



**Fraunhofer** Institut  
Molekularbiologie und  
Angewandte Oekologie

# Jahresbericht 2008 Annual Report 2008



## Jahresbericht 2008

Fraunhofer-Institut für  
Molekularbiologie und  
Angewandte Oekologie  
IME

## Annual Report 2008

Fraunhofer Institute for  
Molecular Biology and  
Applied Ecology  
IME



Division of Applied Ecology  
Schmallenberg



Fraunhofer Center for Molecular  
Biotechnology, Delaware



Division of Molecular Biology  
Aachen

## Vorwort

Der allgemeinen Wirtschaftskrise zum Trotz war das Jahr 2008 für das Fraunhofer IME das bisher erfolgreichste Jahr hinsichtlich der Wirtschaftserträge, die um über 21 % gesteigert wurden. Unser Center in Newark, Delaware, zeigte ebenfalls ein sehr starkes Wachstum. Wir möchten uns an dieser Stelle herzlich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des IME und CMB sowie unseren Auftraggebern bedanken, ohne deren Einsatz und Support dieser Erfolg nicht möglich gewesen wäre.

Nach erfolgreicher Durchführung eines bakteriellen Musterprozesses wird die langersehnte Herstellungserlaubnis zur GMP-konformen Produktion und Reinigung rekombinanter Pharmawirkstoffe zeitnah am IME eingehen. Eine wesentliche Entwicklung in 2008 war die Herstellung eines pflanzenbasierten rekombinanten Antikörpers im Großmaßstab zur präklinischen Testung in England. Diese Versuche konnten im Rahmen eines EU FP6-Projektes erfolgreich abgeschlossen werden. Des Weiteren gelang es dem IME 2008, drei weitere EU Projekte zu akquirieren. Nach langjähriger Forschung wurden *Fusarium*-resistente Weizenlinien entwickelt und auch die Herstellung amylosefreier Kartoffelsorten ging mit großen Schritten voran. Einige der erzielten Ergebnisse wurden mit Preisen bedacht (siehe S. 74), und wir beglückwünschen die Preisträger und ihre Betreuer zu diesen herausragenden Leistungen.

Das Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology (CMB) in Delaware baute im Jahr 2008 seine Aktivitäten auf dem Gebiet der Impfstoffe und Therapeutika weiter aus, indem unter anderem Betriebsanlagen zur automatisierten Produktion im Technikumsmaßstab erweitert wurden. Von der Bill & Melinda Gates-Stiftung wurde ein weiteres Projekt zur Entwicklung eines pflanzenbasierten Wirkstoffs

gegen die Vogelgrippe bewilligt. Nach dem Kauf des CMB-Gebäudes durch die Fraunhofer-Gesellschaft Anfang 2008 bestehen nun weitere Expansionsmöglichkeiten (siehe S. 66–69).

„Außenpolitisch“ stand 2008 für das IME besonders die neue Kooperationsinitiative mit Chile im Vordergrund. Am 24. Juni 2008 unterzeichneten der chilenische Wirtschaftsminister Hugo Lavados und Vertreter der Fraunhofer-Gesellschaft, sowie Prof. Fischer vom Fraunhofer IME, in Berlin eine Vereinbarung über den Ausbau und die Intensivierung der Kooperationen zwischen Instituten der Fraunhofer-Gesellschaft und chilenischen Universitäten und Forschungseinrichtungen. Damit ist die Grundlage für den Aufbau eines Fraunhofer-Centers für System-Bio-technologie (CSB) in Chile unter Federführung des IME geschaffen. Die Geschäftsfelder des neuen Centers werden u. a. Aquakultur, Landwirtschaft, Erneuerbare Energien, Biomining und Gesundheit umfassen (siehe S. 70).

Food Chain Management wurde Mitte 2008 zu einem der Fraunhofer Future Themen gewählt. Um die Kompetenzen besser bündeln zu können, wurde im Frühjahr 2008 die Fraunhofer-Allianz „Food Chain Management“ mit Dr. Mark Bücking, Fraunhofer IME, als ihrem Sprecher gegründet. Ziel der Allianz ist es, die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse durch gemeinsame Projekte in neue Produkte und Lösungen einfließen zu lassen (siehe S. 80). Eine im IME entwickelte innovative Methode unterscheidet auf molekularbiologischer Ebene echte von falscher Kaschmirwolle. Um diese Methode vor Ort in China zu implementieren, wurde am Beijing Center of Physical and Chemical Analysis (BCPCA) ein Labor nach Vorgaben des IME eingerichtet und im Oktober 2008 mit Hilfe von IME-Mitarbeitern in Betrieb genommen (siehe S. 72).

Der große wirtschaftliche Erfolg der Pflanzenmetabolismus- und Rotational Crop-Studien rechtfertigt die Gründung eines eigenen Geschäftsfeldes „Rückstände und Metabolismus“ in 2009. Für das Umweltbundesamt wurde ein Verbundprojekt unter der Leitung des Instituts für Agrarökologie (RLP Agroscience) und des Fraunhofer IME gestartet, das die Implementierung der Risikobewertung von Pflanzenschutzmittelanwendungen auf Basis probabilistischer und georeferenzierter Expositionabschätzungen vorbereiten soll.

Es ist nun fast 50 Jahre her, dass das damalige Institut für Aerobiologie in Schmallenberg in die Fraunhofer-Gesellschaft eingegliedert wurde (1. Dezember 1959). Die Feierlichkeiten zum Jubiläum beginnen mit einem Tag der offenen Tür am 21. Juni. Im Dezember folgt eine Festveranstaltung mit anschließendem wissenschaftlichem Kolloquium. Auch wenn wir keine Prognosen für die nächsten 50 Jahre erstellen können, sind wir zuversichtlich, die positive Entwicklung des Institutes in den nächsten Jahren fortsetzen zu können. Dazu trägt sicherlich eine noch stärkere globale Präsenz bei. Die Grundsteine dazu sind mit dem CMB in den USA, dem im Aufbau befindlichen CSB in Chile und unseren Aktivitäten in Asien (China und Südkorea) bereits gelegt. Wir möchten allen Geschäftspartnern für die gute Zusammenarbeit danken und sie einladen, mit dem IME-Team die 50 Jahre Fraunhofer-Institut in Schmallenberg zu feiern.

Aachen und Schmallenberg,  
März 2009

Prof. Dr. Rainer Fischer

Dr. Werner Kördel

## Preface

Despite the global economic crisis, 2008 was the most successful year yet for the Fraunhofer IME, with revenue from industrial projects increasing by 21 %. The Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology (CMB) in Delaware also showed strong growth. We would therefore like to thank all the staff at the IME and CMB as well as our sponsors, who made this success possible through their outstanding effort and support.

After performance testing using a bacterial production system, the GMP production and purification facility at the IME will receive its eagerly awaited accreditation shortly. Another important development in 2008 was the successful large-scale production of a plant-based recombinant antibody for preclinical testing in England, for the EU FP6 project Pharma-Planta. The IME secured funding for three further EU projects in 2008. After many years of research, *Fusarium*-resistant wheat strains have been developed, and there has been progress in the production of potatoes with amylose-free starch. Some of our breakthrough projects earned prizes for the IME (see page 75) and we congratulate the winners and all those who contributed for these excellent achievements.

The Fraunhofer CMB pushed forward its vaccine and therapeutic programs, in particular by gearing up its base technology program for automated pilot-scale production. The Bill & Melinda Gates Foundation approved funding for a further project focused on the development of a plant-based vaccine for bird flu. The Fraunhofer-Gesellschaft also purchased the CMB building offering further possibilities for expansion (see pages 66–69).

On the international front, a particular highlight was our new cooperation agreement with Chile. On June 24, 2008, the Chilean Minister of Econo-

my, Hugo Lavados, met with representatives of the Fraunhofer-Gesellschaft and Prof. Rainer Fischer from the Fraunhofer IME to sign an agreement in Berlin on the expansion and intensification of cooperations between Fraunhofer Institutes and Chilean research organizations. The agreement forms the basis of the Fraunhofer Center for Systems Biotechnology (CSB) which will be established in Chile under the leadership of Fraunhofer IME. The business areas of the new Fraunhofer Center will focus on aquaculture, agriculture, renewable energies, biomining and health using common platform technologies (see page 71).

Food Chain Management was selected as one of the Fraunhofer Future research topics in 2008. The Fraunhofer Food Chain Management Alliance was founded in early 2008, generating a platform to merge the competencies of ten Fraunhofer Institutes, with Dr. Mark Bücking from the Fraunhofer IME as their spokesperson. The aim of the alliance is to introduce the latest scientific developments into new products and processes by commissioning collaborative projects with industry (see page 81).

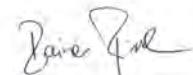
An innovative method was developed at the Fraunhofer IME to distinguish genuine and fake Cashmere wool at the molecular level. A full laboratory was set up at the Beijing Center of Physical and Chemical Analysis (BCPCA), according to IME specifications. The laboratory was completed in summer 2008, and became operational in October 2008 with the support of IME employees (see page 73).

The commercial success of projects focusing on plant metabolism and rotational crops prompted the formation of a new business field „Residues and Metabolism“ for 2009. For the German Federal Environment Agency a

cooperative project was initiated under the leadership of the Institut für Agrarökologie (RLP Agroscience) and Fraunhofer IME to prepare the implementation of pesticide risk assessments on the basis of probabilistic and geo-referred exposure assessments.

It is nearly 50 years since the former Institute for Aerosol Biology in Schmallenberg was integrated into the Fraunhofer-Gesellschaft (December 1, 1959). The celebrations of the jubilee will start with an open day on June 21<sup>st</sup>, followed by a combined festival and scientific symposium in December. Although the next 50 years cannot be predicted, we are confident that the institute will continue to grow, enhanced by the increasing global presence of the IME. This has been initiated with the establishment and successful operation of the CMB, the recent cooperation agreement preparing the foundation for the CSB in Chile and our activities in Asia (China and South Korea). We wish to thank all our business partners for their fruitful cooperation and invite them to celebrate with us „50 years of the Fraunhofer Institute in Schmallenberg“.

Aachen and Schmallenberg,  
March 2009



Prof. Dr. Rainer Fischer



Dr. Werner Kördel

# Inhalt

<b>Vorwort</b>	2
<b>Das Institut im Profil</b>	8
Aufgaben, Schwerpunkte, Kompetenzen	8
Molekularbiologie	8
Angewandte Oekologie	12
Organigramm	14
Kuratorium	16
<b>Forschungs- und Dienstleistungsangebot</b>	18
Molekularbiologie	18
Angewandte Oekologie	22
Ausstattung des Instituts	26
<b>Das Institut in Zahlen</b>	28
<b>Forschungsarbeiten und Anwendungen</b>	30
Verbesserte Latexextraktion aus Löwenzahn durch die gezielte Ausschaltung einer Polyphenoloxidase	32
Integrierte mikrofluidische Diagnostiksysteme	34
LUNA - Herstellung und Modifikation Tumor-spezifischer Antikörperfragmente zur gerichteten Immobilisierung an lumineszierende Nanoteilchen	36
Identifizierung neuer Pflanzenspezies zur Produktion von Proteinen	38
Produktion des humanen, krebspezifischen Antikörpers H10 in CHO-Zellen	40
Entwicklung einer nachhaltigen Pathogenresistenz beim Wein: GFLV-spezifische Antikörper vermitteln Virus-Resistenz	42
Prozessentwicklung zur GMP-konformen Verarbeitung von transgenen Tabakpflanzen	44
Kostengünstige Gaschromatographie mittels Sensorarray für Lebensmittelschnelltests	46
Methodische Aspekte bei der Testung von Nanopartikeln (TiO <sub>2</sub> )	48
Bioverfügbarkeit von Schadstoffen - nachhaltiges Flächenmanagement	50
Methylquecksilber in Fischen - Sichere Analytik für hohe Qualitätsansprüche	52
Retrospektives Monitoring von perfluorierten Verbindungen in archivierten Silbermöveneieren	54
Physik statt Chemie: Die Wirkung öliger Flüssigkeiten auf Wasserorganismen	56

# Contents

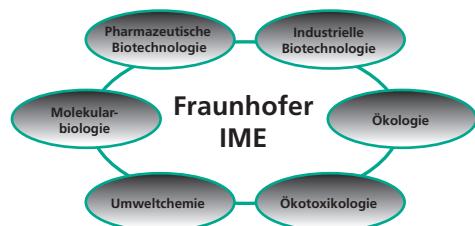
<b>Preface</b>	3
<b>Fraunhofer IME Profile</b>	9
Operational and Scientific Approach, Competencies	9
Molecular Biology	9
Applied Ecology	13
Organization	14
Advisory Board	17
<b>Research and Development for Industrial and Public Partners</b>	19
Molecular Biology	19
Applied Ecology	23
Institute Facilities and Equipment	27
<b>Institute Data 2008</b>	29
<b>Research Activities and Applications</b>	31
Polyphenoloxidase Silencing Improves Extraction of Latex from Dandelion	33
Integrated Microfluidic Diagnostic Systems	35
Luminescent Nanoparticles for Applications in Diagnostic Imaging	37
Identification of New Plant Species for Protein Production	39
Production of the Human, Cancer-specific Antibody H10 in CHO-Cells	41
Engineering Durable Pathogen Resistance in Grapevine: GFLV-specific Antibodies Confer Virus Resistance	43
Process Development for the Processing of Transgenic Tobacco Plants under GMP Conditions	45
Low Cost Gas Chromatography Using Sensor Array for Food Screening Tests	47
Methodic Aspects in the Testing of Nano Particles (TiO <sub>2</sub> )	49
Bioavailability of Contaminants - Sustainable Management of Contaminated Sites	51
Methyl Mercury in Fish - Assured Analysis for High Quality Demands	53
Retrospective Monitoring of Perfluorinated Compounds in Archived Herring Gull Eggs	55
Physical Effects of Oily Liquids	57

Sicherheit der Extrapolation von Wachstumsdaten aus Standardtests auf die NOEC von Fish Full Life Cycle Tests bei der Risikobewertung von DMI-Fungiziden	58
Meiobenthos in Mikrokosmen - Mögliche Auswirkungen auf den Verbleib Sediment-gebundener Substanzen	60
Evaluierung von Populationsmodellen im Hinblick auf ihre mögliche Anwendung in der ökologischen Risikoabschätzung von Chemikalien (EPOCH)	62
Rotational Crop-Studien nach OECD-Richtlinien – Aufnahme und Metabolismus von Pflanzenschutzmitteln in Nutzpflanzen	64
<b>Namen, Daten, Ereignisse</b>	66
Das Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology (CMB)	66
Der Startschuss für ein Fraunhofer-Center (CSB) in Chile ist gefallen; Besuch des chilenischen Wirtschaftsministers Hugo Lavados im Fraunhofer IME; Expo Alemania	70
Inbetriebnahme eines Joint Venture Labors für den Echtheitsnachweis für Kaschmirwolle am Beijing Center of Physical and Chemical Analysis (BCPCA) in Peking	72
Minister Eckhard Uhlenberg besucht das IME Schmallenberg; Preis der Max-Buchner-Forschungsstiftung für Technische Chemie an Fachhochschulen für Benedikt Engels; Fh-Ehrenplakette für Nico Böhmer	74
<b>Netzwerke und Kooperationen</b>	76
Die Fraunhofer-Gesellschaft	76
Fraunhofer-Verbund Life Sciences	78
Die Fraunhofer-Allianz »Food Chain Management«	80
Fraunhofer-Allianz Photokatalyse Fraunhofer-Forschung in Zukunftsfeldern Kooperationen: Industrie, EU, Lehrtätigkeiten	82
Mitarbeit in Fachorganisationen und Gremien	86
Ausrichtung von Veranstaltungen, Präsentation auf Messen/Ausstellungen	87
<b>Wissenschaftliche Veröffentlichungen</b>	88
Veröffentlichungen	88
Patente	92
Dissertationen; Diplom-, Bachelor- und Master-Arbeiten	92
Vorträge und Poster	93
<b>Impressum, Kontakt</b>	100

Safe Extrapolation of Growth Data from Standard Tests to the NOEC of Fish Full Life Cycle Tests in the Risk Assessment of DMI-Fungicides	59
Meiobenthos in Microcosms - Potential Impact on the Fate of Sediment-bound Substances	61
Evaluation of Existing Population Models for Their Potential Application in Ecological Risk Assessment of Chemicals (EPOCH)	63
Rotational Crop Studies according to OECD Guidelines - Uptake and Metabolism of Pesticides by Crops	65
<b>Names, Dates, Events</b>	67
Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology (CMB)	67
Launching the Development of the Fraunhofer Center for Systems Biology (CSB) in Chile; The Chilean Minister of Economy, Hugo Lavados, visits the Fraunhofer IME in Aachen; Expo Alemania	69
Establishing a Joint Venture Laboratory for the Facial Signature Authentication of Cashmere Wool at the Beijing Centre of Physical and Chemical Analysis (BCPCA) in Beijing	71
Eckhard Uhlenberg, Minister for the Environment in the State of North Rhine-Westfalia Visits the IME in Schmallenberg; Prize of the Max Buchner Research Foundation for Technical Chemistry Awarded to Benedikt Engels; FH Badge of Honour for Nico Böhmer	73
<b>Network in Science and Industry</b>	77
The Fraunhofer-Gesellschaft	77
The Fraunhofer Group for Life Sciences	79
The Fraunhofer Food Chain Management Alliance	81
Fraunhofer Photocatalysis Alliance; Fraunhofer Research in Future Technologies	83
Cooperations: Industry, EU Projects, Lecturing	85
Memberships of Editorial Boards and Committees	86
Organization of Scientific Meetings and Courses; Presentations at Fairs and Exhibitions	87
<b>Scientific Publications</b>	88
Publications	88
Patents	92
Doctoral Theses; Diploma, Bachelor and Master Theses	92
Presentations and Posters	93
<b>Editorial Notes, Contact</b>	100

# Das Institut im Profil

## Aufgaben, Schwerpunkte, Kompetenzen



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

### Molekularbiologie

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

Unsere Aktivitäten liegen insbesondere in den Bereichen:

### Funktionelle und Angewandte Genomik

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

Die Abteilung hat ein neuartiges Verfahren zur Auffindung besserer Kontrollelemente (Promotoren, Terminationen) aus mikrobiellen, tierischen und pflanzlichen Organismen entwickelt, welches in kurzer Zeit die Bereitstellung konstitutiver und induzierbarer

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

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

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

### Pharmazeutische Produktentwicklung

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

Hauptschwerpunkte der Abteilung sind daher sowohl die Entwicklung neuer Antikörper-basierter Wirkstoffe für den klinischen Einsatz bei Mensch und Tier als auch die Optimierung wirtschaftlich etablierter bzw. pharmazeu-

Fraunhofer IME Profile

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

Molecular Biology

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

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

Our activities are divided into the following business areas:

Functional and Applied Genomics

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

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

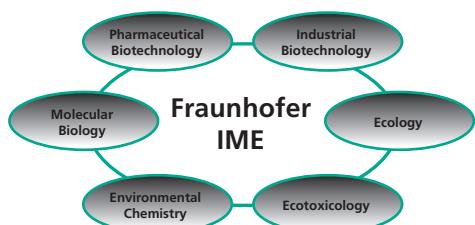
oping methods to accelerate the discovery of constitutive and inducible promoters. As well as making new cell cultures and production lines available, this business area is also involved in developing an alternative system for the stable transformation of single plant cells.

