barth, Stefan; Schiffer, Sonja
Novel immunoproteases. US 9,944,706 B2

Barth, Stefan; Thepen, Theo; Hristodorov, Dimitrij; Mladenov, Radoslav
A microtubuli-modifying compound. EP 2 912 057 B1 (DE, FR, GB, IT, NL)

Barth, Stefan; Tur, Mehmet Kemal; Fitting, Jenny
A new fusion protein to target and treat acute myeloid leukemia cells. EP 3 016 983 (AT, CH, DE, FR, GB, IT, NL); US 2016/0152724 A1

Barth, Stefan; Wüllner, Ulrich; Neef, Inga
Immuno-RNA-constructs. CA 2,633,776 C

Boes, Alexander; Spiegel, Holger; Edgü, Güven, Beiss, Veronique, Sack, Markus; Reimann, Andreas; Firscher, Rainer
Novel vaccines against apicomplexan pathoges. EP 2 988 776 B1

Buyel, Johannes Felix
Gehäuse für einen Einwegbeutelfilter. EP 2 687 279 A1 (DE, ES, FR, GB, IE, IT)

Christen, Urs; Lasch, Stanley; Parnham, Michael John
Combination therapy for the treatment of autoimmune diseases. EP 3 129 483 A1 (AT, BE, CH, DE, ES, FR, GB, IE, IT, LU, NL, PL)

Geißlinger, Gerd; Tegeder, Irmgard
Novel treatment of multiple sclerosis (ms). CA 2,816,911 C; KR 101877587 B1

Harig, Lena; Prüfer, Dirk; Fischer, Rainer
Nucleic acid sequences and peptides/proteins of the FT family providing flower-repressing properties in tobacco and transgenic plants transformed therewith. JP 6381517 B2, RU 2644685 C2

Jennewein, Stefan; Engels, Benedikt
Melleoid-Biosynthesegencluster aus *Armillaria gallica* FU02472 und Beschreibung seiner möglichen Anwendung. US 10,011,821 B2

Kirchhoff, Janina; Schillberg, Stefan; Schiermeyer, Andreas; Schinkel, Helga; Fischer, Rainer
Method for the generation of a monoclonal plant cell line. CA 2,835,253 C

Knape, Tilo; von Knethen, Andreas; Parnham, Michael John; Schubert-Zsilavecz, Manfred; Wurglics Mario; Flesch, Daniel
Competitive PPAR-Gamma antagonists. US 10,093,628 B2

Lötsch, Jörn; Ultsch, Alfred; Oertel, Bruno; Geißlinger, Gerd
Non-Invasive method for prediction of opioid-analgesia and opioid-blood-concentrations. CN 105142517 A

Müller, Boje; Prüfer, Dirk; Fischer, Rainer
Artifizielle Forisomenkörper mit SEO-F-Fusionsproteinen, pflanzliche oder Hefezellen mit Vektoren, die für diese Proteine codieren, sowie Vektoren, die für SEO-F-Fusionsproteine codieren. JP 6341909 B2

Ostafe, Raluca; Fischer, Rainer; Prodanovic, Radivoje
Novel glucose oxidase variants. EP 2 989 201 B1 (AT, CH, DE, FR, GB, IE, IT, NL) CN 105209611 A; JP 6322279 B2; RU 2652913 C2

Thepen, Theophilus; Hristodorov, Dimitrij; Mladenov, Radoslav; Barth, Stefan
Targeted modulation of macrophages. EP 3 003 350 B1 (CH, DE, FR, GB, IT, NL)

Vilcinskas, Andreas; Pöppel, Anne-Kathrin; Wiesner, Jochen
Polypeptides against plant-pathogenic fungi. EP 2 956 474 (AT, CH, DE, ES, FR, GB, IT, NL); JP 6396330 B2

Vilcinskas, Andreas; Salzig, Mark; Fischer, Rainer
Insect metalloproteinase inhibitors. EP 3 024 481 B1 (CH, DE, DK, FR, GB, NL)

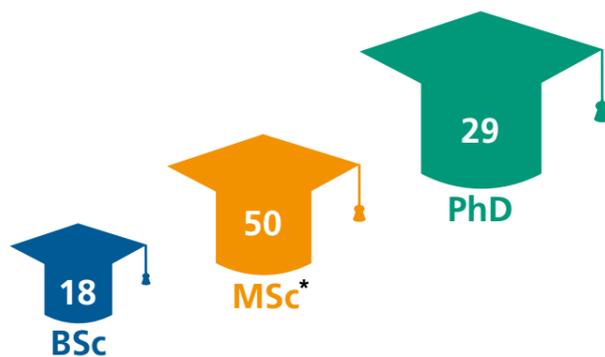
Will, Torsten; Vilcinskas, Andreas; Fischer, Rainer
Novel pest control methods. EP 3 004 148 B1 (BE, CH, DE, FR, GB)



Bachelor-, Master-, Staatsexamens- und Doktorarbeiten

BACHELOR-, MASTER-, STAATS- EXAMENS- UND DOKTORARBEITEN

Bachelor-, Master-, Staatsexamens- und Doktorarbeiten



Abschlussarbeiten, deren experimenteller Teil am Fraunhofer
IME angefertigt wurde (* inklusive 1 Staatsexamensarbeit).