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

## Pharmaceutical Product Development

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

## Operational and Scientific Approach, Competencies





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

### Pflanzen- und industrielle Biotechnologie

Mit Hilfe der Biotechnologie können Pflanzen so modifiziert werden, dass sie verbesserte agronomische Eigenschaften aufweisen, wie z. B. Resistenz gegen Pflanzenpathogene. Biosynthese-wege können auf gentechnischem Wege moduliert werden, um definierte Sekundärmetabolite anzureichern oder deren Konzentration zu reduzieren. Dies dient zur Produktion pflanzlicher Metabolite oder zur Steigerung des Nährwerts von Pflanzen. Zudem kann die Pflanze auch als Biofabrik genutzt werden, um technische Enzyme oder pharmazeutisch wichtige Proteine in

großen Mengen zu produzieren. Diese als Molekulares Farming bezeichnete Technik hat sich als alternatives Protein-Produktionssystem bewährt, was durch eine Vielzahl in Pflanzen produzierter Wirkstoffe wie Antikörper, Blutersatzstoffe, Impfstoffe und Enzyme belegt wird. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Erhöhung der Expression und Stabilität rekombinanter Proteine in pflanzlichen Zellen. Zudem werden Pflanzen, aber auch Mikroorganismen, für neue Anwendungen in der industriellen Biotechnologie eingesetzt. Die Forschungsaktivitäten liegen hier vor allem in der Bereitstellung erneuerbarer Rohstoffe sowie in den Bereichen Biokatalyse und Biotransformation.

### Integrierte Produktionsplattformen

Die Herstellung von rekombinanten Proteinen mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen (GVO) kann mittels einer breiten Palette von Produktionsplattformen erfolgen, die aus biologischer, prozesstechnischer sowie markttechnischer und regulatorischer Sicht völlig unterschiedliche Eigenschaften aufweisen. Aufgrund dessen ist spätestens nach der "Proof-of-concept"-Phase eine Evaluierung notwendig, die diese langfristigen Erfordernisse überprüft, eine nachhaltige Entwicklung vorzeichnet und Fehlentwicklungen vermeidet. Aufgrund der langjährigen Erfahrung mit den relevanten Systemen im Pilotmaßstab und mit einer Vielzahl unterschiedlichster Proteine ist die Abteilung IPP in der Lage, Industriekunden in diesem Aufgabenfeld planerisch und praktisch zur Seite zu stehen. Um für den internen wie externen Bedarf forschnah Wirkstoffe für klinische Prüfungen herstellen zu können, wurde im Rahmen des Neubaus ein Multi-Purpose GMP-Technikum mit zwei Produktionslinien errichtet, das im Berichtsjahr fertig gestellt und in den wesentlichen Teilen qualifiziert wurde.

Nach der Durchführung von Validierungsläufen erwarten wir Anfang 2009 eine Herstellungserlaubnis, die das IME in die Lage versetzt, Aktive Pharmazeutische Wirkstoffe (API) für klinische Prüfungen von Pharmazeutika bereitzustellen zu können.

### Auftragsarbeiten

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



involving molecular evolution are used to optimize these recombinant reagents, facilitating rational protein design.

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

### Plant and Industrial Biotechnology

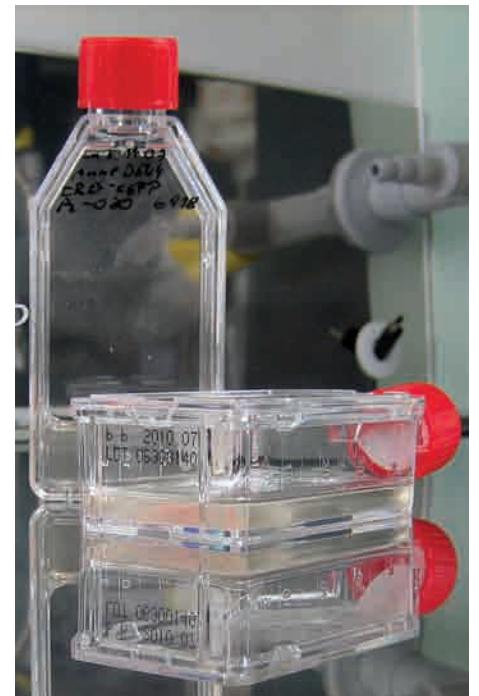
Through the application of biotechnology, plants can be modified to improve their agronomic traits, e.g. increased resistance against pathogens. Furthermore, metabolic pathways can be modulated by genetic engineering to enrich defined secondary metabolites or to reduce their concentration within the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

### Integrated Production Platforms

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

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

A multi-purpose GMP facility has been constructed at the IME, and its core facilities and equipment have been qualified. Having successfully carried out validation runs, we anticipate that permission to produce active pharmaceutical ingredients (APIs) will be granted by the local authorities by beginning 2009. This will extend our services to include the contract manufacture of biopharmaceuticals for our internal and external partners in the field of clinical research.



### Contract Services

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

## Angewandte Oekologie

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

Die Aktivitäten sind in folgenden Geschäftsfeldern gebündelt.

## Pflanzenschutzmittelsicherheit

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

## Chemikalien- und Produktsicherheit

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

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

## Boden- und Gewässerschutz

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

## Umweltmonitoring

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

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

## Lebens- und Futtermittelsicherheit

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

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

## Applied Ecology

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

The present topics and business areas are:

### Safety of Plant Protection Products

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

### Chemical and Product Safety

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

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

### Soil and Water Protection

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

### Environmental Monitoring

Many economic and environmental policy decisions are based on what is known about the occurrence and distribution of chemical substances in the environment. We have long experience in the detection of target compounds in all environmental matrices. Modern devices and procedures for trace analysis enable us to detect elements and



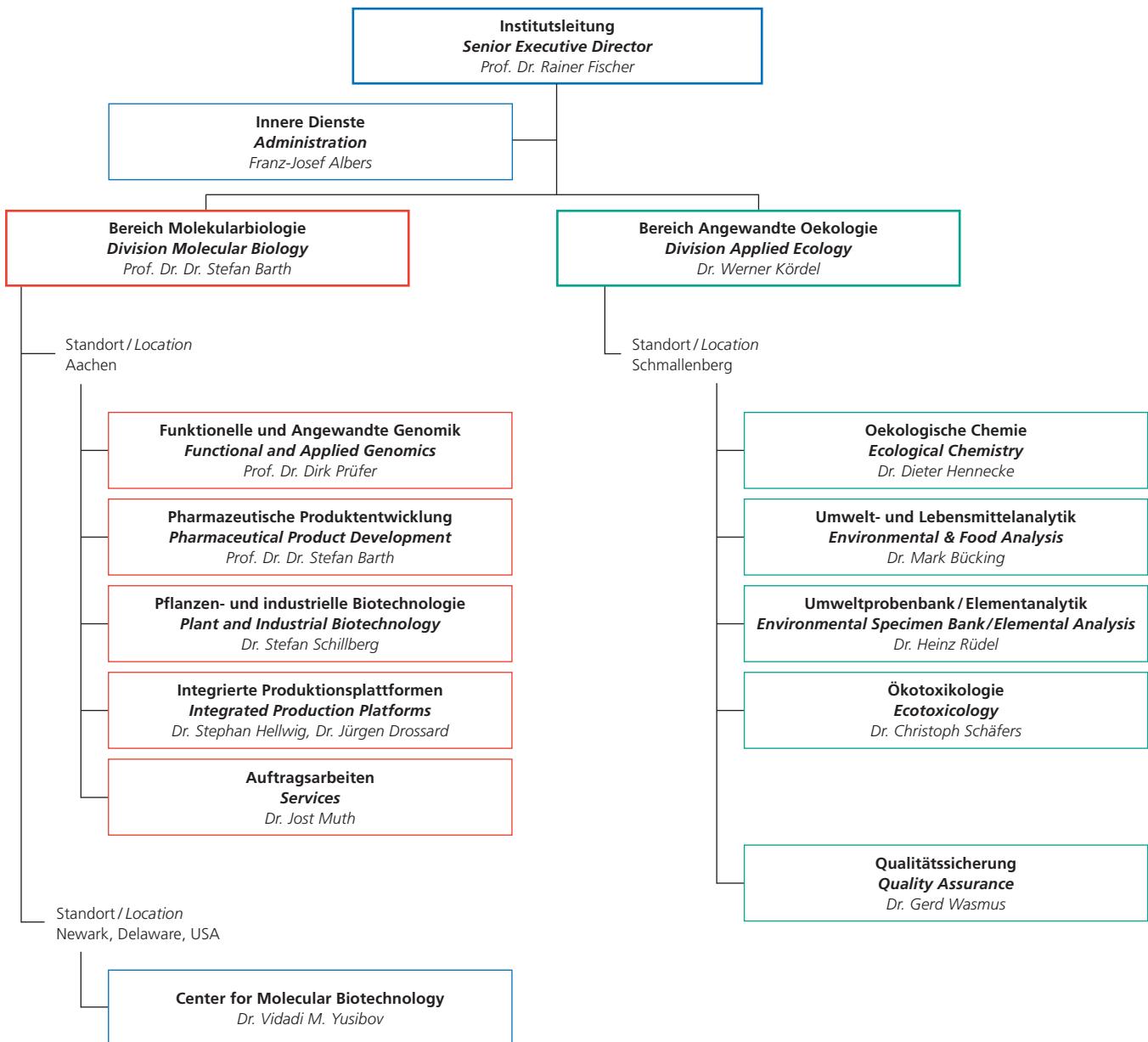
organic compounds at the lowest levels. For quality assurance we hold accreditations for atomic spectrometry, high performance liquid chromatography, gas chromatography and sample preparation.

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

### Food and Feed Safety

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

## Organigramm *Organization*



Januar 2009



**Prof. Dr. Rainer Fischer**  
Senior Executive Director  
Tel +49 241 6085-11010  
[rainer.fischer@ime.fraunhofer.de](mailto:rainer.fischer@ime.fraunhofer.de)



**Prof. Dr. Stefan Barth**  
Head Molecular Biology Division/  
Pharmaceutical Product Development  
Tel +49 241 6085-11060  
[stefan.barth@ime.fraunhofer.de](mailto:stefan.barth@ime.fraunhofer.de)



**Dr. Werner Kördel**  
Head Applied Ecology Division  
Tel +49 2972 302-217  
[werner.koerdel@ime.fraunhofer.de](mailto:werner.koerdel@ime.fraunhofer.de)



**Prof. Dr. Dirk Prüfer**  
Functional and Applied Genomics  
Tel +49 251 8322-302  
[dirk.pruefer@ime.fraunhofer.de](mailto:dirk.pruefer@ime.fraunhofer.de)



**Dr. Stefan Schillberg**  
Plant Biotechnology  
Tel +49 241 6085-11050  
[stefan.schillberg@ime.fraunhofer.de](mailto:stefan.schillberg@ime.fraunhofer.de)



**Dr. Christoph Schäfers**  
Ecotoxicology  
Tel +49 2972 302-270  
[christoph.schaefers@ime.fraunhofer.de](mailto:christoph.schaefers@ime.fraunhofer.de)



**Dr. Dieter Hennecke**  
Ecological Chemistry  
Tel +49 2972 302-209  
[dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de](mailto:dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de)



**Dr. Stephan Hellwig**  
Integrated Production Platforms  
Tel +49 241 6085-13070  
[stephan.hellwig@ime.fraunhofer.de](mailto:stephan.hellwig@ime.fraunhofer.de)



**Dr. Jürgen Drossard**  
Integrated Production Platforms  
Tel +49 241 6085-13060  
[juergen.drossard@ime.fraunhofer.de](mailto:juergen.drossard@ime.fraunhofer.de)



**Dr. Heinz Rüdel**  
Specimen Bank/Elemental Analysis  
Tel +49 2972 302-301  
[heinz.ruedel@ime.fraunhofer.de](mailto:heinz.ruedel@ime.fraunhofer.de)



**Dr. Mark Bücking**  
Environmental & Food Analysis  
Tel +49 2972 302-304  
[mark.buecking@ime.fraunhofer.de](mailto:mark.buecking@ime.fraunhofer.de)



**Dr. Vidadi M. Yusibov**  
Center Molecular Biotechnology  
Tel +1 302 369 36 35  
[vyusibov@fraunhofer.org](mailto:vyusibov@fraunhofer.org)



**Dr. Jost Muth**  
Services  
Tel +49 241 6085-12050  
[jost.muth@ime.fraunhofer.de](mailto:jost.muth@ime.fraunhofer.de)



**Dr. Gerd Wasmus**  
Quality Assurance  
Tel +49 2972 302-236  
[gerd.wasmus@ime.fraunhofer.de](mailto:gerd.wasmus@ime.fraunhofer.de)

## Kuratorium

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

Mitglieder des Kuratoriums im Berichtsjahr waren:

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

Dr. Gerhard Görlitz  
Bayer CropScience AG, Frankfurt

Dr. Rolf Günther  
Altonabiotec, Hamburg

Prof. Dr. Fritz Kreuzaler  
RWTH Aachen

Dr. Manfred Lefèvre  
Syngenta Agro GmbH, Frankfurt

Dr. Hans-Gerd Nolting  
Bundesamt für Verbraucherschutz  
und Lebensmittelsicherheit (BVL),  
Braunschweig

Dr. Jürgen Oldeweme  
BASF AG, Limburgerhof

Dr. Christian Patermann, Bonn  
Forschungszentrum Jülich

Prof. Dr. Burkhard Rauhut  
RWTH Aachen

Dr. Thomas Reichelt  
Bundesministerium der Verteidigung,  
Bonn

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

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

Prof. Dr.-Ing. Ernst Schmachtenberg  
Rektor, RWTH Aachen

MinDirig Karl Schultheis  
Landtag Nordrhein-Westfalen,  
Düsseldorf

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

Dr. Walter Sterzel  
Henkel KGaA, Düsseldorf

Die jährliche Kuratoriumssitzung wurde am 8. Mai 2008 im Fraunhofer IME in Aachen abgehalten. Der Vorstand der Fraunhofer-Gesellschaft war durch Herrn Professor Dr. Ulrich Buller vertreten.

## Advisory Board

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

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

Dr. Gerhard Görlitz  
Bayer CropScience AG, Frankfurt

Dr. Rolf Günther  
Altonabiotec, Hamburg

Prof. Dr. Fritz Kreuzaler  
RWTH Aachen

Dr. Manfred Lefèvre  
Syngenta Agro GmbH, Frankfurt

Dr. Hans-Gerd Nolting  
Federal Office of Consumer Protection  
and Food Safety (BVL), Braunschweig

Dr. Jürgen Oldeweme  
BASF AG, Limburgerhof

Dr. Christian Patermann,  
Research Centre Jülich

Prof. Dr. Burkhard Rauhut  
RWTH Aachen

Dr. Thomas Reichelt  
Federal Ministry of Defence, Bonn

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

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

Prof. Dr.-Ing. Ernst Schmachtenberg  
Rector, RWTH Aachen

MinDirig Karl Schultheis  
State North Rhine-Westphalia,  
Düsseldorf

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

Dr. Walter Sterzel  
Henkel KGaA, Düsseldorf

The annual meeting of the Advisory  
Board was held on May 8th, 2008 in  
the Fraunhofer IME in Aachen. The  
Executive Board of the Fraunhofer  
Gesellschaft was represented by  
Professor Dr. Ulrich Buller.

# Forschungs- und Dienstleistungsangebot

## Bereich Molekularbiologie



### Auftragsarbeiten

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

### Ansprechpartner

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

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

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

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

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

### Pflanzentransformation

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

Produktion rekombinanter Proteine,  
biotechnologische Prozessentwicklung  
Dr. Stephan Hellwig  
Tel: +49 241 6085–13070  
stephan.hellwig@ime.fraunhofer.de

### Immunisierungsstrategien

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

### Downstream Processing

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

### Funktionelle und Angewandte Genomik

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

### Ansprechpartner

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

# Research and Development for Industrial and Public Partners

## Contract Services

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

## Contact

DNA sequencing/chip technologies

Dr. Jost Muth

Tel: +49 241 6085–12051

jost.muth@ime.fraunhofer.de

Proteomics, protein bioanalytics

Protein crystallization and structural prediction

Dr. Kurt Hoffmann

Tel: +49 241 6085–12031

kurt.hoffmann@ime.fraunhofer.de

Metabolomics

Dr. Stefan Jennewein

Tel: +49 241 6085–12120

stefan.jennewein@ime.fraunhofer.de

Cell sorting

Dr. Michael Stöcker

Tel: +49 241 6085–11121

stoecker@molbiotech.rwth-aachen.de

High Throughput Imaging HTI

Dr. Stefano di Fiore

Tel: +49 241 6085–10460  
[stefano.difiore@ime.fraunhofer.de](mailto:stefano.difiore@ime.fraunhofer.de)

Plant transformation  
Antibody generation  
Dr. Stefan Schillberg  
Tel: +49 241 6085–11050  
[stefan.schillberg@ime.fraunhofer.de](mailto:stefan.schillberg@ime.fraunhofer.de)

Production of recombinant proteins  
Biotech process development  
Dr. Stephan Hellwig  
Tel: +49 241 6085–13070  
[stephan.hellwig@ime.fraunhofer.de](mailto:stephan.hellwig@ime.fraunhofer.de)

Immunization strategies  
Dr. Torsten Klockenbring  
Tel: +49 241 6085–11461  
[torsten.klockenbring@ime.fraunhofer.de](mailto:torsten.klockenbring@ime.fraunhofer.de)

Downstream processing  
Dr. Jürgen Drossard  
Tel: +49 241 6085–13060  
[juergen.drossard@ime.fraunhofer.de](mailto:juergen.drossard@ime.fraunhofer.de)

## Molecular Biology Division



## Functional and Applied Genomics

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

## Contact

Prof. Dr. Dirk Prüfer

Tel: +49 251 8322–302

[dirk.pruefer@ime.fraunhofer.de](mailto:dirk.pruefer@ime.fraunhofer.de)

## Pharmazeutische Produktentwicklung

- Entwicklung rekombinanter Proteine zur Diagnose und Therapie
  - Neue Immunisierungsstrategien zur Entwicklung monoklonaler Antikörper
  - Selektion und Charakterisierung rekombinanter Antikörper
  - Ableitung mono- und höhervalenter Fusionsproteine (Prodrgogen, Toxine, bispezifische Antikörper)
  - Expression funktioneller rekombinanter Proteine in heterologen Expressionssystemen (*E.coli*, Säugерzellen)
- Optimierung validierter Bindungsstrukturen
  - rekombinante Techniken und molekulare Evolution
  - Entwicklung neuer Plattformtechnologien
- Entwicklung neuer Strategien zur Diagnose und Behandlung von Tumorerkrankungen, Allergien und Autoimmunkrankheiten
  - *in vitro*-Diagnose
  - *in vivo* Diagnose
  - innovative Immuntherapeutika in präklinischen Tiermodellen
- Assayentwicklung, Optimierung und Qualitätskontrolle

### Ansprechpartner

Prof. Dr. Dr. Stefan Barth  
Tel: +49 241 6085-11060  
[stefan.barth@ime.fraunhofer.de](mailto:stefan.barth@ime.fraunhofer.de)

## Pflanzen- und industrielle Biotechnologie

- Identifizierung, Klonierung und Verbesserung von Targetgenen
- Generierung und Charakterisierung von monoklonalen Antikörpern und rekombinannten Antikörperfragmente
- Pflanzentransformation (Mono- und Dicots)
- Herstellung pathogen- und stressresistenter Pflanzen
- Entwicklung und Optimierung transgener Nutzpflanzen
- Phytoremediation
- Molecular Farming: Produktion rekombinanter Pharmazeutika und technischer Proteine in Pflanzen und Pflanzensuspensionszellen
- Strategien zur Verbesserung der Expression und Stabilität rekombinanter Proteine
- Entwicklung neuer Reinigungsstrategien
- Produktion rekombinanter Pharmazeutika in alternativen Expressionssystemen (Bakterien, Hefen, tierische Zellkulturen)
- Entwicklung maßgeschneiderter Biokatalysatoren mittels gelenkter Proteinevolution
- Screening nach „neuen“ Biokatalysatoren mittels Quorum Sensing Quenching
- Biokatalyse und Biotransformationsreaktionen im Labormaßstab
- Metabolic Engineering von Mikroorganismen (inkl. Metabolomics) und Pflanzen
- Klassische Stammverbesserung von aeroben und anaeroben Mikroorganismen

### Ansprechpartner

Dr. Stefan Schillberg  
Tel: +49 241 6085-11050  
[stefan.schillberg@ime.fraunhofer.de](mailto:stefan.schillberg@ime.fraunhofer.de)

## Integrierte Produktionsplattformen

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

### Ansprechpartner

Dr. Stephan Hellwig  
Tel: +49 241 6085-13070  
[stephan.hellwig@ime.fraunhofer.de](mailto:stephan.hellwig@ime.fraunhofer.de)  
Dr. Jürgen Drossard  
Tel: +49 241 6085-13060  
[juergen.drossard@ime.fraunhofer.de](mailto:juergen.drossard@ime.fraunhofer.de)

## Molecular Biotechnology (USA)

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

### Ansprechpartner

Dr. Vidadi M. Yusibov  
Tel: +1 302 369 37 66  
[vyusibov@fraunhofer.org](mailto:vyusibov@fraunhofer.org)

## Development of Pharmaceutical Products

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

### Contact

Prof. Dr. Dr. Stefan Barth  
 Tel: +49 241 6085–11060  
[stefan.barth@ime.fraunhofer.de](mailto:stefan.barth@ime.fraunhofer.de)

## Plant and Industrial Biotechnology

- Identification, cloning and optimization of target genes
- Generation and characterization of monoclonal antibodies and recombinant antibody fragments
- Plant transformation (monocots and dicots)
- Production of pathogen- and stress-resistant plants
- Development and optimization of transgenic crops
- Phytoremediation
- Molecular Farming: Production of recombinant pharmaceuticals and technical proteins in plants and plant suspension cells
- Strategies for improved expression and stability of recombinant proteins
- Development of novel purification strategies
- Production of recombinant pharmaceuticals in alternative expression systems (bacteria, yeast, animal cell cultures)
- Development of tailor-made biocatalysts using directed protein evolution
- Screening for novel biocatalysts based on quorum sensing quenching
- Lab-scale biocatalysis and biotransformation reactions
- Metabolic engineering of microorganisms (incl. metabolomics) and plants
- Classical strain improvement of aerobic and anaerobic microorganisms

### Contact

Dr. Stefan Schillberg  
 Tel: +49 241 6085–11050  
[stefan.schillberg@ime.fraunhofer.de](mailto:stefan.schillberg@ime.fraunhofer.de)

## Integrated Production Platforms

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

### Contact

Dr. Stephan Hellwig  
 Tel: +49 241 6085–11240  
[stephan.hellwig@ime.fraunhofer.de](mailto:stephan.hellwig@ime.fraunhofer.de)  
 Dr. Jürgen Drossard  
 Tel: +49 241 6085–11250  
[juergen.drossard@ime.fraunhofer.de](mailto:juergen.drossard@ime.fraunhofer.de)

## Molecular Biotechnology (USA)

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

### Contact

Dr. Vidadi M. Yusibov  
 Tel: +1 302 369 37 66  
[vyusibov@fraunhofer.org](mailto:vyusibov@fraunhofer.org)

## Bereich Angewandte Oekologie



### Pflanzenschutzmittelsicherheit

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

### Ansprechpartner

#### Chemie

Dr. Dieter Hennecke

Tel: +49 2972 302-209

[dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de](mailto:dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de)

#### Expositionsmodellierung

Dr. Michael Klein

Tel: +49 2972 302-317

[michael.klein@ime.fraunhofer.de](mailto:michael.klein@ime.fraunhofer.de)

#### Ökotoxikologie

Dr. Christoph Schäfers

Tel: +49 2972 302-270

[christoph.schaefers@ime.fraunhofer.de](mailto:christoph.schaefers@ime.fraunhofer.de)

### Chemikalien- und Produktsicherheit

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

### Ansprechpartner

#### Chemie

Dr. Dieter Hennecke

Tel: +49 2972 302-209

[dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de](mailto:dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de)

#### Ökotoxikologie

Dr. Andrea Wenzel

Tel: +49 2972 302-329

[andrea.wenzel@ime.fraunhofer.de](mailto:andrea.wenzel@ime.fraunhofer.de)

## Safety of Plant Protection Products

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

## Contact

### Chemistry

Dr. Dieter Hennecke  
Tel: +49 2972 302–209

[dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de](mailto:dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de)

### Modeling

Dr. Michael Klein  
Tel: +49 2972 302–317

[michael.klein@ime.fraunhofer.de](mailto:michael.klein@ime.fraunhofer.de)

### Ecotoxicology

Dr. Christoph Schäfers  
Tel: +49 2972 302–270

[christoph.schaefers@ime.fraunhofer.de](mailto:christoph.schaefers@ime.fraunhofer.de)

## Chemical and Product Safety

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

## Contact

### Chemistry

Dr. Dieter Hennecke  
Tel: +49 2972 302–209

[dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de](mailto:dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de)

### Ecotoxicology

Dr. Andrea Wenzel  
Tel: +49 2972 302–329

[andrea.wenzel@ime.fraunhofer.de](mailto:andrea.wenzel@ime.fraunhofer.de)

## Applied Ecology Division



## Boden- und Gewässerschutz

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

## Ansprechpartner

### Bodenbiologie

Dr. Kerstin Hund-Rinke  
Tel: +49 2972 302–266

kerstin.hund-rinke@ime.fraunhofer.de

### Ökologische Chemie

Dr. Kerstin Derz  
Tel: +49 2972 302–201

kerstin.derz@ime.fraunhofer.de

### Gewässerqualität

Dr. Andrea Wenzel

Tel: +49 2972 302–329

andrea.wenzel@ime.fraunhofer.de

## Umweltmonitoring

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

## Ansprechpartner

### Monitoring und Elementanalytik

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

### Organische Analytik

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

## Lebens- und Futtermittelsicherheit

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

## Ansprechpartner

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

Dr. Björn Seidel  
Tel: +49 2972 302–330  
bjoern.seidel@ime.fraunhofer.de

## Soil and Water Protection

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

## Contact

### Soil biology

Dr. Kerstin Hund-Rinke  
Tel: +49 2972 302–266

[kerstin.hund-rinke@ime.fraunhofer.de](mailto:kerstin.hund-rinke@ime.fraunhofer.de)

### Ecological chemistry

Dr. Kerstin Derz  
Tel: +49 2972 302–201

[kerstin.derz@ime.fraunhofer.de](mailto:kerstin.derz@ime.fraunhofer.de)

### Water quality

Dr. Andrea Wenzel  
Tel: +49 2972 302–329

[andrea.wenzel@ime.fraunhofer.de](mailto:andrea.wenzel@ime.fraunhofer.de)

## Environmental Monitoring

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

## Contact

### Monitoring and elemental analysis

Dr. Heinz Rüdel  
Tel: +49 2972 302–301  
[heinz.ruedel@ime.fraunhofer.de](mailto:heinz.ruedel@ime.fraunhofer.de)

### Organic analysis

Dr. Josef Müller  
Tel: +49 2972 302–216  
[josef.mueller@ime.fraunhofer.de](mailto:josef.mueller@ime.fraunhofer.de)



## Food and Feed Safety

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

## Contact

Dr. Mark Bücking  
Tel: +49 2972 302–304  
[mark.buecking@ime.fraunhofer.de](mailto:mark.buecking@ime.fraunhofer.de)

Dr. Björn Seidel  
Tel: +49 2972 302–330  
[bjoern.seidel@ime.fraunhofer.de](mailto:bjoern.seidel@ime.fraunhofer.de)



## Ausstattung des Instituts

### Liegenschaft und Nutzflächen

Das Institut verfügt in Schmallenberg über eine Nutzfläche von ca. 6 600 m<sup>2</sup>. Etwa ¾ dieser Fläche werden als Laboratorien bzw. Umwelt simulationsanlagen genutzt. Für die Umweltprobenbank des Bundes und Probenbanken für weitere Kunden steht ein Gebäude mit 350 m<sup>2</sup> als Cryolager zur Verfügung. Die Institutsgebäude in Aachen umfassen eine Hauptnutzungsfläche von 5 400 m<sup>2</sup> einschl. 1000 m<sup>2</sup> Gewächshausfläche und GMP-Gebäude. In Schmallenberg und Aachen sind Laborräume des Sicherheitsstandards S1 und S2 vorhanden; der Institutsteil in Schmallenberg verfügt zudem über Laboratorien des Sicherheitsstandards L2 und L3.

### Versuchseinrichtungen und -geräte

#### Molekularbiologie

- Biomek 2000 Robotic Stationen
- Biomek FX 96 Kanal Roboter
- Tecan Proteinkristallisationsroboter
- ABI 3730 Sequenzierer
- ABI PRISM 7700 RTPCR System
- QPix Colony Picker, Microarray Printer
- ScanArray 5000 Biochip Scanner
- Fuji Phosphor und Chemiluminescent Imaging System
- Leica Spektral-konfokales Mikroskop
- Evotec Opera System (Hochdurchsatz konfokales Laserimaging System)
- Evotec Cytoclon 300 (Einzelzell-klonierungssystem)
- Leica DM-RB Research Microscopes & Princeton CCD Kameras
- Fuji LAS 1000 gekühltes Kamerasytem
- Fuji FLA 2000 Bio Imaging Analyzer Mess-System
- Beckton Dickenson FACScalibur
- Beckton Dickenson FACSVantage
- Zellkulturlaboratorien inkl. automatisierter Klonselektion und -picken
- PALM microbeam laser microdissection system

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

#### Angewandte Ökologie

- Geräte für <sup>14</sup>C-Analytik (HPLC, DC, LSC)
- Geräte für anorganische Spurenanalytik (z. B. ICP-MS, HPLC-ICP-MS, GC-ICP-MS, ICP-OES, Quecksilber-Analysatoren, IC)
- Ausstattung für organische Spurenanalytik (z. B. AED, GC-MS/MS, SBSE-GC/MS/O, HPLC-MS/MS)

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

#### Anlagen zur Umwelt simulation (\*innerhalb des Kontrollbereichs)

- 2 x16 aquatische Mikrokosmen (1 m<sup>3</sup>) mit Jahreszeit-Simulation\*
- Fließgewässersimulationsanlage\*
- Anlage zur Simulation von Boden- und Abfallbehandlung unter umweltrelevanten Extrembedingungen\*
- Freilandlysimeter zur gezielten Belastung von Ökosystemausschnitten\*
- Gewächshaus mit verschiedenen Klimazonen zur Kultivierung von Kulturen auch auf Lysimetern\*
- Klimakammer
- Mobile Anlage zur vor-Ort-Messung der NO<sub>x</sub>-Elimination aus der Luft an Nano-beschichteten Materialen

#### Aquatische Freilandmesokosmen (in Kooperation)

- 15 Freiland-Teiche (5 m<sup>3</sup>); Mesokosmanlage, gaiac, RWTH Aachen
- 5 Mesokosmosanlagen (enclosure systems) für max. 19–25 Enclosures (2m<sup>3</sup>), Mesocosm GmbH, Homberg

#### Spezialsoftware/Simulationsmodelle

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



## Institute Facilities and Equipment

The Fraunhofer IME in Schmallenberg comprises about 6 600 m<sup>2</sup> office and laboratory space. About 75 % of the area is used for laboratories and environmental simulation facilities. The institute building in Aachen comprises 5 400 m<sup>2</sup> office and laboratory space, a greenhouse and a GMP facility. Level 1 and Level 2 containment facilities are available in Schmallenberg and Aachen; level 2 and 3 laboratories are available in Schmallenberg. In Schmallenberg a special building with 350 m<sup>2</sup> is available as cryostorage facility for the Federal Environmental Specimen Bank and for cryobanks for other customers.

## Special Equipment and Work Tools

### Molecular Biology

- Biomek 2000 robotic stations
- Biomek FX 96 channel roboter
- Tecan protein crystallization roboter
- ABI 3730 DNA Analyzer
- ABI PRISM 7700 RTPCR System
- QPix colony picker and micro array printer
- ScanArray 5000 biochip scanner
- Fuji phosphor and chemiluminescent imaging system
- Leica TCS-SP spectral confocal microscope
- Evotec Opera System (high throughput dual confocal laser imaging system)
- Evotec Cytocon 300 (single cell cloning system)
- Leica DM-RB research microscopes & Princeton CCD cameras
- Fuji LAS 1000 cooled camera system
- Fuji FLA 2000 bio imaging analysis system
- Beckton Dickenson FACScalibur
- Beckton Dickenson FACSvantage
- Cell culture laboratories incl. automated cell selection and picking
- Palm laser microdissection system
- Particle gun

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

### Applied Ecology

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

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

- 7 flow-through facilities for ecotoxicological studies
  - 2 facilities for static ecotox studies (e.g. fish full life cycle studies)
  - Flow-through cytometer
  - Model sewage treatment plants
- Facilities for environmental simulations (\*isotopically labeled chemicals)
- 2x16 aquatic microcosms (1 m<sup>3</sup> volume) including seasonal simulation\*
  - Artificial stream system\*
  - Facilities for simulating soil and waste treatments under extreme ecological conditions\*
  - Facility for field studies involving special exposure of ecosystem compartments in plot trials\*
  - Glasshouse with different climatic zones for crop cultivation even on lysimeters\*
  - Climatic chamber
  - On site determination of NO<sub>x</sub>-elimination from the air by nano-coated materials

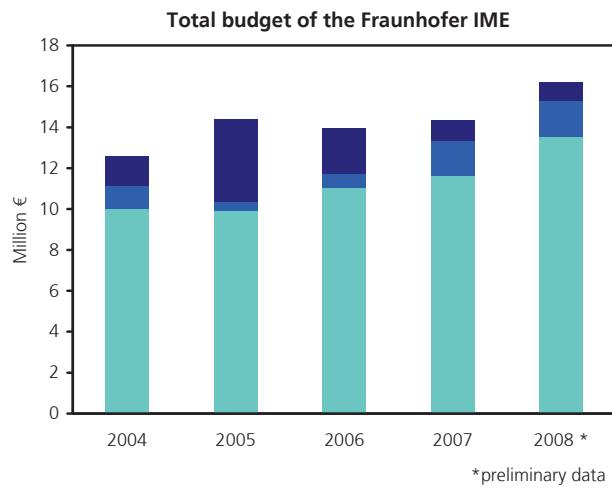
Outdoor mesocosm facilities (in cooperation)

- 15 outdoor ponds (5 m<sup>3</sup> volume) at gaiac, RWTH Aachen
- Five enclosure systems for outdoor aquatic studies at Mesocosm GmbH, Homberg

Software tools and simulation models

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

# Das Institut in Zahlen

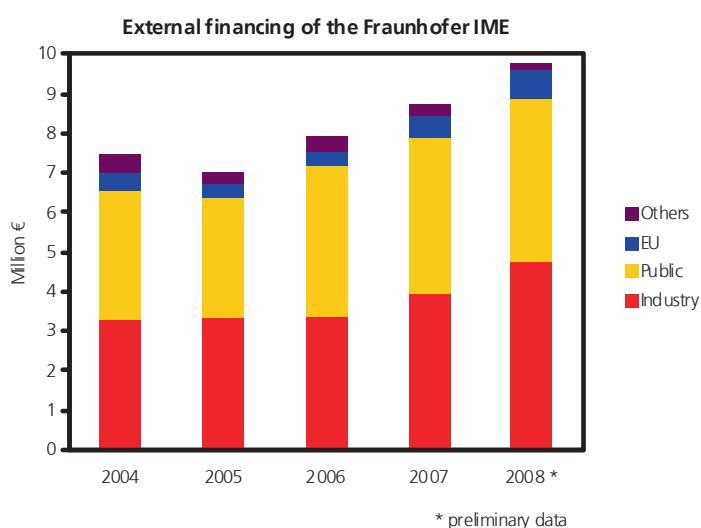


## Haushalt

Der Gesamthaushalt des Instituts betrug in 2008 16,2 Mio. €. Davon entfielen 13,6 Mio. € auf den Betriebshaushalt. Für 1,7 Mio. € wurden Normal- und Sonderinvestitionen zur Erweiterung und Erneuerung von technischen Geräten getätigt.