Doktorarbeiten

Abdel Malik, Randa
The function of the AMP-activated protein kinase in vascular remodeling.
Goethe-Universität Frankfurt am Main

Ball, Ann-Katrin
Charakterisierung und zelluläre Lokalisation der humanen 5-Lipoxygenase und deren Isoformen 5-LO Δ 13, 5-LO Δ 4 und 5-LOp12.
Goethe-Universität Frankfurt am Main

Bischof, Ina
Primary fish hepatocytes as in vitro test system to study the metabolism of xenobiotics in fish.
Universität Bern

Biswas, Tilottama
When facing multiple enemies : the impact of host development time and exposure to multiple parasites in shaping coevolutionary adaptations in host and parasites.
Justus-Liebig-Universität Gießen

Karina Chouman
Characterization of interleukin-6 monoclonal antibodies for future applications.
RWTH Aachen University

Drabkin, Dmitri
Nutzung von Biokohlesubstraten zur Wiederaufforstung von Windwurfflächen und auf Weihnachtsbaumkulturen.
Freie Universität Berlin

Fei, Yang
Mechanistic understanding of enhanced human oral bioavailability of fenofibric acid from novel lipid carriers using semi-physiologically based pharmacokinetic model and various analytical approaches including biorelevant dissolution testing.
Goethe-Universität Frankfurt am Main

Fettel, Jasmin
Untersuchungen zur Regulation der Leukotrienbiosynthese durch Sphingosin-1-Phosphat.
Goethe-Universität Frankfurt am Main

Gresch, Gerrit
Generierung und Charakterisierung rekombinanter single chain Fv-Derivate für therapeutische und diagnostische Anwendungen an unterschiedlichen Leukämie Subtypen.
RWTH Aachen University

Gupta, Sahil
Functional and mechanistic insights into cytokine induced macrophage polarization.
Goethe-Universität Frankfurt am Main

Hansmann, Simone
Simulation of oral absorption with physiologically based pharmacokinetic models with a focus on weakly basic active pharmaceutical ingredients.
Goethe-Universität Frankfurt am Main

Jansing, Julia
CRISPR/Cas9-mediated knockout of six plant-specific glycosyltransferase genes in *Nicotiana benthamiana* for the production of α -1,3-fucose- and β -1,2-xylose-free recombinant proteins.
RWTH Aachen University

Kern, Katharina
Regulation of macrophage polarization during acute inflammation by CD200R and G2A.
Goethe-Universität Frankfurt am Main

Klein, Judith
Analysis and optimization of ecotoxicological models under uncertainty.
Universität Duisburg-Essen

Koscher, Eva
Essays in Corporate Social Responsibility and Strategic Management.
Goethe-Universität Frankfurt am Main

Kretschmer, Simon Benedikt Maximilian
Structure-activity relationships, series evolution and characterization of aminothiazole comprising 5-lipoxygenase inhibitors.
Goethe-Universität Frankfurt am Main

Kühn, Benjamin
Untersuchungen zur inhibitorischen Wirkung von Nitrofettsäuren auf das Wachstum kolorektaler Tumorzellen und Tumore.
Goethe-Universität Frankfurt am Main

Lehmann, Andreas
Qualitativ unzureichende Arzneimittel im internationalen Kontext - Gefahren und Gegenmaßnahmen.
Goethe-Universität Frankfurt am Main

Menzel, Stephan
Downstream processing of malaria vaccine candidates and modeling of chromatography.
RWTH Aachen University

Müller, Hagen
Development of an antimicrobial peptide production process platform in *Pichia pastoris*.
Justus-Liebig-Universität Gießen

Oppermann, Tobias
***Mannheimia haemolytica* - Bioprocess improvement of leukotoxin production using fed-batch process and a ceramic membrane based downstream processing.**
Justus-Liebig-Universität Gießen