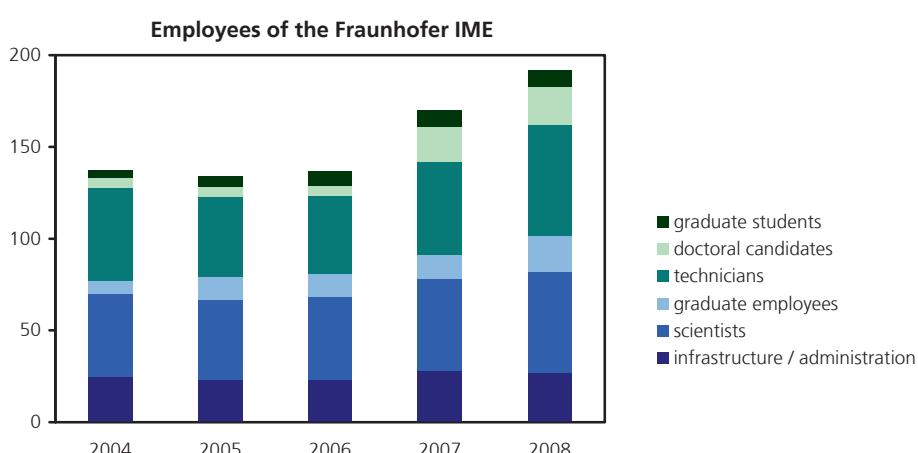
Zusätzlich standen 412 T€ an Ausbauinvestitionen für den Standort Aachen zur Verfügung. In den Standort Schmallenberg wurden 472 T€ investiert.

Die Erträge konnten auf 9,8 Mio. € gesteigert werden (+ 12 % im Vergleich zum Vorjahr). Der Industrieertragsanteil betrug 35 %.



## Personal

2008 waren im Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie 192 Personen angestellt, 13 % mehr als im Vorjahr. Der Frauenanteil betrug 48 %.



## CMB

Der Betriebshaushalt des Centers for Molecular Biotechnology in Newark, Delaware, belief sich 2008 auf 16,3 Mio. \$. Rund 13 % der Finanzierung des CMB stammte aus Mitteln der Fraunhofer-Gesellschaft, während der Industrieanteil bei 45 % lag. Ende 2008 waren 72 Personen am CMB angestellt.

# Institute Data, 2008

## Budget

The institute's total budget for the year under review was 16.2 million Euros. Basic and special investments for the extension and renewal of technical instruments amounted to 1.7 million Euros. An additional 412 000 Euros was available for building investments in Aachen, plus 472 000 Euros in Schmallenberg.

The institute obtained 9.8 million Euros from contract research, approximately 12 % more than in the previous year. The proportion of industrial projects for the operational budget was approximately 35 %.

## Staff

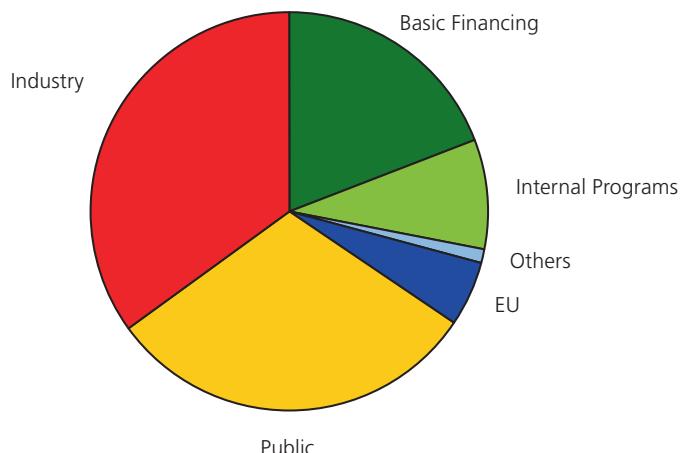
At the end of 2008, the Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology had 192 employees, 13 % more than in 2007. Approximately 48 % of the employees were female.

## CMB

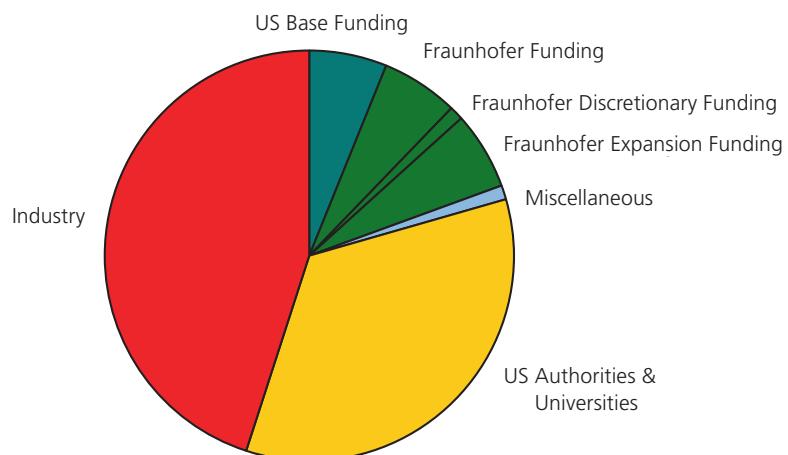
The operating budget of the Center for Molecular Biotechnology in Newark, Delaware, was \$16.3 million in 2008. Approximately 13 % of the CMB funding came from the Fraunhofer-Gesellschaft, while 45 % was earned through contracts from industry.

At the end of 2008 the CMB had 72 employees.

**IME Financing 2008**



**CMB Financing 2008**





Forschungsarbeiten  
und Anwendungen  
2008

Research Activities  
and Applications  
2008



# Verbesserte Latexextraktion aus Löwenzahn durch die gezielte Ausschaltung einer Polyphenoloxidase



Figure 1:  
Russian dandelion (*Taraxacum koksaghzy*)

## Hintergrund

Heutzutage wird *Hevea brasiliensis* als Hauptproduzent von Naturkautschuk weltweit vorrangig im so genannten Kautschukgürtel kultiviert, wobei Südost-Asien mit seinen Kautschukplantagen einen Anteil von fast 95 % der Gesamtproduktion von Naturkautschuk besitzt. Die drei größten Kautschukproduktionsländer sind Thailand, Indonesien und Malaysia.

Aufgrund des starken Anstiegs im weltweiten Bedarf an Naturkautschuk ist mittlerweile die Produktions- und Lagerkapazität an ihre Grenzen gestoßen mit der Folge, dass es keinerlei Reserven mehr gibt, die den Mehrbedarf decken könnten. Zudem lässt sich zunehmend eine Infektion von *Hevea brasiliensis* mit dem Phytopathogen „leaf blight“ verzeichnen. Dieses Pathogen hat seinen Ursprung in Südamerika und hat dort erfolgreich jegliche Kultivierungsversuche mit *Hevea brasiliensis* verhindert. Diese auch als „AIDS of the rubber industry“ bezeichnete Krankheit scheint nun auch den Kautschukgürtel erreicht zu haben.

Sollte sich dieses bewahrheiten, so ist ein Zusammenbruch der gesamten Produktion an Naturkautschuk zu befürchten.

Aus diesen Gründen wurde in den letzten Jahren verstärkt nach alternativen Quellen zur Produktion von Naturkautschuk gesucht. Es konnten ungefähr 1800 Pflanzenspezies identifiziert werden, die Kautschuk in ihrem Latex aufwiesen. Jedoch zeigte sich, dass nur wenige Pflanzen den von der Gummi verarbeitenden Industrie geforderten hochmolekularen Kautschuk in ausreichenden Mengen produzieren. Diese Ansprüche scheinen vor allem die Guayule (*Parthenium argentatum*) und der Russische Löwenzahn (*Taraxacum koksaghzy*; Fig. 1) zu erfüllen.

*T. koksaghzy* gehört zur Familie der Korbblütler (Asteraceae) und wurde bereits während des 2. Weltkriegs für die Gewinnung von Naturkautschuk großflächig angebaut. Die direkte Polymerisation des Latex nach Verwundung der Pflanze verhindert jedoch bis heute eine effiziente kommerzielle Nutzung des Russischen Löwenzahns als alternativer Kautschukproduzent.

## Ziel

Nach Verwundung kommt es zu einer raschen Verbräunung und Polymerisation des Löwenzahnlatex. Ziel der Untersuchungen war, das für die Verbräunung verantwortliche Protein zu identifizieren und den Funktionsmechanismus auszuschalten, um dadurch eine Erhöhung der Latexfluidität zu erhalten.

## Ergebnisse

Biochemische Untersuchungen der Proteinzusammensetzung des Löwenzahnlatex zeigten, dass das Hauptprotein durch eine Polyphenoloxidase (PPO) gebildet wird. Dieses Protein weist N-terminal eine Signalsequenz auf, die für den Transport der Polyphenoloxidase in Plastiden verantwortlich ist. Zur funktionellen Charakterisierung der PPO im Latex wurde dieses Enzym mittels RNA-Interferenz gezielt ausgeschaltet. Hierzu wurde die entsprechende Sequenz unter die Kontrolle des stark konstitutiven 35S-Promotors gebracht und im Löwenzahn exprimiert (Fig. 2). Der Latex der entsprechenden transgenen Linien zeigte in der Folge keine Verbräunung und wies eine signifikante Erhöhung in der Fluidität auf. Daher scheint die identifizierte PPO hauptverantwortlich für die rasche Polymerisation des Latex nach Verwundung zu sein.

## Zusammenfassung

Die gezielte Ausschaltung der PPO-Aktivität führt zu einer deutlichen Erhöhung der Latexfluidität im Löwenzahn und weist diese Pflanze als wirtschaftlich interessante Quelle für die Produktion von Kautschuk aus.

Das Projekt ist Teil des Verbundvorhabens „BioSysPro“ (Sprecher: Prof. Dr. Thomas Hirth, Fraunhofer IGB) und wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung finanziert.

# Polyphenoloxidase Silencing Improves Extraction of Latex from Dandelion

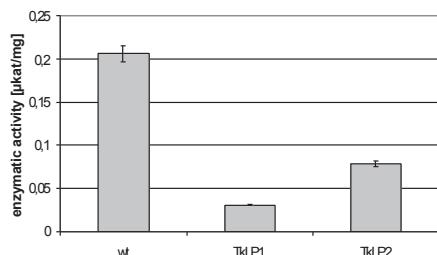


Figure 2:  
Determination of the enzymatic PPO activity in wild-type (wt) and transgenic RNAi-knockdown lines. The enzymatic activity is given in  $\mu\text{kat}/\text{mg}$  protein.

## Background

Laticiferous plants possess cells known as laticifers that secrete latex, a colourless or milky sap that protects the plants against pathogens and insect herbivory. Latex comprises a mixture of proteins, carbohydrates, oils and secondary metabolites, but the most important substance commercially is rubber, which has diverse industrial uses. Although many plant species are known to produce natural rubber in their latex, the rubber tree *Hevea brasiliensis* is currently the only commercial source of natural latex, and up to 80 % of the global market is supplied by plantations in Malaysia, Thailand and Indonesia.

However, these plantations are threatened by the increased demand for palm oil, and there is more pressure on existing rubber plantations thanks to the rapidly expanding economies of China and India. Another potential threat is South American Leaf Blight (SALB), a fungal disease caused by the ascomycete *Microcyclus ulei*. This disease inhibits natural rubber production in *H. brasiliensis* and is prevalent in South and Central America. To meet these challenges, alternative sources for natural rubber need to be identified. Alternative sources are also

required for individuals with latex allergies.

In the past, research and development programs for rubber production have helped to identify nearly 1800 plant species that contain rubber in their latex. However, only a few of these species are able to produce large amounts of high-molecular-weight rubber. These include the Mexican shrub guayule (*Parthenium argentatum*) and the Russian dandelion (*Taraxacum kok-saghyz*, Fig. 1). Although *T. kok-saghyz* was used intensively in Europe as an alternative source of natural rubber during World War II, the latex extraction procedure is laborious and the latex polymerizes rapidly after wounding.

## Aims

The rapid wound-induced browning of dandelion latex indicates the presence of a strong polyphenoloxidase activity in the laticifers. The aim was to find out whether polyphenoloxidase (PPO) is a major component of the laticifer proteome and is responsible for sealing wounds in dandelion.

## Results

Analysis of the most abundant proteins in the aqueous fraction of dandelion latex by PAGE and N-terminal sequencing revealed the presence of three PPO-related proteins generated by proteolytic cleavage from a single precursor molecule (pre-PPO). The laticifer-specific pre-PPO protein contains a transit peptide sequence that can target reporter proteins into chloroplasts when constitutively expressed in mesophyll cells, indicating the presence of structures perhaps homologous to

plastids in laticifers, which lack genuine chloroplasts. Silencing of the PPO gene by RNA interference in transgenic plants reduced PPO activity compared to wild-type control plants (Fig. 2). Subsequent latex fluidity analysis showed a strong correlation between coagulation times and the residual PPO activity in the individual transgenic dandelion lines. This confirms the role of the laticifer-specific PPO in latex coagulation and wound sealing.

## Conclusions

The results provide one potential route to improve rubber production in dandelion suggesting that this plant species could be used as an alternative commercial source of natural rubber.

## Contact / Ansprechpartner

Dr. Schulze Gronover  
[gronover@uni-muenster.de](mailto:gronover@uni-muenster.de)  
Tel: +49 251 8324–714

Prof. Dr. Dirk Prüfer  
[dirk.pruefer@ime.fraunhofer.de](mailto:dirk.pruefer@ime.fraunhofer.de)  
Tel: +49 251 8322–302

# Integrierte mikrofluidische Diagnostiksysteme

## Ausgangssituation

In dem interdisziplinären Verbundprojekt IMIKRID (immuno RNA transcripts for directed cancer therapy) soll der ‘proof of concept’ für eine neuartige diagnostische Plattformtechnologie generiert werden. Dabei steht die Entwicklung maßgeschneiderter Komplett-systeme sehr hoher Sensitivität für die *in-vitro*-Diagnostik im Mittelpunkt. Hierzu wird eine ‘Integrierte mikrofluidische Diagnostikplattform’ modular aufgebaut.

Im Prinzip besteht die Diagnostikplattform aus einem Mikrofluidikchip, in dem eine Lösung mit Analytmolekülen durch speziell angeordnete Mikrokannelschleifen einen Kreislauf durchströmt. Auf dem Siliziumchip befinden sich in den Mikrokanälen vier unabhängige einzelmolekülsensitive Biosensoren, die auf technologisch unterschiedlichen Sensorverfahren beruhen. Multifunktionale Nanopartikel können durch die gerichtete Kopplung von Fängermolekülen und Signalgebern hoher Quantenausbeute als Signalverstärker genutzt werden. Eine spezifische Kopplungsreaktion des nachzuweisenden Analyten an die Nanopartikel erlaubt eine Konzentrationsbestimmung des Analyten. Ein mikrooptischer Sensor weist die spezifische Wechselwirkung des Analyten mit den Fängermolekülen über Fluoreszenz nach.

## Aufgabe

Aufgabe des IME ist der Aufbau eines immunologischen Testverfahrens für diagnostische Serummarker zum Einsatz in einem integrierten mikrofluidischen System. Dabei soll zunächst ein Antikörper-basierter Nachweis zur Detektion des löslichen Tumormarkers

sCD30 entwickelt und auf die spezifischen Anforderungen für den Einsatz im mikrofluidischen System adaptiert werden. Besondere Bedeutung kommt der funktionalen Kopplung der Nachweiskomponenten an Sensoroberflächen bzw. Nanopartikeln zu.

## Projektbeschreibung

Ausgangspunkt für das systemintegrierte Verfahren stellt die Entwicklung eines Festphasen-gekoppelten immunologischen Sandwich-ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) dar. Dieses System arbeitet mit zwei spezifischen Antikörpern, die jeweils eine individuelle, definierte räumliche Struktur auf dem Analyt binden. Dabei wird der erste Antikörper immobilisiert und der zweite Antikörper mit einem Signalgeber versehen. Der dabei entstehende Komplex aus zwei Antikörpern und dem Analyt ist Gegenstand des Nachweises. Er kann sich nur dann ausprägen, wenn beide Antikörper unabhängig voneinander spezifische Bindungen mit dem Analyt eingehen. Die Kopplung der Antikörper an Fluoreszenzfarbstoff-dotierte Nanopartikel stellt eine Modifikation des Festphasen-gebundenen Testsystems dar. Im mikrofluidischen System lassen sich so spezifische Signale für unterschiedliche Detektoren vermitteln (Fluoreszenz, Masse, Ladung) und störungsbezogene Eigenschaften in der Fluidik nutzen.

## Ergebnisse

Es wurde ein Antikörper-basiertes Nachweisverfahren für den Tumormarker sCD30 auf der Grundlage eines Sandwich-ELISA-Verfahrens etabliert. Mit Hilfe des Fraunhofer-Instituts für Silikatforschung (ISC) konnten die betreffenden Vollängen-Antikörper und rekombinannte Antikörperperformate mit Siliziumpartikeln beschichtet werden, wobei verschiedene chemische und rekombinante Modifikationen notwendig waren. Damit gelang es, den sCD30-Nachweis sowohl auf konventionellen ELISA Platten als auch auf PDMS Stempeln mit Antikörper-Nano-bead-Konjugaten als Festphasen Assay durchzuführen. Dies war ohne Einschränkung der Qualität des konventionellen ELISA Ansatzes möglich.

## Fazit

Mit den dargestellten Kopplungsverfahren sind jetzt die Voraussetzungen geschaffen, um Nanopartikel und funktionalisierte Oberflächen der Nano-Elektroden zu beschichten und damit das Nachweisverfahren in das Gesamtsystem einzubinden.

Das Vorhaben wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmenprogramm „Mikrosysteme (2004–2009)“, Thematischer Schwerpunkt „Integrierte Mikrosysteme für die biotechnologischen Anwendungen (bioMST)“, Projektthema: „Integrierte mikrofluidische Diagnostiksysteme“ gefördert.

# Integrated Microfluidic Diagnostic Systems

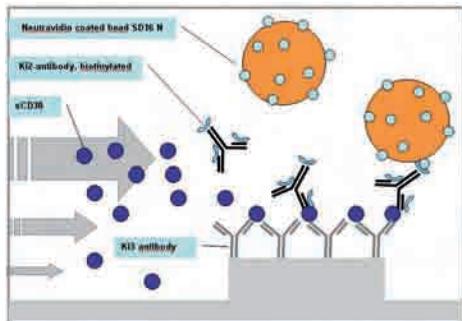


Figure 1:  
Schematic representation of the particle-adapted tumor marker assay

## Background

The interdisciplinary joint project IMI-KRID (immuno RNA transcripts for directed cancer therapy) will deliver the 'proof of concept' of a novel technological platform for the development of custom-built complete systems with ultra-high sensitivity for *in vitro* diagnostics. This will involve the development of a modular integrated microfluidic diagnostic platform, which will be used to address diagnostic challenges in the areas of oncology and cardiovascular diseases.

The key feature of the platform is a microfluidic chip with microchannels, through which the sample stream runs. Four independent biosensors, sensitive enough to detect single molecules, are mounted on top of the silicon chip. Each sensor is based upon a different sensor technique. The integration of multifunctional nanoparticles, combined with the directed conjugation of scavenger molecules and signal transducers with high quantum yield, amplifies the signal strongly. Specific binding to the nanoparticles allows the concentration of the molecules to be determined. The interaction between the capturing molecule and its target is detected using a micro-optical sensor.

## Aims

The major aim of the project is to establish and integrate an immunological assay to detect the tumor-related serum marker sCD30, and adapt this to the requirements of the microfluidic system. Emphasis will be placed on the functional conjugation of the detection molecules to the surface of the sensor, in this case a nanoparticle.

of full length or modified recombinant formats, be used to coat silica particles (provided by the Fraunhofer Institute for Silica Research (ISC)).

Nanoparticle conjugates were tested in different CD30 detection assays, including a solid phase ELISA for the detection of sCD30. They were also successfully used to stain membrane-bound CD30 on the Hodgkin lymphoma cell line L540. This was demonstrated both by confocal microscopy and flow cytometry.

## Approach

The project initially requires the development of a solid-phase sandwich ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) based on two antibodies, each binding a distinct, well defined region of the target molecule. The first antibody is fixed to the surface and will capture the target molecule from the sample stream. The second antibody binds to a different epitope on the captured target, and is linked to a signal moiety. The formation of this complex will produce a signal, which can only arise if both antibodies specifically, yet independently, interact with the target molecule.

By conjugating the antibodies to nanoparticles equipped with a fluorochrome, the test system will be geared to the requirements of the microfluidic system. The adaptation and integration of the sandwich assay will be realized by the conjugation of the antibodies to functionalized luminescent silica nanoparticles.

## Conclusion

In summary, these experiments show that the basic requirements are met to coat nanoparticles and the functionalized surfaces of nano-electrodes and thereby incorporate such detectors into the final system.

## Contact / Ansprechpartner

Dr. Torsten Klockenbring  
Tel: +49 241 6085–11461  
[torsten.klockenbring@ime.fraunhofer.de](mailto:torsten.klockenbring@ime.fraunhofer.de)

Prof. Dr. Dr. Stefan Barth  
Tel: +49 241 6085–11060  
[stefan.barth@ime.fraunhofer.de](mailto:stefan.barth@ime.fraunhofer.de)

## Results

We have successfully established a sCD30-specific sandwich ELISA with a matching set of antibodies. The antibodies in question could, through the use

# LUNA – Herstellung und Modifikation Tumor-spezifischer Antikörperfragmente zur gerichteten Immobilisierung an lumineszierende Nanoteilchen

## Ausgangssituation

Eine frühzeitige Detektion von Erkrankungen ist eine der wichtigsten Grundvoraussetzungen zur Verbesserung neuer Therapieansätze. Dies gilt insbesondere für die Behandlung maligner Erkrankungen oder für chronische Erkrankungen, die einer starken Überwachung bedürfen. Ziel der molekularen Bildgebung (molecular imaging) ist eine nicht-invasive Detektion spezifischer molekularer Prozesse *in vivo*. Damit stellt sie ein potentes Handwerkzeug für neue Diagnoseansätze dar, das zu einer signifikanten Verbesserung mit hohem Potenzial zur Kostenreduktion im Gesundheitswesen beitragen kann. Aus diesen Gründen hat sich die molekulare Bildgebung in den letzten Jahren sehr schnell und stark entwickelt.

## Ziel

Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche molekulare Bildgebung sind starke Signale, hohe Auflösungen und vor allem Spezifität. Um mögliche Applikationsfelder zu identifizieren und neue, gerichtete Kontrastmittel zu entwickeln, wurde in dem durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte Projekt Luna ein multidisziplinäres Team von Spezialisten (Chemiker, Molekularbiologen, Immunologen, Physiker, Ingenieure) zusammengestellt. In diesem Verbundprojekt arbeiten die Universitäten Münster, Osnabrück, Hamburg und die Firmen Philips und Bayer Material Science mit dem Fraunhofer IME zusammen, um die molekulare Biologische Expertise des IME, insbesondere auf dem Gebiet der Tumorantigen-spezifischen rekombinanten Antikörperfragmente, mit dem physikalischen und chemischen Know-how der Partner im Bereich Nanopartikel zu verbinden.

Hauptzielsetzung war zunächst die Entwicklung gerichteter Kontrastmittel für die Onkologie, die anschließend auf chronische Entzündungen erweitert werden soll. In einem ersten Teilschritt sollte ein einfaches Verfahren zur Erstellung Antikörper-konjugierter Kontrastmittel unter physiologischen Bedingungen erarbeitet und die resultierenden Nanopartikel auf ihren möglichen Einsatz in Mausmodellen untersucht werden.

## Projektbeschreibung

Initiale Aufgabe war die Entwicklung biokompatibler optischer Nanopartikel, die eine gerichtete Immobilisierung rekombinanter Antikörper an der Oberfläche erlauben sollten. Als zu verwendendes Format eines Bindeliganzen wurde ein einzelsträngiges Antikörperfragment (scFv) gewählt, da dies mit der hohen Spezifität eines monoklonalen Antikörpers ausgestattet und dennoch von geringer Größe ist. Da die optische Detektion ein relativ einfaches System für diese frühe Entwicklung darstellt, wurden als optisch-detektierbare Signalgeber Halbleiterpartikel, sogenannte Quantum dots (QD), eingesetzt. Diese Nanopartikel (10–30 nm) zeichnen sich durch eine hohe Quantenausbeute aus und dadurch, dass die emittierte Wellenlänge über eine Einstellung der Teilchengröße justierbar ist. Aufgrund der am IME verfügbaren Modelle (Zell-basierte Assays bis Tiermodelle) wurden die Tumor-assoziierten Antigene Muc1 und CD30 Rezeptor und ihre korrespondierenden scFv-M12 bzw. -Ki4 zum Aufbau des Nachweissystems eingesetzt. Die afferante und erhöhte Expression von Muc1 bzw. CD30 Rezeptor sind ein Charakteristikum verschiedener Tumore einschließlich des Mammakarzinoms bzw. des Hodgkin Lymphoms beim CD30 Antigen.

## Ergebnisse

Eine gerichtete und kovalente Immobilisierung des M12 scFv auf den QD gewährleistet eine maximale Verfügbarkeit seiner Antigenbindungsstelle. Die Konstrukte waren in humanem Serum über mehrere Wochen stabil. Durch konfokale Mikroskopie konnte die spezifische Bindung an MUC-1-positiven Zelllinien im Vergleich zur Negativkontrolle eindeutig nachgewiesen werden. Durch die anschließende Konjugation von scFv-Ki4 an die funktionalisierten QD konnte die universelle Verwendung des gerichteten Immobilisierungsverfahrens bestätigt werden.

## Fazit

Gegenwärtig können die Konjugate für Fluoreszenzmikroskopische Applikationen genutzt werden. Im weiteren Verlauf des Projekts soll untersucht werden, ob sich die Konstrukte auch für die *in vivo*-Darstellung am lebenden Tier eignen. Besonderes Interesse gilt Halbleiterpartikeln, die im nahen Infrarotbereich emittieren, weil in diesem Frequenzbereich die gewebespezifische Absorption der Strahlung relativ gering ist und somit eine maximale Penetration erzielt werden kann. Zu diesem Zweck sollen verschiedene Tumor-Mausmodelle und chronische Entzündungsmodelle adaptiert oder neu entwickelt werden.

Das Projekt wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert.

# Luminescent Nanoparticles for Applications in Diagnostic Imaging [LUNA]

## Background

Early disease detection and monitoring remains one of the most effective ways to improve the outcome of cancer and chronic disease therapy. Molecular imaging is a non invasive method for the *in vivo* detection of molecular processes, and as such could be usefully applied in early disease detection. Accordingly, molecular imaging could contribute significantly to the improvement of healthcare and, very importantly, could also help to reduce costs. Therefore, interest in molecular imaging has grown rapidly over the last few years.

## Aims

Successful molecular imaging requires a strong signal, high resolution, and most importantly, specificity. A multi-disciplinary team including the Universities of Hamburg, Osnabrück and Münster, the companies Bayer and Philips, and the Fraunhofer IME was formed within the BMBF-project "LUNA". The consortium combines nanoparticle and chemistry know-how, with IME expertise on the molecular biology of disease targets and recombinant antibody fragments. This should result in targeted contrast agents that can be used in oncology and chronic inflammation. The initial goal is to develop optical contrast agents ready for *in vivo* testing in suitable mouse models.

## Project description

The primary task is to develop methods for linking biological molecules and inorganic biocompatible particles. Single chain antibody fragments (scFv) were chosen as biological targeting compo-

nent because of their size and specificity. Semiconductor particles, also known as quantum dots (QDs), were selected as the inorganic components because of their size (10–30 nm), strong emission and tunable wavelength. We chose two test systems: MUC-1 receptor with scFv-M12, and CD30 receptor with scFv-Ki4, since the aberrant expression of both receptors occurs in several types of cancer, including mammary carcinoma (MUC-1), and Hodgkin lymphoma (CD30).

## Results

The scFv M12 and QD were conjugated in an oriented and covalent fashion to insure maximum access to the binding site. The constructs were stable in human serum for several weeks. Using confocal microscopy (Fig. 1), we were able to demonstrate specific binding to cell lines expressing the MUC-1 antigen, whereas there was no binding to non-expressing cell lines. The scFv-Ki4–QD conjugate also showed specific binding, demonstrating that the linking technology is likely to be widely if not universally applicable.

## Outlook

The conjugates are currently used for fluorescence microscopy, but the next steps involve testing these constructs in *in vivo* optical imaging assays in mice. These tests will utilize semiconductor particles that emit in the near-infrared range, as at these wavelengths tissue absorption is minimal and maximum penetration depth can be achieved. Several animal models of cancer and chronic inflammation are being established and adapted for these assays.

## Contact / Ansprechpartner

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

Dr. Michael Huhn  
Tel: +49 241 6085–13131  
huhn@molbiotech.rwth-aachen.de

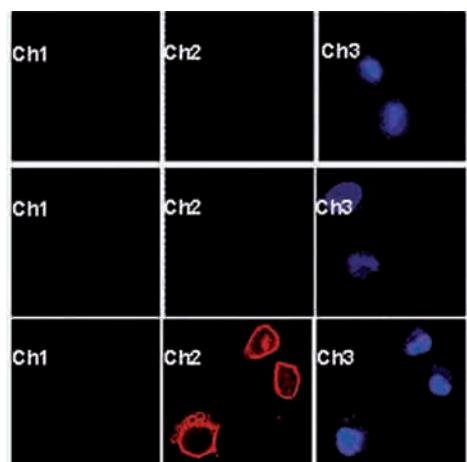


Figure 1:  
Confocal microscopy of QD-labeled cells;  
top row: MUC-1 negative U937 cells incubated with scFv-M12 conjugated QDs;  
center row: MUC-1 positive MDA cells incubated with coated QDs (no scFv-M12);  
bottom row: MUC-1 positive MDA cells incubated with scFv-M12 conjugated QDs;  
Ch1: 450–550 nm, background signal;  
Ch2: 590–620 nm, QDs;  
Ch3: 650–780 nm, Draq5, nuclear stain

# Identifizierung neuer Pflanzenspezies zur Produktion von Proteinen

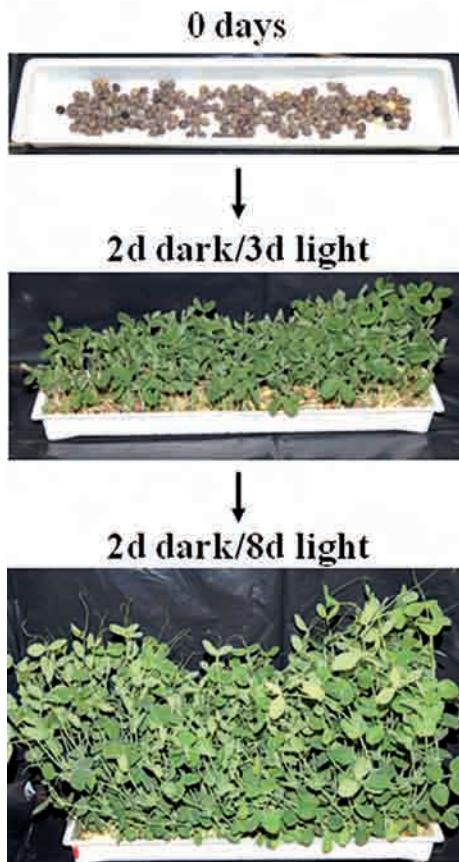


Figure 1:  
Speckled pea, a variety of the garden pea (*Pisum sativum*), proved to be both fast growing and capable of transient expression using the AMV 'launch vector' system.

## Hintergrund

Die weltweite Nachfrage nach Methoden und Systemen zur Produktion therapeutischer Proteine wächst ständig, doch Qualität und Produktionskapazität der verfügbaren Systeme reichen nicht aus, um den Bedarf zu decken. Daher werden dringend neue Methoden und Plattformtechnologien benötigt, die eine kostengünstige Produktion rekombinanter Proteine in größerem Maßstab erlauben als dies mit herkömmlichen Systemen möglich ist.

Das Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology CMB in den USA nutzt

ein pflanzenbasiertes System zur Expression der Zielproteine. Es beruht auf einem transienten, viralen Expressionsvektor, der auf Grundlage des Tabak Mosaik Virus (TMV) bzw. des alfalfa Mosaik Virus (AMV) entwickelt wurde und über einen 'launch vector' in *Nicotiana benthamiana* Pflanzen eingebracht wird.

*N. benthamiana* hat die Fähigkeit, eine große Bandbreite von Proteinen in kommerziell interessanten Größenordnungen zu produzieren. Wie alle anderen Systeme hat *N. benthamiana* jedoch Limitierungen, wie ein geringes Wachstum und eine niedrige Biomasseausbeute. Bislang wurden nur wenige Spezies mit der Fähigkeit zur transienten Proteinexpression identifiziert; die meisten dieser Spezies können jedoch nicht mit den Expressionsleveln in *N. benthamiana* konkurrieren.

## Ziel

Das Ziel dieser Studie war die Identifizierung neuer Pflanzenspezies, die schneller größere Mengen an Biomasse herstellen können als *N. benthamiana* und zur Expression fremder Proteine fähig sind.

## Vorgehensweise

Zur Erreichung des Ziels war sowohl ein 'Screening' verschiedener Pflanzenspezies als auch die Optimierung der Proteinexpression durch neue 'launch vector'-Verabreichungsstrategien erforderlich. Vierzehn schnell wachsende Pflanzenspezies wurden auf die Expression fremder Proteine untersucht. Diese wurde zuvor durch *Agrobacterium* Stämme, die mit AMV und TMV basierten Vektoren transformiert worden

waren, induziert. AMV, die namensgebende Spezies des Genus *Alfamovirus*, gehört zur Familie der *Bromoviridae* und ist ein plus-strang Virus, dessen genomische RNAs nur infektiös werden, wenn Hüllproteine zugegen sind. Ein Umstand der als 'Genomaktivierung' bekannt ist. Das AMV-Virus wurde aufgrund seiner Fähigkeit, krautartige Pflanzen zu infizieren, ausgewählt. Zu seinen Wirten gehören 600 Spezies aus 70 verschiedenen Familien. Den Pflanzen wurden vom dritten bis zwölften Tag nach der Virusinfektion Proben zur Expressionsanalyse entnommen.

## Ergebnisse

Durch das gewählte Untersuchungsverfahren konnten drei Sorten grüner Erbsen identifiziert werden, die bei Verwendung des AMV-Systems eine transiente Expression des Reporters zeigten, nicht jedoch bei Einsatz des TMV Systems.

## Fazit

Von den drei zur Expression fremder Proteine befähigten Sorten eignet sich insbesondere die gefleckte Erbse (Fig. 1) als alternatives Produktionssystem für rekombinante Proteine, da sie im Vergleich zu den anderen Sorten eine höhere Keimfähigkeit und Biomassebildung aufweist.

# Identification of New Plant Species for Protein Production

## Background

The global demand for high-quality protein-based pharmaceuticals is growing, but production capacity is not keeping pace. Therefore, new methods and platforms that can produce recombinant proteins on a larger scale but at lower cost than current methods are urgently required.

The Fraunhofer USA Center for Molecular Biotechnology (CMB) has developed a plant-based system for the large-scale production of recombinant proteins, which uses a transient viral vector expression system. The system involves the delivery of a modified tobacco mosaic virus (TMV) or alfalfa mosaic virus (AMV) to *Nicotiana benthamiana* plants using a 'launch vector'. *N. benthamiana* can produce a wide range of proteins at commercially viable levels, but like other systems has certain limitations, in this case slow growth and a low biomass. However, only a few other plants species can transiently express proteins at levels anywhere near those achieved in *N. benthamiana*.

## Aim

The goal of this project was to identify new plant species that produce larger amounts of biomass than *Nicotiana benthamiana*, and produce it more rapidly, yet are equally amenable to the transient expression of recombinant proteins.