Pütter, Katharina Mareike
Isoprenoid pathway engineering in the rubber-producing genus *Taraxacum*.
Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Ruff, Aaron
Optimierung des in vitro-Transfer Modells, um das Übersättigungs- und Präzipitationsverhalten von schwer löslichen, schwach basischen Arzneistoffen vorherzusagen.
Goethe-Universität Frankfurt am Main

Sassetti, Elisa
Identification and optimisation of bacterial caseinolytic protease inhibitors as potential novel antibiotics.
Jacobs University Bremen

Schmidt, Jurema
Entwicklung und Charakterisierung neuer Farnesoid X Rezeptor-Modulatoren.
Goethe-Universität Frankfurt am Main

Shiratori, Hiromi
Establishment of systemic in vitro screening system to identify modulatory compounds for human macrophage polarization.
Goethe-Universität Frankfurt am Main

Wiechmann, Svenja
Engineering of intracellular affinity reagents targeting protein-protein interactions.
Goethe-Universität Frankfurt am Main

Zezina, Ekaterina
Mitochondrial dynamics in response to fatty acids in human macrophages.
Goethe-Universität Frankfurt am Main



NETZWERKE IN WISSENSCHAFT UND INDUSTRIE





NETZWERKE IN WISSENSCHAFT UND INDUSTRIE

Netzwerke in Wissenschaft und Industrie

Internationale Aktivitäten und Kooperationen mit der Industrie

Das Fraunhofer IME arbeitet mit vielen internationalen Forschungspartnern zusammen und steht in engem Kontakt mit Universitäten und anderen Forschungseinrichtungen. Ziel ist es, Trends und Entwicklungen frühzeitig zu erkennen und neue Forschungsstrategien und -technologien zu entwickeln und umzusetzen. Im Jahr 2018 arbeitete das Fraunhofer IME mit rund 100 nationalen und internationalen Industriekunden zusammen und führte vertrauliche Projekte für ausgewählte internationale Industrieverbände durch.

Kooperationen mit Universitäten

Das Fraunhofer IME steht in engem Austausch mit dem Institut für Pflanzenbiologie und Biotechnologie der Westfälischen Wilhelms-Universität (WWU) Münster sowie dem Institut für Evolution und Biodiversität und dem Institut für Molekulare Mikrobiologie und Biotechnologie der WWU Münster. Enge Kooperationen bestehen auch mit dem Institut für Insektenbiotechnologie der Justus-Liebig-Universität Gießen sowie dem Institut für Klinische Pharmakologie, dem Institut für Pathobiochemie, dem Institut für Pharmazeutische Chemie und dem Institut für Pharmazeutische Technologie, alle an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main. Darüber hinaus arbeitet das Fraunhofer IME mit dem Aachen-Maastricht Institut für biobasierte Materialien (AMIBM) an der Universität Maastricht, dem Institut für Biologie V (Umweltforschung) an der RWTH Aachen University, dem Institut für Biologie an der Universität Siegen, dem Zentrum für Fisch- und Wildtiermedizin an der Universität Bern sowie der School of Chemistry der Monash University in Melbourne zusammen.

Aktivitäten in der Lehre

Prof. Dr. Mark Bücking hält Vorlesungen an der Fakultät für Mathematik und Naturwissenschaften der Universität Wuppertal und ist außerordentlicher Professor der School of Chemistry der Monash University, Melbourne, Australien.

Prof. Dr. Harald Burkhardt ist Leiter der Abteilung für Rheumatologie am Universitätsklinikum Frankfurt am Main und Professor der Inneren Medizin/Rheumatologie der Goethe Universität Frankfurt am Main.

Dr. Dr.-Ing. Johannes F. Buyel hält Vorlesungen im Masterstudiengang »Molekulare und Angewandte Biotechnologie« der RWTH Aachen University.

Dr. Natasja de Bruin hält Seminare am Universitätsklinikum Frankfurt am Main und beteiligte sich am Workshop »Translationale Medizin« der Fraunhofer IME Master Class.

Prof. Dr. Carsten Claussen ist Honorarprofessor für Informationssysteme am Heinz Nixdorf Institut der Universität Paderborn.

Prof. Dr. Jennifer Dressman ist Professorin der Pharmazeutischen Technologie im Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie der Goethe-Universität Frankfurt am Main.

Dr. Jürgen Drossard hält Vorlesungen im Masterstudiengang »Molekulare und Angewandte Biotechnologie« der RWTH Aachen University.

Dr. Bernhard Ellinger hält Seminare und Praktika im Modelstudien-gang Medizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

Dr. Andreas Ernst hält Seminare am Universitätsklinikum Frankfurt am Main und beteiligte sich am Workshop »Translationale Medizin« der Fraunhofer IME »Master Class«.

Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger ist Direktor am Institut für Klinische Pharmakologie am Universitätsklinikum Frankfurt am Main. Er hält Vorlesungen in klinischer Pharmakologie und Therapie für Medizinstudenten.

Dr. Sheraz Gul ist Lehrbeauftragter der NUI Galway, College of Medicine, Nursing and Health Sciences, Irland und Gastdozent des »MSc (Toxicology) - Screening Molecular Libraries Module«

Dr. Kerstin Hund-Rinke hält Vorträge über Ökotoxikologie an der Hochschule Osnabrück.

Dr. Matthias Kotthoff hielt Vorträge im Studiengang »Lebensmittelchemie« an der Bergischen Universität Wuppertal.

Prof. Dr. Michael Parnham ist Professor der Pharmakologie und Toxikologie im Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie der Goethe-Universität Frankfurt am Main. Er bietet das Modul Pharmazeutische Forschung und Entwicklung des Studiengangs Master of Pharma Business Administration (MPBA) der Goethe Business School an.

Dr. Ole Pless und **Prof. Dr. Carsten Claussen** halten Vorträge, Seminare und Praktika an der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg (UKE).

Dr. Ole Pless hält Vorträge und Seminare an der Goethe-Universität Frankfurt am Main.

Prof. Dr. Dirk Prüfer ist Professor der Pflanzenbiotechnologie an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.

Prof. Dr. Christoph Schäfers hält eine außerordentliche Professur für Öko(system)toxikologie an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.

Prof. Dr. Marc F. Schetelig ist Professor für Insektenbiotechnologie im Pflanzenschutz an der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Dr. Andreas Schiermeyer und **Holger Spiegel** halten Vorträge zur Pflanzenbiotechnologie an der FH Aachen.

PD Dr. Susanne Schiffmann hält Seminare und Vorträge am Universitätsklinikum Frankfurt am Main.

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

Prof. Dr. Christian Schlechtriem ist Honorarprofessor für Ökotoxikologie an der Universität Siegen und hält Vorlesungen und Kurse an der RWTH Aachen University.

Matthias Teigeler hält Vorlesungen zur Ökotoxikologie an der Technischen Hochschule Bingen sowie an der Technischen Universität Braunschweig und hat einen Lehrauftrag für das Modul »Ökotoxikologie / Tierschutzrechtliche Fortbildungen zur Fischtoxikologie« der »Berliner Fortbildungen«.

Prof. Dr. Andreas Vilcinskis ist Professor für Angewandte Entomologie und Direktor des Instituts für Insektenbiotechnologie, beides an der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Dr. Carmen Walter und **Dr. Miriam Wolters** halten Seminare am Uniklinikum Frankfurt am Main.

Dr. Matthias Wacker hält Vorlesungen im Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie an der Goethe Universität Frankfurt am Main.



Mitgliedschaften in Editorial Boards und Ausschüssen

Zeitschriften

Current Research in Drug Discovery, Elsevier
Editorial Board: Dr. Sheraz Gul

Drug Target Review, Russell Publishing Ltd.
Scientific Contributing Editor: Dr. Sheraz Gul

Environmental Sciences Europe, Springer
Advisory Board: Dr. Kerstin Hund-Rinke

European Pharmaceutical Review, Russell Publishing Ltd.
Editorial Board: Dr. Sheraz Gul

Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, Frontiers Media S.A.; Associate Editor: Dr. Dr.-Ing. Johannes F. Buyel

Frontiers in Plant Biotechnology, Frontiers Media S.A.
Associate Editor: Prof. Dr. Dirk Prüfer

Frontiers in Pharmacology, Frontiers Media S.A.
Editorial Board: Prof. Dr. Dieter Steinhilber

Handbuch der Bodenuntersuchung, Wiley-VCH
Beirat: Dr. Dieter Hennecke

Integrated Environmental Assessment and Management, Wiley
Editorial Board: Dr. Udo Hommen

Journal of Applied Ichthyology, Wiley-Blackwell
Editorial Board: Prof. Dr. Christian Schlechtriem

Journal of Oil Palm Research, Malaysian Palm Oil Board
Editorial Board: Prof. Dr. Dirk Prüfer

Journal of Pharmaceutical Sciences, Elsevier
Scientific Advisor to the Editors: Dr. Matthias Wacker

Plant Cell Reports, Springer
Editorial Board: Prof. Dr. Stefan Schillberg

PLoS ONE, Public Library of Science
Editorial Board: Prof. Dr. Dieter Steinhilber