## Approach

Fourteen fast growing plant species were screened for foreign protein expression using *Agrobacterium* strains transformed with the AMV- or TMV-based vectors. AMV is the type species of the genus *Alfamovirus*, belongs to the family *Bromoviridae* and is a positive-strand virus in that genomic RNAs become infectious only when there is coat protein (CP) present, an event known as 'genome activation'. This particular virus was selected due to its ability to infect herbaceous plants of which its host range includes over 600 species in 70 different families. The plants were inoculated and samples were then collected 3 to 12 days post inoculation (dpi) for expression analysis.

## Results

Three green pea varieties were identified that demonstrated the transient expression of the reporter using the AMV system, but not TMV.

## Conclusion

Of the three varieties capable of expressing foreign protein we chose to use speckled pea in our studies due to its high germination and large biomass accumulation capacity compared to other pea varieties (Fig. 1).

## Contact / Ansprechpartner

Dr. Vidadi M. Yusibov  
Tel: +1 302 369 37 66  
[vyusibov@fraunhofer.org](mailto:vyusibov@fraunhofer.org)

# Produktion des humanen, krebsspezifischen Antikörpers H10 in CHO-Zellen



Figure 1:  
MTX-based genomic amplification significantly increases antibody yields in CHO cells.

## Hintergrund

Zahlreiche rekombinant produzierte Proteine werden in der modernen Medizin zur Behandlung von Krankheiten wie Arthritis, Anämie, Hämophilie und sogar Krebs eingesetzt. 70 % dieser Proteine werden allein in „Chinese Hamster Ovary“ (CHO)-Zellen hergestellt, was auf eine Reihe von Vorteilen dieses Expressionsorganismus zurückzuführen ist. CHO-Zellen sind nicht nur in der Lage, Proteine in großen Mengen zu produzieren, sie bieten auch eine hohe biologische Sicherheit. Beispielsweise können sich eine Vielzahl humanpathogener Viren, wie HIV, Influenza oder Polio, nicht in CHO Zellen replizieren. Zudem können CHO-Zellen rekombinante Proteine mit einer humanähnlichen Glykoform herstellen, die zum einen für seine Funktionalität entscheidend ist und zum anderen eine gute Verträglichkeit beim Patienten ermöglicht.

Mehr als 25 % der auf dem Markt befindlichen biopharmazeutischen Proteine sind Antikörper. Insbesondere im Bereich der Krebstherapie finden sie eine vielversprechende Anwendung. Durch die Antikörperbindung an Krebszellen kann beispielsweise das körpereigene Immunsystem aktiviert werden, um Tumorzellen zu zerstören. Ziel ist es

nicht nur, die Bildung von Metastasen zu reduzieren, sondern auch komplexe Tumore behandeln zu können.

## Aufgabe

Ein Kandidat für die antikörpervermittelte Krebstherapie ist der tumor-spezifische, humane Antikörper H10. Er bindet an das „Carcinoembryonic Antigen“ (CEA), das auf der Oberfläche von Krebszellen produziert wird und ist damit in der Lage, spezifisch zwischen einer gesunden und einer Krebszelle zu unterscheiden. Um den CEA-spezifischen Antikörper H10 auf seine therapeutischen Eigenschaften zu testen, wurde er in einer humanen Form in CHO-Zellen produziert.

## Projektbeschreibung

Für die Produktion des H10 wurde ein polycistronischer Vektor generiert, der eine gekoppelte Expression der leichten und der schweren Antikörperkette ermöglicht. Entsprechende Signalsequenzen sorgen für die Sekretion des H10 in das Kulturmedium, wodurch der Antikörper im Überstand angereichert werden kann. Sein Fc-Teil wird über den sekretorischen Weg mit einer humanähnlichen Glykosilierung versehen, die für die Funktionalität von Antikörpern entscheidend ist. Zusätzlich enthält der Vektor das Gen für die Dehydrofolatreduktase (DHFR) als Selektionsmarker. In Kombination mit der DHFR-defizienten CHO-Zellline DG44 und dem Einsatz von Methotrexat (MTX), einem kompetitiven Inhibitor von DHFR, ermöglicht dies die schrittweise Selektion und Erhaltung von Zelllinien, in denen das DHFR Gen (und die Antikörpergene) koamplifiziert wird. Durch diese Vorgehensweise konnte die Akkumulation des H10-

Antikörpers im Kulturmedium um etwa das 70-fache gesteigert werden (Fig. 1). Zur weiteren Produktionssteigerung wurde nach hoch produzierenden Klonen gescreent und eine monoklonale Zelllinie etabliert. Weiterhin wurden die Kultivierungsbedingungen einschließlich diverser, proteinfreier, synthetischer Produktionsmedien sowie verschiedene Kultivierungsgefäß und Zusätze optimiert (Fig. 2).

## Fazit

Es wurde eine monoklonale, hoch produzierende CHO-Zelllinie generiert, die den CEA-spezifischen Antikörper H10 in das Kulturmedium sekretiert. Die Verwendung eines proteinfreien, synthetischen Mediums ermöglicht einen Produktionsprozess unter kontrollierten und reproduzierbaren Bedingungen. Erste Untersuchungen des in CHO-Zellen produzierten H10-Antikörpers haben bereits gezeigt, dass er spezifisch an CEA-positive Krebszellen bindet (Fig. 3). Mit dieser Eigenschaft birgt er ein großes Potenzial einen Beitrag zur Krebstherapie zu leisten. Die CHO-Produktionsplattform bietet dabei ein pharmazeutisch relevantes Instrument zur Herstellung großer Mengen an Antikörpern, welche die medizinischen Anforderungen an ein potenzielles Medikament erfüllen.

Das Projekt wird gefördert von der European Commision, FP6, SAGE Project, Contract number: LSHB-CT-2007-037241.

# Production of the Human, Cancer-specific Antibody H10 in CHO Cells



Figure 2:  
High-throughput medium optimization in microtiter plates

## Background

Recombinant proteins can be used to treat a wide range of diseases including hemophilia, arthritis and cancer. More than 70 % of licensed recombinant human therapeutic proteins are produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, which have many advantages over other platforms including high yields and a high level of biological security. For example, the vast majority of human viruses, including HIV, influenza and polio, do not replicate in CHO cells. Furthermore, recombinant human glycoproteins produced in CHO cells have near-native glycan structures, increasing the likelihood that such proteins will be functional and compatible in human patients.

More than 25 % of commercial pharmaceutical proteins are antibodies, and many have been developed to bind cancer targets. Antibodies binding to cancer cells can activate the immune system so that tumors are destroyed, and can therefore reduce the likelihood of metastasis, and destroy complex tumors that are difficult to remove surgically.

## Aim

Human antibody H10 binds to the carcinoembryonic antigen (CEA), which is expressed on the surface of many cancer cells. H10 is a promising candidate for antibody-mediated tumor therapy because it can readily distinguish between healthy cells and tumors. In order to test the therapeutic potential of H10, we have expressed it in CHO cells using the methotrexate amplification system.

## Status quo

A polycistronic vector was constructed to facilitate coupled expression of the antibody heavy and light chain genes. Appropriate leader sequences were included to ensure the antibody was secreted into the culture medium, passing en route through the secretory pathway so that human-like glycan chains are added to the Fc portion of the antibody. The vector also contained a dehydrofolate reductase (DHFR) selectable marker gene which was used in concert with the DHFR-deficient CHO cell line DG44. This allowed methotrexate, a competitive inhibitor of DHFR, to be used for the stepwise selection and maintenance of cell lines in which the DHFR gene (and antibody genes) had been co-amplified, resulting in a 70-fold increase in the yield of the H10 antibody (Fig. 1). To increase the yield still further, high-performance clones were screened to identify those producing the highest levels of H10, and monoclonal lines were tested under a range cultivation conditions, including a variety of protein-free, synthetic production media as well as different cultivation devices and supplements (Fig. 2).

## Conclusion

A monoclonal, high-performance CHO cell line was established, secreting the CEA-specific human antibody H10 into the culture supernatant. The use of a protein-free, synthetic medium allowed a reproducible, optimized production process to be developed. The H10 antibody derived from this cell line bound specifically to CEA-positive cancer cells (Fig. 3), showing its potential as a therapeutic agent. The CHO production platform is therefore ideal for the production of large amounts of this promising therapeutic antibody.

## Contact / Ansprechpartner

Dr. Stefan Schillberg  
Tel: +49 241 6085–11050  
[stefan.schillberg@ime.fraunhofer.de](mailto:stefan.schillberg@ime.fraunhofer.de)  
Dipl.-Biol. Anne Peuscher  
Tel: +49 241 6085–12451  
[anne.peuscher@ime.fraunhofer.de](mailto:anne.peuscher@ime.fraunhofer.de)

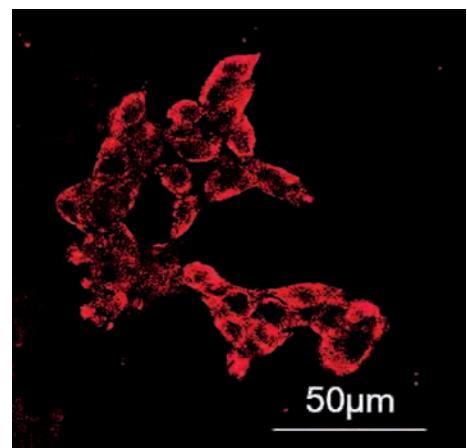


Figure 3:  
The H10 antibody produced in CHO cells binds specifically to CEA-positive cancer cells.

# Entwicklung einer nachhaltigen Pathogenresistenz beim Wein: GFLV-spezifische Antikörper vermitteln Virus-Resistenz

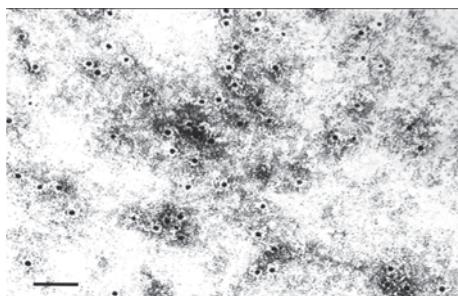


Figure 1:  
Immunogold labeling of GFLV particles with monoclonal antibody Fl<sub>3</sub>. Bar 100 nm

## Ausgangssituation

*Grapevine fanleaf virus* (GFLV) ist eines der schädlichsten und weitverbreitetsten Pathogene des Weins. Die Übertragung erfolgt durch bodenlebende Nematoden. Da in *Vitis vinifera* keine natürlichen Resistzenzen gegenüber dem Virus existieren, beruht die Kontrolle dieser Blattkrankheit auf hygienischen Maßnahmen wie der Desinfektion des Bodens mit Nematoziden. Obwohl dadurch die Ausbreitung des Virus reduziert werden kann, ist die Kontrolle von GFLV in natürlich infizierten Weinbeständen nach wie vor problematisch. Der Einsatz von Nematoziden ist oftmals erfolglos, da Nematoden auf Wurzelrückständen tief im Boden überdauern können und der Einsatz dieser Pestizide auf Grund ihrer umweltschädlichen Wirkung in vielen Ländern verboten ist. Daher ist die Entwicklung virus-resistenter Weinsorten der effektivste, umweltfreundlichste und nachhaltigste Ansatz, GFLV zu kontrollieren.

## Zielsetzung

Pathogen-spezifische rekombinante Antikörper wurden bereits dazu verwendet, Infektionsabläufe zu charakterisieren und resistente Kulturpflanzen zu generieren. Das Ziel dieses Projektes

ist es, biologisch sichere, virus-resistente Pflanzen durch die Expression von GFLV-spezifischen Antikörpern zu entwickeln. Wir gehen davon aus, dass die hoch affinen Antikörper, die spezifisch an GFLV Hüllproteine binden, den Virus in einem frühen Infektionsstadium hemmen, indem sie das Verpacken des viralen Genoms und den Zell-zu-Zell-Transport verhindern.

## Vorgehensweise

Das GFLV Hüllprotein wurde als Ziel für die Entwicklung GFLV-spezifischer rekombinanter scFv Antikörperfragmente ausgewählt, da es die einzige Determinante der spezifischen Übertragung durch Nematoden darstellt und es essenziell für die systemische Ausbreitung des Virus in der Wirtspflanze ist. In stabil transformierten *Nicotiana benthamiana* Pflanzen, die nachweislich GFLV-spezifische scFv exprimieren, wurde die Antikörper-vermittelte Nepovirus Resistenz evaluiert.

## Ergebnisse

In dem Projekt wurde ein Antikörperfragment (scFvGFLVcp-55) ausgehend von einem monoklonalen Antikörper (Fl<sub>3</sub>) hergestellt, das spezifisch an das Hüllprotein von GFLV bindet (Fig. 1). Die spezifische Bindung an GFLV, der von infizierten *N. benthamiana* Blättern isoliert worden war, wurde mittels ELISA bestätigt. Der scFv erkannte ebenfalls das nah verwandte Nepovirus (ArMV), was auf das Vorhandensein eines ähnlichen Epitops auf beiden Virusoberflächen schließen lässt. Um das Potenzial dieses scFv, Antikörper-vermittelte Virusresistenz zu bewirken, abschätzen zu können, wurden transgene *N. benthamiana* Pflanzen generiert, in denen der scFv im Zytosol angerei-

chert wurde. Konstitutive Expression des GFLV-spezifischen scFv führte zu einer partiellen oder sogar vollständigen Resistenz gegenüber GFLV mit Wirkungsgraden zwischen 27 % und 100 % nach Infektion mit dem viralen Pathogen (Fig. 2 und 3). Der Resistenzlevel gegenüber GFLV korrelierte dabei exakt mit den scFv-Konzentrationen (Fig. 4), was die Funktionalität des Antikörperfragments *in planta* und seine Rolle bei der Resistenzausprägung bestätigte. Darüber hinaus zeigten transgene Pflanzen mit einer vollständigen Resistenz gegenüber GFLV auch eine deutlich erhöhte Resistenz gegenüber ArMV, so dass der scFv ebenfalls geeignet ist, eine breite Resistenz gegenüber nah verwandten Nepoviren zu bewirken.

## Fazit

Die Antikörper-vermittelte Pathogenresistenz ermöglicht die Generierung Nepovirus-resistenter *N. benthamiana* Pflanzen. Daher ist dieser Antikörper der ideale Kandidat, um Virus-resistente Sorten von agronomisch wichtigen Kulturpflanzen wie beispielsweise Wein herzustellen.

Das Projekt wurde gefördert durch die

European Commision FP5, „Resistance in Grapevine Project“ (Contract number: QLK5-CT-2001-01183).

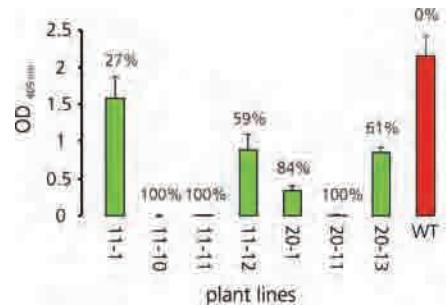


Figure 2:  
Percentage reduction of GFLV accumulation in transgenic T<sub>2</sub> *N. benthamiana* plants (expressing scFvGFLVcp-55) infected with the virus, compared to wild type (WT)

# Engineering Durable Pathogen Resistance in Grapevine: GFLV-specific Antibodies Confer Virus Resistance

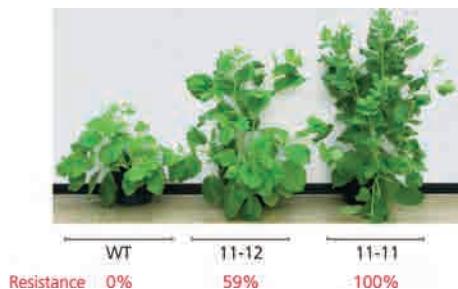


Figure 3:  
Reduction in the symptoms of systemic GFLV infection in transgenic T<sub>2</sub> *N. benthamiana* plants infected with the virus, compared to wild type (WT)

## Background

Grapevine fanleaf virus (GFLV) is one of the most destructive and widespread grapevine pathogens, in some cases causing yield losses of up to 80 %. It is transmitted by soil nematodes. There are no natural sources of resistance in *Vitis vinifera*, so the control of fanleaf disease is currently based on sanitary practices and soil disinfection using nematicides. Although dissemination of the virus has been reduced through these measures, the control of GFLV in naturally-infected vineyards is still inefficient. The use of nematicides is largely unsuccessful because nematodes can survive on detached grape roots deep in the soil, and in many countries the measure is banned because of environmental toxicity. Therefore, the development of virus-resistant grapevine varieties is likely to be the most effective, environmentally-friendly and sustainable approach to grapevine fanleaf control.

## Aim

Pathogen-specific recombinant antibodies have been used to characterize pathogen infections and to engineer resistance. The goal of this study is to

create safe, virus-resistant plants by expressing GFLV-specific recombinant antibodies. We predicted that high-affinity antibodies specific to the GFLV coat protein would neutralize the virus in the early infection stages by interfering with genome encapsidation and preventing cell-to-cell movement.

## Approach

The GFLV coat protein was chosen as the target for GFLV-specific scFv recombinant antibody fragments because it is the sole determinant of specific transmission by the nematode vector and is essential for systemic spreading in host plants. Resistance was evaluated in stably-transformed *Nicotiana benthamiana* plants accumulating detectable levels of the GFLV-specific scFv.

## Results

A single-chain antibody fragment (scFvGFLVcp-55) was derived from a monoclonal antibody (Fl<sub>3</sub>) that binds specifically to the coat protein of GFLV (Fig. 1). Specific binding to GFLV isolated from infected *N. benthamiana* leaves was confirmed by ELISA. The scFv also recognized the closely related nepovirus *Arabis mosaic virus* (ArMV), indicating the presence of a similar epitope on both viruses. To evaluate the potential of this scFv to confer antibody-based virus resistance, transgenic *Nicotiana benthamiana* plants were created in which the scFv accumulated in the cytosol. Recombinant protein levels of up to 0.1 % total soluble protein (TSP) were achieved. Constitutive expression of the GFLV-specific scFv conferred partial or complete protection against GFLV, ranging from 27–100 %, upon challenge with the viral pathogen (Figs. 2 and 3). Resis-

tance was strictly related to scFvGFLVcp-55 accumulation levels (Fig. 4), confirming that the antibody fragment was functional *in planta* and responsible for the resistance phenotype. In addition, transgenic plants conferring complete protection to GFLV showed substantially enhanced resistance to ArMV, making this scFv valuable for engineering broad resistance to related nepoviruses.