Transgenic Research, Kluwer Academic Publishers
Associate Editor: Prof. Dr. Stefan Schillberg





NETZWERKE IN WISSENSCHAFT UND INDUSTRIE

Ausschüsse

Altmetric

Ambassador: Dr. Sheraz Gul

Anti-Doping-Beauftragter des Landessportbundes Hessen
Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger

Ausschuss für Innovation, Handelskammer Hamburg
Prof. Dr. Carsten Claussen

BMBF, KMU-innovativ: Biotechnologie – BioChance
Gutachterkreis:
Prof. Dr. Dieter Steinhilber

BMELV, Wissenschaftlicher Beirat für Düngungsfragen
Stellvertretende Vorsitzende:
Dr. Kerstin Hund-Rinke

Bundesinstitut für Risikobewertung: Kommission für Kontaminanten und andere gesundheitlich unerwünschte Stoffe in der Lebensmittelkette
Prof. Dr. Mark Bücking

Bundesinstitut für Risikobewertung: Kommission für Pflanzenschutzmittel und ihre Rückstände
Dr. Michael Klein

Gesellschaft für Versuchstierkunde, GV-SOLAS
Matthias Teigeler

BVL, Expertengruppe zur Erstellung einer Richtlinie für Fischfütterungsstudien
Prof. Dr. Christian Schlechtriem

EU COST Actions CM1406 and CA15135 German Management Committee
Substitute: Dr. Sheraz Gul

EU Cost Action DNAqua-Net
Dr. Elke Eilebrecht

DAkKS, Deutsche Akkreditierungsstelle
Fachbegutachter:
Dr. Kerstin Hund-Rinke,
Dr. Josef Müller

DECHEMA Mitglied im Zukunftsforum:
Dr. Dr.-Ing. Johannes F. Buyel

DFG, Fachkollegium, Medizin
Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger

DIBT, Ad-hoc Ausschuss »Holzschutzmittel – Beurteilung des Gesundheits- und Umweltschutzes« des Deutschen Instituts für Bautechnik
Dr. Andrea Wenzel

DIBT, Projektgruppe »Modellierung« des Deutschen Instituts für Bautechnik
Dr. Michael Klein

DIN NA 119 Normenausschuss Wasserwesen (NAW):

- NA 119-01-02-05 UA
Elutionsverfahren
Dr. Dieter Hennecke

- NA 119-01-02-02-01 AK
Bioverfügbarkeit
Dr. Kerstin Derz

- NA 119-01-02-04 UA
Biologische Verfahren
Dr. Kerstin Hund-Rinke

- NA 119-01-02 AA
Abfall und Bodenuntersuchung, UA 1 Probenahme
Karlheinz Weinfurtnern

- NA 119-01-02-06 UA
Bodenschutz, Entsorgung,

Altlastensanierung, UA 2 Entsorgung
Karlheinz Weinfurtnern

DIN SPEC 92001 Künstliche Intelligenz – Qualitätsanforderungen und Life Cycle Management für KI Module
Dr. Sebastian Eilebrecht

Dutch NeuroFederation
Dr. Natasja de Bruin

ECHA/EFSA, Endocrine Disrupting Guidance Consultation Group
Hearing expert:
Prof. Dr. Christoph Schäfers

ECNP, European College of Neuropsychopharmacology
Dr. Natasja de Bruin

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

EFSA PPR Panel, Working Group on TK-TD-Modelling
Dr. Michael Klein

EFSA PPR Working Group on how to consider aged sorption for pesticides in regulatory assessments
Dr. Michael Klein

EFSA Working Group Developing an EFSA scientific report for the FOCUS surface water repair action
Dr. Michael Klein

EFSA Working Group on the new guidance document about persistence in soil
Dr. Michael Klein

European Federation for Pharmaceutical Sciences
Vizepräsident:
Prof. Dr. Dieter Steinhilber

FBU, Fachbeirat Bodenuntersuchungen
Dr. Dieter Hennecke

Fachbeirat zum Masterstudien gang »Boden, Gewässer, Altlasten« an der Hochschule/ Universität Osnabrück
Dr. Kerstin Hund-Rinke

FENS Federation of European Neuroscience Societies
Dr. Natasja de Bruin

Finanzkommission des Senats der WWU Münster
Mitglied
Prof. Dr. Dirk Prüfer

FOCUS (Forum for international coordination of pesticide fate models and their use), Work Group "Version Control"
Dr. Michael Klein

Forschungskommission des Fachbereichs Medizin der Goethe-Universität
Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger

Forum »Gesundheitsforschung« des BMBF
Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger

Food and Agricultural Organization of the United Nations
Wissenschaftlicher Berater und Experte:
Prof. Dr. Marc F. Schetelig