## Conclusion

Antibody-based pathogen resistance was used to create nepovirus-resistant *N. benthamiana* plants. Therefore, the scFvGFLVcp-55 antibody is an ideal tool for the development of virus-resistant varieties of agriculturally important crops such as grapevine.

## Contact / Ansprechpartner

Dr. Stefan Schillberg  
Tel: +49 241 6085-11050  
stefan.schillberg@ime.fraunhofer.de  
  
Dr. Greta Nölke  
Tel: +49 241 6085-12452  
greta.noelke@ime.fraunhofer.de

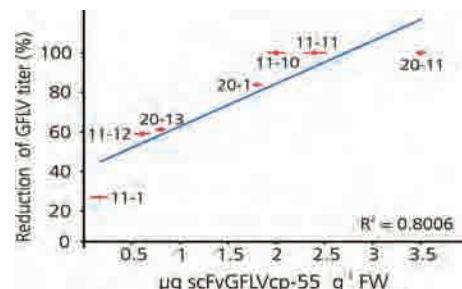


Figure 4:  
Relationship between scFvGFLVcp-55 accumulation and reduction in GFLV titer in transgenic T<sub>2</sub> *N. benthamiana* plants infected with the virus

# Prozessentwicklung zur GMP-konformen Verarbeitung von transgenen Tabakpflanzen



Figure 1:  
Leaf dispersion tank

## Hintergrund

Das IME verfügt über langjährige Erfahrung in der Herstellung transgener Pflanzen zur Produktion von pharmazeutisch interessanten Proteinen. Dazu gehören beispielsweise Antikörper und ihre Derivate, Cytokine oder Serumalbumin. Transformation und Regeneration der Pflanzen, Selektion über mehrere Generationen, Kultivierung unter definierten Bedingungen, aber auch die Isolierung und Charakterisierung der rekombinanten Proteine im Labormaßstab sind routinemäßige Tätigkeiten am IME. Um jedoch die so hergestellten rekombinanten Proteine in der klinischen Erprobung am Menschen einzusetzen, bedarf es erheblicher zusätzlicher Prozessentwicklung unter Bedingungen, die üblicherweise als „Gute Herstellungspraxis“ (GMP) bezeichnet werden. Das Arbeiten „unter GMP“ soll sicherstellen, dass die Produkte die erforderliche Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit aufweisen – nur wenn dies gewährleistet ist, wird von den zuständigen Behörden die Erlaubnis zur Herstellung pharmazeutischer Wirkstoffe erteilt. Neue, noch nicht etablierte Herstellungsverfahren werden dabei besonders eingehend und kritisch betrachtet. Das IME hat es sich zum Ziel gesetzt, transgene Pflanzen als alternative Produktionsplattform für Biopharmazeutika zu etablieren.

## Ziel

Im Rahmen des EU-Forschungsprojekts „Pharma-Planta“ hat die Abteilung IPP (Integrierte Produktionsplattformen) des IME die Aufgabe, für den in Tabak exprimierten HIV-neutralisierenden Antikörper 2G12 einen Produktionsprozess im Pilotmaßstab zu entwickeln; basierend auf dieser Entwicklung soll eine „klinische Charge“ des Antikörpers GMP-gerecht hergestellt werden.

## Vorgehensweise

Im Gegensatz zu „klassischen“ Expressionsorganismen wie *E.coli* oder tierischen Zellen kann die Kultivierung, Ernte und initiale Aufarbeitung von transgenen Pflanzen nicht unter Reinraumbedingungen stattfinden. Die Herausforderung für die Prozessentwicklung besteht also darin, trotz dieses Nachteils schon in den frühen Prozessschritten eine für einen pharmazeutischen Herstellungsprozess adäquate Kontrolle sicherzustellen und ein qualitativ geeignetes Prozessintermediat für die weitere Aufarbeitung unter GMP-Bedingungen zu liefern. Um dieses Ziel zu erreichen, wurden einige Kernanforderungen definiert:

- weitgehende Vermeidung offener Prozessschritte
- Verwendung von Einmalartikeln, wo immer möglich
- (semi-)kontinuierlicher Prozess
- Umgehung von Zentrifugationen
- Verarbeitung der anfallenden Biomasse (ca. 200 kg Blattmaterial) innerhalb eines Arbeitstages.

Basierend auf diesen Vorgaben wurde ein Herstellungsverfahren für den Antikörper 2G12 im Pilotmaßstab etabliert.

## Ergebnisse

Der Anbau der Tabakpflanzen im Gewächshaus fand zwischen April und September 2008 statt. Es wurden insgesamt vier Chargen Blattmaterial von jeweils ca. 200 kg aufgearbeitet. Die mechanische Zerkleinerung der Blätter und die Klärung des Rohextrakts wurden mit einem modular aufgebauten, mobilen Prozessiersystem im Gewächshaus durchgeführt (Fig. 1). Für die Filtrations schritte kamen ausschließlich Einmalartikel zum Einsatz. Die Ergebnisse der einzelnen Chargen waren sehr gut reproduzierbar, sowohl hinsichtlich der Effizienz der einzelnen Prozessschritte (Fig. 2) als auch im Hinblick auf die Qualität der Zwischen- und Endprodukte (Fig. 3). Mit den gereinigten Antikörpern aus der letzten Charge wurde eine präklinische Sicherheitsstudie durchgeführt.

## Fazit

Es ist gelungen, einen robusten, reproduzierbaren Aufarbeitungsprozess im Pilotmaßstab zu definieren und zu evaluieren. Die Ergebnisse bilden die Grundlage für die im Jahr 2009 geplante Produktion einer klinischen Charge des mAb 2G12 aus Tabak. Die Studie wird von der EU finanziert und ist Teil des Projekts „Pharma Planta“: Recombinant pharmaceuticals from plants for humans, Contract No. LSHB-CT-2003-503465



Figure 2:  
Fibrous material after leaf dispersion

# Process Development for the Processing of Transgenic Tobacco Plants under GMP conditions

## Background

The IME has been involved in the creation of transgenic plants synthesizing pharmaceutical proteins for many years and has gained much expertise and experience in this field. Laboratory-scale procedures such as plant transformation and regeneration, selection, cultivation under well-defined conditions, purification and characterization of recombinant proteins are now routine tasks applied to a range of products, such as antibodies and their derivatives, vaccine subunits, enzymes, cytokines and blood proteins. However, the clinical evaluation of such proteins requires a significant amount of process development to comply with "Good Manufacturing Practice" (GMP). The GMP regulations serve to ensure that active pharmaceutical ingredients (APIs) meet strict requirements for quality, safety and efficacy. Only if these requirements are met manufacturing licenses are issued by the competent authorities. Novel manufacturing processes receive especially critical attention. It is the goal of the IME to establish transgenic plants as an alternative production platform for biopharmaceuticals.

## Aims

As a member of the "Pharma-Planta" consortium, the IME's Department for Integrated Productions Platforms is developing a pilot-scale production process for the HIV-neutralizing antibody 2G12 produced in tobacco. This pilot process must then be used to deliver a clinical batch of 2G12 produced in compliance with the GMP regulations.

## Approach

In contrast to classical expression platforms as bacteria or mammalian cells, transgenic plants cannot be cultivated, harvested and initially processed under cleanroom conditions. Therefore, the main challenge for GMP process development is to ensure, despite these drawbacks, a level of control appropriate for pharmaceutical manufacturing and a high-quality process intermediate for further downstream processing under GMP conditions. To achieve this, several key requirements of the process were defined:

- Avoid open handling steps, wherever possible
- Use disposables, wherever possible
- Develop a (semi-) continuous process
- Circumvent centrifugation steps
- Process approx. 200 kg of tobacco leaves within a working day.

Based on these requirements a pilot-scale manufacturing process for 2G12 was established.

## Results

Greenhouse cultivation of tobacco plants was carried out between April and September 2008. Four batches (approx. 200 kg of leaf material per batch) were processed. Mechanical disruption of the leaves and clarification of the crude extract were performed using a modular, mobile processing device located within the greenhouse (Fig. 1). For the filtration steps only disposable filter elements were used. The process was highly reproducible, both in terms of the efficiency of the individual processing steps (Fig. 2) and the quality of process intermediates and final product (Fig. 3). Purified 2G12 from the last batch was used to conduct a pre-clinical safety study.

## Conclusions

We have successfully developed and evaluated a robust, reproducible pilot-scale process for purification of the 2G12 monoclonal antibody produced in transgenic tobacco plants. The results of this development effort will allow the production of a clinical batch of the antibody later in 2009.

## Contact / Ansprechpartner

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

Dipl.-Ing. Martin Lobedann  
lobedann@molbiotech.rwth-aachen.de  
Tel: +49 241 6085-11292

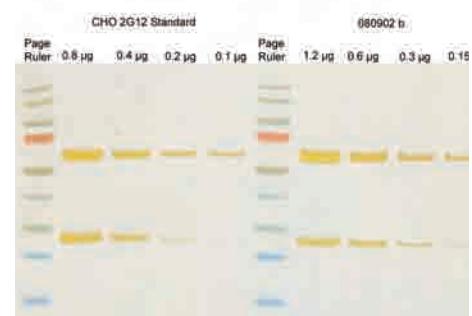


Figure 3:  
SDS-PAGE analysis of purified monoclonal antibody 2G12

# Kostengünstige Gaschromatographie mittels Sensorarray für Lebensmittelschnelltests

## Ausgangssituation

In der modernen Lebensmittelproduktion ist die Kontrolle der im hohen Maße komplexen verfahrenstechnischen Abläufe bzgl. Lebensmittelsicherheit und -qualität unerlässlich. Die Zunahme an nationalen und internationalen Richtlinien, Verordnungen und Gesetzen zur Lebensmittelqualität und -sicherheit bedarf immer genauerer Kontrollen durch staatliche Stellen und/oder betriebsinterne Qualitätssicherheitssysteme (Hazard Analysis Critical Control Point, HACCP-Konzept). Häufig wird dabei ein aufwändiger Zwischenschritt benötigt, da einzelne Herstellungsprozesse im Kontrolllabor analytisch überwacht werden müssen. Diese Kontrollmechanismen bedeuten insbesondere für KMUs eine zusätzliche finanzielle Belastung. Günstiger sind so genannte „on-line“-Methoden, die in den Herstellungsprozess integriert sind. Zurzeit beschränken sich diese „on-line-Methoden“ auf einfachste chemische und physikalische Parameter (z.B. pH-Wert, Temperatur); somit kann nur ein Teil der qualitäts- und sicherheitsrelevanten Fragestellungen beantwortet werden. Komplexere Systeme sind derzeit noch nicht genügend zuverlässig.

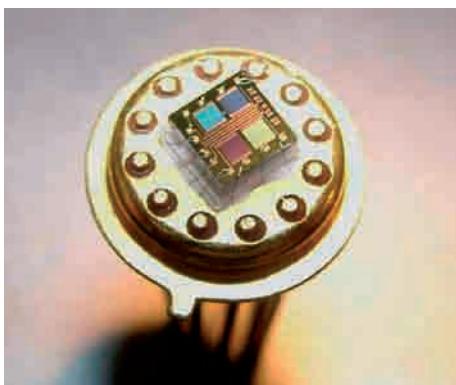


Figure 1:  
Metal oxide sensor, Fraunhofer IPM

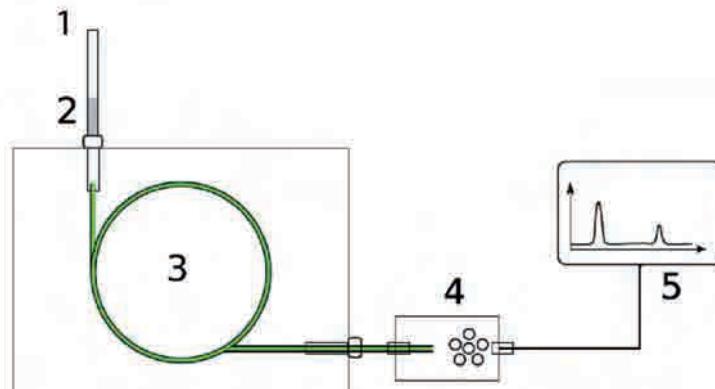


Figure 2:

Scheme of the measuring system: 1 sampling, 2 drying agent, 3 tempered separation column, 4 sensor array, 5 evaluation software

## Ziel

In Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer-Institut für Physikalische Messtechnik sollte im Rahmen eines Eigenforschungsprojektes ein robustes und kostengünstiges Gassensorarray zur Schnelldetection flüchtiger Verbindungen entwickelt werden. Anwendung soll es in den verschiedenen Bereichen der Lebensmittelindustrie finden:

- Wareneingangskontrolle
- Prozesskontrolle
- Lagerung und Transport.

## Projektbeschreibung

Die Lösungsidee besteht darin, kommerzielle preisgünstige Metalloxidsensoren (Fig. 1) zu nutzen, wie sie bereits in der Abgas- und Lüftungskontrolle und als Brandmelder eingesetzt werden und mit einem an die Gaschromatographie angelehnten System zu kombinieren. Im Unterschied zu bisherigen Ansätzen, den so genannten elektronischen Nasen, besitzt dieses System eine chromatographische Trennsäule, die ein Gasgemisch auftrennt und den Sensoren Einzelsubstanzen zuführt (Fig. 2). In der ersten Projektphase wurden die notwendigen Einzelkomponenten

aufeinander abgestimmt. In Projektphase zwei wurden diese zu einem ganzheitlichen System zusammenge setzt und im Rahmen von 'Proof of Principles'-Experimenten getestet.

## Ergebnisse

Erste Tests wurden mit Standardsubstanzen durchgeführt. Als Metalloxid sensoren wurden kommerzielle und im Fraunhofer IPM hergestellte Sensorarrays eingesetzt. Innerhalb von sechs Minuten konnten alle vier Substanzen detektiert werden (Gaschromatographie: ca. 45 Minuten). Die Sensoren arbeiteten genauso reproduzierbar wie die Referenzanalytik, die Sensitivität lag jedoch bis zum Faktor 10 höher. In weiteren Experimenten wurden Fragestellungen aus der Praxis bearbeitet. So konnte eine bakterielle Kontamination mittels der flüchtigen Metaboliten wesentlich schneller nachgewiesen werden als mit der klassischen mikrobiologischen Analytik. Dazu wurden die flüchtigen Metabolite mittels Head-space Gaschromatographie identifiziert und anschließend der experimentelle Ansatz auf das Sensorsystem übertragen. Fig. 3 zeigt die Ergebnisse.

Das Projekt wird aus Mitteln der Fraunhofer-Gesellschaft finanziert.

# Low Cost Gas Chromatography Using Sensor Array for Food Screening Tests

## Background

Modern food production involves many complex processes that need to be controlled to ensure food safety and food quality. The increase of national and international guidelines, ordinances and laws on food quality and safety means that stricter controls through governmental agencies and/or in-house quality assurance systems (Hazard Analysis Critical Control Point, HACCP-concept) are required. This frequently involves time-consuming and expensive intermediary steps, since individual production processes have to be monitored analytically in the control laboratory. Such controls generate additional financial burdens that disproportionately affect small and medium enterprises. So-called on-line methods, integrated into the production process, save time and money, but are currently restricted to measuring the simplest chemical and physical parameters such as pH and temperature. More complex systems are under development, but are not yet sufficiently reliable for commercial application.

## Aim

In cooperation with the Fraunhofer Institute for Physical Measurement Techniques (IPM) a robust and cost effective gas sensor array for the rapid detection of volatile compounds should be elaborated in the scope of a Fraunhofer Research Project. The gas sensor array is intended for application in various areas of food industry:

- Incoming goods control
- Process control
- Storage and transport.

## Project description

We used commercially available, inexpensive metal oxide sensors (Fig. 1), which are already used in waste gas and ventilation controls or in fire detectors, and combined them into a system that follows the principles of gas chromatography. Unlike alternative systems with a similar role (so-called electronic noses), this system uses a chromatographic separation column which splits a gas mixture and feeds the sensors with the individual substances (Fig. 2). In the first project phase, the single components were selected according to the analytical requirements. In the second project phase, proof of principle was established by combining the components into a complete system.

## Results

Initial tests were carried out with standard substances, and our bespoke metal oxide sensors were tested against commercial sensor arrays. The

four standard substances could be detected within six minutes (gas chromatography would normally take 45 minutes). Whereas the reproducibility of the sensor test was comparable to the reference analysis, the sensitivity was up to ten-fold higher. Further experiments were carried out to address practical issues, such as the detection of bacterial contamination, which was achieved considerably faster by the application of volatile metabolites than using traditional microbiological techniques. In our approach, the volatile metabolites were identified using headspace gas chromatography. In a second step, the experimental approach was transferred to the sensor system. The results are presented in Fig. 3.

## Contact / Ansprechpartner

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

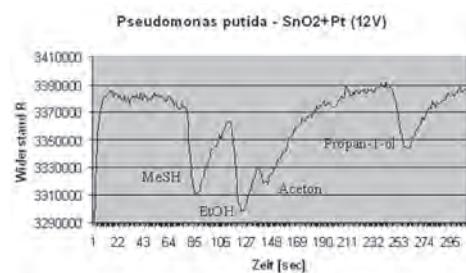
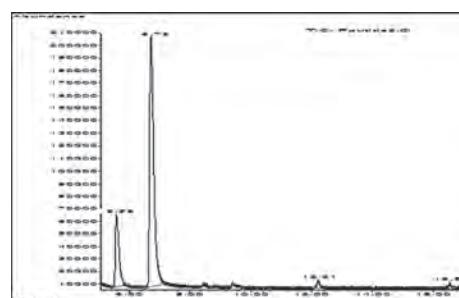


Figure 3:  
Left: GCMS chromatogram of the target substance after 48 h incubation.  
Right: Sensor chromatogram of the target substance after 6 h incubation.  
The other peaks represent laboratory cleaning agents.

# Methodische Aspekte bei der Testung von Nanopartikeln ( $\text{TiO}_2$ )



Figure1:  
Toxicity of  $\text{TiO}_2$ -nanoparticles for algae (testing in microtiter plates)

## Hintergrund

In Produkten werden verstkt Nanomaterialien eingesetzt, da sie Funktionen ermglichen, die mit greren Partikeln des gleichen Materials nicht erzielt werden knnen. Sie bieten somit viele Chancen, weswegen auch in Deutschland ein starkes Interesse besteht, die Entwicklung nachhaltiger Anwendungen der Nanotechnologie auszubauen. Neben den Chancen sind jedoch auch potenzielle Risiken zu bedenken, beispielsweise Effekte in der Umwelt durch gezielte oder unbeabsichtigte Freisetzung der Materialien. Fr die Erfassung der Nebenwirkungen von Chemikalien stehen standardisierte Testsysteme zur Verfgung. Bei der Anwendung dieser Verfahren auf unlliche Nanopartikel ist zu bercksichtigen, dass sie in wssriger Lsung (in der „Stammlsung“ oder im Testansatz) nie als Einzelpartikel, sondern immer in Form von Agglomeraten vorliegen. Eine direkte 脶bertragung gngiger Test- und Bewertungsstrategie ist daher nicht mglich.