FPI e.V., Food-Processing Initiative
Mitglied des Vorstands:
Prof. Dr. Mark Bücking

Fraunhofer Chile Research Board of Directors
Prof. Dr. Dirk Prüfer

Fraunhofer-Cluster of Excellence für immunmedierte Erkrankungen

Geschäftsführer:
Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger

Fraunhofer Strategie-Kommission Gesundheitsforschung
Leitung:
Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger

GDCh, Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie:

- Arbeitskreis Boden
Leitung: Dr. Dieter Hennecke

- Arbeitskreis Chemikalienbewertung
Dr. Martin Müller

- Arbeitskreis Umweltmonitoring
Leitung: Dr. Heinz Rüdell

Gesundheitsforschungsbeauftragter der Fraunhofer-Gesellschaft
Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger

Hochschulforum der Hamburger Wirtschaft
Prof. Dr. Carsten Claussen

House of Pharma and Healthcare
Vorstandsmitglieder:
Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger,
Dr. Frank Behrens

Industrial Quality and Productivity Centre (IQPC)
Pharmaceutical Advisory Board:
Dr. Sheraz Gul

Initiative Gesundheitsindustrie Hessen
Mitglied des Lenkungskreises:
Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger

International Atomic Energy Agency (IAEA)
Wissenschaftlicher Berater:
Prof. Dr. Marc F. Schetelig

International Society for Stem Cell Research (ISSCR)
Mitglied des Internationalen Komitees:
Dr. Ole Pless

ISO/TC 190 SC2, WG10 Soil quality – Elaborating general aspects of sampling
Karlheinz Weinfurtnern

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

ISO/TC 190 SC7, WG4 Human exposure
Convenor: Dr. Kerstin Derz

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

Kaertor Foundation, Galicia Spain.
Expert Advisor for the Drug Discovery portfolio:
Dr. Philip Gribbon

Kommission zur Bewertung wassergefährdender Stoffe (KBWS) des BMU
Prof. Dr. Christoph Schäfers

Lenkungskreis LOEWE-Zentrum TBG
Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger

NORMAN – Network of reference laboratories, research centres and related organisations for monitoring of emerging environmental substances:

- Working Group »Prioritization of emerging substances«
Dr. Heinz Rüdell

- Working Group »Bioassays and biomarkers in water quality monitoring«
Dr. Elke Eilebrecht

OECD Expert Group on Fish Bioaccumulation
Prof. Dr. Christian Schlechtriem

OECD Fish Drafting Group
Matthias Teigeler,
Prof. Dr. Christoph Schäfers

OECD Validation Management Group on Ecotoxicity Testing (VMG-eco)
Invited national experts:
Matthias Teigeler,
Prof. Dr. Christoph Schäfers

OECD Working Party on Manufactured Nanomaterials (WPMN)
Dr. Kerstin Hund-Rinke

Research Data Alliance, GEDE - Group of European Data
Experts in RDA
Dr. Manfred Kohler

Senat der WWU Münster
Stellvertretendes Mitglied
Prof. Dr. Dirk Prüfer

SETAC Europe Interest Group: Mechanistic Effect Models
Lenkungsausschuss:
Dr. Udo Hommen

SETAC Global Interest Group: Bioaccumulation Science
Ko-Vorsitz
Prof. Dr. Christian Schlechtriem

SETAC Global Plants Advisory Group
Lenkungsausschuss:
Dr. Udo Hommen

Society for Neuroscience
Dr. Natasja de Bruin

Society for Laboratory Automation and Screening
Elected fellow and member of the »Advocacy Committee«:
Dr. Philip Gribbon

Society for Laboratory Automation and Screening
Member of the Strategic Relations Council:
Dr. Sheraz Gul

Stiftung für Unternehmensrecht an der Heinrich Heine Universität Düsseldorf
Kuratoriumsmitglied:
Prof. Dr. Carsten Claussen

Stiftungsrat der Dr. Robert Pfleger Stiftung
Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger

Stiftungsrat der Freundlich-Stiftung
Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger

Transcriptogen Ltd.
Scientific Co-Founder:
Dr. Sheraz Gul

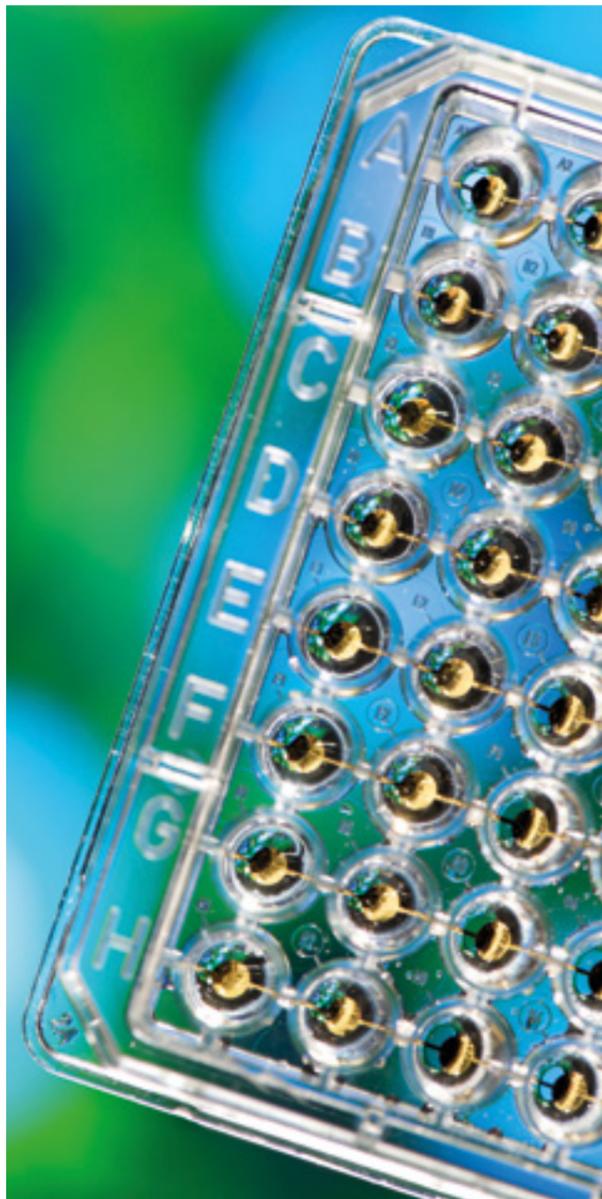
UBA, Arbeitskreis Fortentwicklung von Prüfmethode im Rahmen des Stoffrechts, AK Ökotoxikologie, Akkumulation und Abbau in der Umwelt
Prof. Dr. Christoph Schäfers

VDI/VDE »Datenmanagement im Bereich Life Sciences« VDI 6320
Vizevorsitzender:
Dr. Manfred Kohler

VIB Screening Core, Belgium Advisory Board Member
Dr. Sheraz Gul

World Health Organization (WHO), Vector Control Advisory Group (VCAG)
Prof. Dr. Marc F. Schetelig





Organisation wissenschaftlicher Veranstaltungen und Kurse

2. Exzellenz-Kurs SPA Psoriasis-Arthritis und axiale Spondylarthritis

Berlin, 30.8. bis 1.9.2018, unter der Leitung von Dr. med. Frank Behrens in Kooperation mit House of Pharma und Healthcare

INSECTA 2018

Vierte internationale Konferenz rund um technische, wirtschaftliche, ökologische, politische und ethische Fragen der Nutzung von Insekten, 5. bis 7. September 2018 in Gießen, koordiniert unter Mitwirkung des Fraunhofer IME

»Nano and Micro Formulations - Bringing together Science, Authority and Industry«

Berlin, 13. und 14.3.2018, unter der wissenschaftlichen Leitung von Dr. Matthias G. Wacker

Workshop »3rd MuTaLig COST Action Training School, CA 15135«

Hamburg, 5. bis 7. Dezember 2018, organisiert durch das MuTaLig COST Action Committee und das Fraunhofer IME (Dr. Sheraz Gul)

Workshop »Bioaccumulation of manufactured nanomaterials in freshwater bivalves«

Dessau-Rosslau, 23. Oktober 2018, organisiert durch das Umweltbundesamt (UBA) in Kooperation mit dem Fraunhofer IME

Workshop »Data scientist specialized in data management«

Sankt Augustin, 11. bis 14. Juni 2018 und 5. bis 8. November 2018, organisiert durch die Fraunhofer Academy, in Zusammenarbeit von Fraunhofer IME (Dr. Manfred Kohler) und Fraunhofer FIT

Workshop »Particle Characterization in Medicine and Biology«

Frankfurt am Main, 20.9.2018, in Kooperation mit dem House of Pharma & Healthcare

Workshop »The use of toxicokinetic data for assessing bioaccumulation«

Leipzig, 21. Februar 2018, organisiert durch das Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung - UFZ, Fraunhofer IME und CEFIC LRI.

SETAC Europe 1st Special Science Symposium »Extrapolation of Effects across Biological Levels: Challenges to Implement Scientific Approaches in Regulation«

Brüssel, Belgien, 23. bis 24. Oktober 2018, Mitglied des Lenkungsausschusses: Dr. Udo Hommen

Herausgeber

Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie IME
Forckenbeckstraße 6
52074 Aachen

Alle Rechte vorbehalten.

Nachdruck nur mit Genehmigung des Fraunhofer IME.

Redaktion

Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger
Prof. Dr. Christoph Schäfers
Prof. Dr. Stefan Schillberg

Koordination, Lektorat

PR Team Fraunhofer IME

Konzept und Gestaltung

PR Team Aachen

Druck

Druckerei Erdtmann GbR, Herzogenrath

Berichtszeitraum

1.1. bis 31.12.2018

© Fraunhofer IME

Aachen, Münster, Schmallenberg,
Gießen, Frankfurt am Main und Hamburg

Bildquellen

© Continental Reifen GmbH
Deutschland: S. 78 r.
© EU-OPENSOURCE: David Ausserhofer S. 75 l.
© Heinle, Wischer und Partner, Stuttgart: S. 24, S. 68 l.
© House of Pharma: Jürgen Lecher: S. 68 r.
© iStockfoto: Carlos Gawronski S. 15 r.
© Jacobs University Bremen: S. 70 l.
© Justus-Liebig-Universität: S. 78 r.
© kister scheithauer gross, Köln: S. 7
© MEV Agency S. 29, 67 l., 72 r., 79, 94, 101, 105
© Panthermedia: Ryan Rossotto: S. 52 M.
© ProLOEWE 2018: S. 69 r.
© Pfizer: S. 77
© Shutterstock: makspogonii: S. 16 l.
© stock.adobe.com: Elnur Amikishiyev S. 72 l.

Fotomontage S. 62:
© Fraunhofer IME:
Grigori Badalyan: S. 62 r.
Sebastian Eilebrecht: S. 62 r.
Ulrich Kaifer: S. 62
© MEV Agency: S. 62 l.
© Panthermedia: Valentyn Volkov: S. 62 l.

© Fraunhofer:
Markus Jürgens: S. 69 l.
© Fraunhofer IME:
Cover, S. 16 M., 16 r., 32 r., 71 r., 76 l.
Aqua Nano: S. 71 l.
Stefano DiFiore: S. 99
DNS Werbeagentur: S. 19
Sebastian Eilebrecht: S. 49-51, 54
Stephan Hellwig: S. 14 r.
Indra Hering: S. 52 l.
Ronald Jäpel: S. 28 l.

Klaus Peter Kappest: 28 M., 34, 86
Sebastian Kühn: S. 78 l.
Martin Kunze: S. 42
Jürgen Lecher: S. 76 r.
Tim Lüddecke: S. 36
Matthias Meyer zu Rheda: S. 73 r.
Bernd Müller: S. 17, 18 M., 18 r., 43-48, 66 r., 81, 97, 111
Birgit Orthen: S. 9, 12, 14 M., 55, 57, 63, 67 r., 70 r., 74 l., 83, 108
Giulia Pasini: S. 65 r.
Frank Peinemann: S. 15 l., 52 r., 87
Gabriele Philipps: S. 65 l.
Clemens Rühl: S. 61
Marc Schetelig: S. 60
Carsten Schmale: S. 66 l.
Klaus Scholich: S. 59
Florian Schröper: S. 40
Marco Sisignano: S. 38
Nadja Tafferner: S. 18 l.
Simon Vogel: S. 73 l., 75 r.
Sebastian de Vries: S. 14 l.
Björn Windshügel: S. 53, S. 56
Lisa Wrobel: S. 32

Weiteres Bildmaterial
Fraunhofer IME

Fraunhofer IME

Bereich

Molekulare Biotechnologie

Forckenbeckstr. 6
52074 Aachen
Telefon +49 241 6085-0

Fraunhofer IME

Außenstelle

Pflanzliche Biopolymere

Schlossplatz 8
48143 Münster
Telefon +49 251 8322-302

Fraunhofer IME

Bereich Angewandte

**Oekologie und
Bioressourcen**

Auf dem Aberg 1
57392 Schmallenberg
Telefon +49 2972 302-0

Fraunhofer IME

Institutsteil Bioressourcen

Winchesterstr. 2
35394 Gießen
Telefon +49 641 9939-500

Fraunhofer IME

Bereich

Translationale Medizin

Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
Telefon +4969 630-7619

Fraunhofer IME

Außenstelle ScreeningPort

Schnackenburgallee 114
22525 Hamburg
Telefon +49 40 303764-0