## Ziele

Im Rahmen eines von der Industrie finanziell unterstützten Vorhabens soll

am Beispiel des ökotoxikologischen Tests mit Gralgen die Methodik der Testung sowie die Toxizit von  $\text{TiO}_2$ -Nanopartikeln untersucht werden.  $\text{TiO}_2$  wird aufgrund seiner photokatalytischen Eigenschaften fr selbsterneuernde Oberflchen eingesetzt. Durch Licht geeigneter Wellenle erfolgt in Gegenwart von Wasser die Bildung von Radikalen, die wiederum zu einem Abbau unerwchter organischer und anorganischer Substanzen auf den  $\text{TiO}_2$ -beschichteten Oberflchen fren. Im Rahmen der Untersuchungen sollen folgende Aspekte beleuchtet werden:

- Abhigigkeit der Agglomeratgre von der angewandten Methodik der Suspensionsherstellung
- Zusammenhang von Agglomeratgre und Toxizit fr Gralgen
- Einfluss von Oberflchenmodifikationen auf die Toxizit
- Differenzierung zwischen der toxischen Wirkung durch die Partikel selbst und der toxischen Wirkung infolge Photokatalyse.

## Projektbeschreibung

Die Untersuchungen werden auf Basis standardisierter Vorgehensweisen zur Testung von Chemikalien durchgefrt. So wird gewrleistet, dass die generellen Erkenntnisse bzw. die Ergebnisse auch im Rahmen der Chemikalienanmeldung gem REACH genutzt werden knnen. Der Algenteest wird nach OECD Richtlinie 201 durchgefrt; die Inkubation erfolgt gem DIN EN ISO 8692 in Mikrotiterplatten. Das Wachstum wird 脰ber Fluoreszenzmessung erfasst.

Der Schwerpunkt der bisherigen Arbeiten lag auf der Suspensionsherstellung am Beispiel von drei ausgewhlten  $\text{TiO}_2$ -Nanopartikeln. Dabei wurde die Hhe des Energieeintrags, der fr das Suspendieren verwendet wird, sowie dessen Zeitdauer variiert.

## Ergebnisse

Erwartungsgem wird die Agglomeratgre und damit die aktive Oberflche durch das Material selbst sowie durch die Art der Suspensionsherstellung beeinflusst. Hoher Energieeintrag (Ultraschallbad) frt zu einer Vergrerung der Oberflche. Einen entscheidenden Parameter stellt die Zeitdauer der Behandlung dar. Die Aussage „je lnger, desto kleiner die Agglomerate“ gilt fr Nanopartikel nicht. Generell wird davon ausgegangen, dass fr Nanomaterialien die klassische Vorgehensweise zur Quantifizierung der Toxizit – der Bezug auf die Einwaage – nicht geeignet ist. Fr das photokatalytisch aktive Material  $\text{TiO}_2$  sollte die Oberflche eine entscheidende Gre darstellen. Unsere Untersuchungen deuten darauf hin, dass ein Zusammenhang zwischen Oberflchengre im Testansatz und Toxizit nur bedingt gegeben ist. Mglicherweise hat zustzlich eine Differenzierung hinsichtlich der Agglomeratgre zu erfolgen.

## Fazit

Die begonnenen Untersuchungen zeigen, dass die Testung von Nanomaterialien viele erraschungen bereit hlt und die offenen Fragen nur interdisziplnär zu beantworten sind. Fr eine generelle Vergleichbarkeit der Ergebnisse, die im Rahmen von gesetzlich geregelten Bereichen essenziell ist, ist weitere grundlegende Forschung sowie eine sptere internationale Standardisierung unabdingbar.

Das Vorhaben wird von der Firma KRONOS INTERNATIONAL, Inc. finanziell unterstzt.

# Analysis of Methods Used to Test Nanoparticle ( $\text{TiO}_2$ ) Toxicity

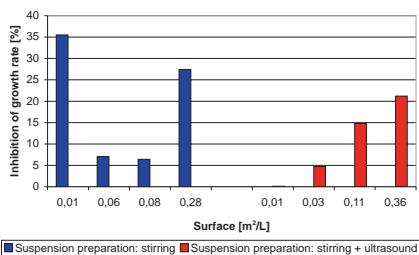


Figure 2:  
Surface and algae toxicity for one product of  $\text{TiO}_2$ -nanoparticles

## Background

The use of nanomaterials is increasing because they can carry out functions that cannot be achieved using the bulk material. This offers a wide range of possibilities, and has thus attracted strong interest in the development of sustainable applications for nanotechnology also in Germany. However, nanomaterials also pose a number of potential risks, e.g. the effect of intentional or accidental release of such materials into the environment. Standardized test systems are available to determine the effects of chemicals, but when applying such tests to nanoparticles it is important to remember that they are never present as single particles in aqueous solution (either in the parent solution or the test solution), but always in the form of agglomerates. For this reason, the direct application of standard tests and assessment strategies is not possible.

## Aims

This industry-supported project aims to examine the methodology of testing as well as the toxicity of  $\text{TiO}_2$  nanoparticles using the ecotoxicological test with green algae as an example.  $\text{TiO}_2$  is used for self-cleaning surfaces because

of its photocatalytic properties. In the presence of water, light of the appropriate wavelength causes the formation of radicals which in turn cause decomposition of undesirable organic and inorganic substances on the  $\text{TiO}_2$ -coated surface.

During the tests, special attention should be paid to the following aspects:

- the dependency of the size distribution of  $\text{TiO}_2$  agglomerates in the test solution from the method used in preparing the suspension
- the relation between size of agglomerates and toxicity to green algae
- the effect of surface modifications on toxicity
- differentiation between the toxic effect of the particles themselves and toxic effects caused by photocatalysis.

## Project description

The tests were carried out on the basis of standard procedures for testing chemicals. In this way, we ensured that the results could be used for the registration of chemicals according to REACH. The algae test was carried out as specified by the OECD Guideline 201, and the incubation in microtiter plates according to DIN EN ISO 8692. Growth was determined by measuring fluorescence. Work carried out up to now was focused on the preparation of the suspension using three selected  $\text{TiO}_2$  nanoparticles. The amount of energy used for the suspension process and its duration were varied.

## Results

As anticipated, the size of the agglomerate and therefore of the active surface is affected by the material itself and the method used to prepare the suspension. High energy input (ultrasonification) causes an enlargement of the surface. The duration of treatment is also a decisive parameter. The general rule "the longer the time, the smaller the agglomerate" does not apply to nanoparticles.

The classical procedure for quantifying toxicity (i.e., with reference to the originally weighted quantity) is not suitable for nanoparticles. The surface should be a decisive factor for photocatalytically active materials such as  $\text{TiO}_2$ . However, it seems that the anticipated relation between toxicity and the size of the surface in the test solution cannot be fully confirmed. Possibly a differentiation regarding the size of the agglomerate will be necessary as well.

## Conclusions

The tests conducted so far indicate that the testing of nanomaterials will reveal a number of surprises and that the questions arising can be solved only by interdisciplinary cooperation. In order to achieve the general comparability of results essential in areas regulated by law, more fundamental research will be required as well as international standardization at a later date.

## Contact / Ansprechpartner

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

# Bioverfügbarkeit von Schadstoffen – nachhaltiges Flächenmanagement



Figure 1:  
Bioincubator for degradation experiments

## Hintergrund

Mit Verabschiedung der Bundesbodenschutzverordnung (BBodSchV) wurden erstmals bundeseinheitlich Untersuchungsmethoden und Prüfwerte festgelegt, die bei der Gefährdungsabschätzung von Verdachtsflächen anzuwenden sind. Dabei sollen schwerpunktmäßig Gesamtschadstoffgehalte erfasst werden. Weil Schadstoffe in Abhängigkeit von chemisch-physikalischen Bodeneigenschaften mehr oder weniger fest an Bodenbestandteile gebunden sein können, spiegeln Gesamtgehalte nicht das wirkliche Risiko wider und können zu einer Risikoüberbewertung führen.

## Ziele

Im Verbundverhaben „BioRefine“ des BMBF-Förderschwerpunkts „REFINA“ wird eine verbesserte Expositionsschätzung für die Schutzwerte durch Erfassung (bio-)verfügbarer Schadstoffanteile entwickelt. In DIN ISO 17402 „Anleitung zur Auswahl und Anwendung von Verfahren für die Bewertung der Bioverfügbarkeit von Kontaminanten im Boden und in Bodenmaterialien“ wird von chemischen Extraktionsmethoden zur Erfassung (bio-)verfügbarer Schadstoffanteile verlangt, dass die angewandten Verfahren auf Prozesse zurückzuführen

sind, die in Böden oder Organismen bzw. an der Grenzfläche Boden/Bodenorganismus ablaufen. Empirische Ansätze wie z. B. Wasser/Methanol-Gemische oder Detergentenzusätze sind danach nicht geeignet. Im Rahmen des Projektes wird u. a. die Eignung der 3-Phasen-Extraktion geprüft.

## Projektbeschreibung

Von der Hypothese „Substanzen, die gelöst im Boden vorliegen, sind für Mikroorganismen potenziell angreifbar/verfügbar“ ausgehend, soll die 3-Phasen-Extraktion den verfügbaren Schadstoffanteil widerspiegeln. Der Boden (1. Phase) wird zunächst mit Wasser (2. Phase) und einem Feststoff (3. Phase) extrahiert. Der sich nachlösende Schadstoff wird vom Feststoff aus der Lösung adsorbiert und quantifiziert. Als dritte Phase dienen Adsorberharze, wie XAD und Tenax, bzw. Cyclodextrinderivate. Ferner wird die Oxidation mit Kaliumperoxodisulfat als Methode zur Bestimmung des verfügbaren Schadstoffanteils getestet. Sie basiert auf dem Ansatz, dass nur Schadstoffe oxidiert werden, die sich in der „aufgeweiteten“ organischen Bodensubstanz (expanded soil organic matter) befinden und somit für Mikroorganismen verfügbar sind. Die extrahierbaren Schadstoffanteile werden mit den Schadstoffen verglichen, die unter aeroben Bedingungen im Boden abbaubar sind. Der aerobe Abbau im Boden wird nach OECD-Richtlinie 307 bestimmt. Das Augenmerk dieser Versuchsreihen liegt auf den Schadstoffklassen der polzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe und der Mineralölkohlenwasserstoffe. Die verschiedenen Adsorptionsmittel werden an im Labor kontaminierten Böden mit unterschiedlichen Eigenschaften getestet. Die Sorption der Schadstoffe im Rahmen von Alterungsprozessen wird berücksichtigt.

## Ergebnisse

Als weniger geeignet haben sich die Extraktion mit XAD und die Oxidation mit Kaliumperoxodisulfat erwiesen. Die Extraktion mit XAD als Adsorberharz ist aufgrund der langen Gleichgewichtseinstellung, Problemen bei der Quantifizierung und im Vergleich mit einem Bodenabbau nicht attraktiv. Die Oxidation mit Kaliumperoxodisulfat wirkt zu unspezifisch. Alle untersuchten Schadstoffe wurden zu jedem Alterungszeitpunkt zu nahezu 100 % oxidiert, was mit dem Ergebnis des aeroben Abbaus nicht in Einklang zu bringen war.

Die Extraktionen mit Tenax und mit β-Hydroxy-Cyclodextrin sind einfach durchzuführen und für die Routineanalytik geeignet. Erwartungsgemäß zeigen sich Unterschiede im Extraktionsverhalten der unterschiedlichen Böden. Auch die Alterung der Böden bewirkt eine Abnahme des extrahierbaren Schadstoffanteils. Jedoch unterscheiden sich die Ergebnisse dieser beiden Methoden bei einigen Schadstoffen deutlich. Ein Vergleich mit dem aeroben Bodenabbau unter Einbeziehung weiterer Versuchsreihen muss eine Entscheidung für oder gegen eine Methode liefern.

## Fazit

Die 3-Phasen-Extraktion erscheint bisher für eine Expositionsschätzung von Altlasten im Hinblick auf den verfügbaren Schadstoffanteil vielversprechend. Weitere Versuchsreihen werden eine Entscheidung für eine Methode liefern.

Das Vorhaben wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF, im Rahmen des Förderschwerpunkts REFINA finanziell unterstützt.

# Bioavailability of Contaminants – Sustainable Management of Contaminated Sites



Figure 2:  
Removal of XAD

## Background

With the passing of the Federal Soil Protection Ordinance (BBodSchV), experimental methods and test values were laid down for the risk assessment of endangered areas, and, for the first time, were applicable in all parts of Germany. Since contaminants may be more or less permanently sorbed to soil particles (depending on the soil's chemical and physical characteristics), the overall content of such substances does not reflect the true risk. This may result in overestimated risk levels.

## Aims

In the joint project "BioRefine" (under the Federal Ministry for Education and Research (BMBF) "REFINA" promotion) we are developing an improved method for estimating the exposure of protected material, based on the measurement of bioavailable fractions of contaminants. In DIN ISO 17402 "Soil quality – Requirements and guidance for the selection and application of methods for the assessment of bioavailability of contaminants in soil and soil materials", the chemical extraction methods used to determine the bioavailable amounts of contaminants have to simulate processes in soil, in

organisms, and/or in the transition zone between soil and organism. According to this document, empirical approaches such as water-methanol mixtures or the addition of detergent are unsuitable. The project therefore examines the suitability of three-phase extraction.

## Project description

Taking the hypothesis that "dissolved substances present in the soil are potentially degradable or available for micro-organisms" as a starting point, three-phase extraction should reflect the available content of contaminants. The soil (1<sup>st</sup> phase) is extracted with water (2<sup>nd</sup> phase) and with a solid substance (3<sup>rd</sup> phase). The contaminant dissolved is adsorbed from the solution by the solid substance and then quantified. Adsorber resins such as XAD and Tenax or cyclodextrine derivates serve as the third phase. In addition, oxidation is tested with potassium peroxodisulfate as a method to determine the available content of contaminant. This is based on the assumption that only those contaminants present in the expanded soil organic matter, and therefore available for micro-organisms, will be oxidized. The extractable fractions of the contaminant are then compared with contaminants that are degradable in the soil under aerobic conditions. The aerobic degradation in the soil is determined according to OECD Guideline 307. The main focus of these experiments lies on polycyclic aromatic hydrocarbons and mineral-oil hydrocarbons. The various adsorption agents are tested using spiked soils of varying physico-chemical properties. The sorption of the contaminants due to ageing processes is taken into account.

## Results

Extraction with XAD and oxidation with potassium peroxodisulfate proved to be not very suitable. Extraction with XAD as an adsorber resin has little to recommend it because of the length of time required to reach equilibrium, quantification problems and in comparison to soil degradation. The effects of oxidation with potassium peroxide sulfate were too unspecific. All the contaminants examined were oxidized to almost 100 % at every point of ageing, which was impossible to bring into line with the result from aerobic degradation. Extraction with Tenax and β-hydroxycyclodextrine is simple and suitable for routine analysis. As expected, there were differences in the extraction behavior of different soils. The aging of the soil also reduced the amount of contaminant extractable. However, some substances showed considerable differences in the results obtained using these two methods. The decision for or against a particular method must be taken by comparing it with aerobic soil degradation.

## Conclusion

To date, three-phase extraction appears to be promising for estimating the risk posed by pollution with respect to the amount of the bioavailable contamination. Further experiments are required to determine which method should be applied.

## Contact / Ansprechpartner

Dr. Kerstin Derz  
Tel: +49 2972 302–201  
kerstin.derz@ime.fraunhofer.de

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

# Methylquecksilber in Fischen – sichere Analytik für hohe Qualitätsansprüche

## Ausgangssituation

Dank strikter Gesetzgebung wurde der industrielle Gebrauch von Quecksilber (Hg) und dessen Verbindungen in vielen Ländern in den letzten Jahrzehnten stark reduziert. Dennoch stellen Altlasten in Sedimenten auch aktuell eine Gefährdung dar. Ein wichtiger Grund hierfür ist die Mobilisierung des anorganischen Quecksilbers durch Biomethylierung in Folge mikrobieller Aktivität. Aufgrund der lipophilen Eigenschaften des dabei entstehenden Methylquecksilbers (MeHg) ist eine Bioakkumulation in den Organismen möglich. So kann es zu einer Biomagnifikation dieser neurotoxischen Verbindung in der Nahrungskette kommen. Im Hinblick auf zukünftige Monitoringprogramme zur Überwachung der im Rahmen der europäischen Wasser-Rahmenrichtlinie (WRRL) geplanten Umweltqualitätsnormen (UQN) ist daher eine zuverlässige Analytik unerlässlich.

## Aufgabe

Das derzeit im Programm der Umweltprobenbank des Bundes (UPB) eingesetzte Verfahren zur Bestimmung von MeHg (Quantifizierung als Hg mittels ICP-MS) ist im Routinebetrieb sehr aufwendig und zudem störanfällig.



Figure 1:  
German Rivers and sample locations for bream in the ESB program

Es sollte daher geprüft werden, ob sich durch die Einführung einer neuen Methode (SID-GC/ICP-MS) die Erfassung dieser Quecksilberverbindung (= Spezies) zeitsparender und robuster gestalten lässt. Gleichzeitig war aber die notwendige Empfindlichkeit sicherzustellen, um die teilweise sehr geringen Gehalte (wenige µg/kg) nachweisen zu können.

## Projektbeschreibung

Zur speziespezifischen Analytik von MeHg wurde die Gaschromatographie (GC) als etablierte Methode zur schnellen und automatisierten Trennung von flüchtigen Substanzen in Kopplung mit einem Massenspektrometer mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-MS) zur Detektion eingesetzt. Diese Technik ermöglicht eine zeitaufgelöste (chromatographische) Untersuchung der einzelnen Elementmassen des Quecksilbers (Hg-Isotope) mit sehr hoher Empfindlichkeit. So kann durch den Einsatz der speziespezifischen Isotopen-Verdünnungs-Analyse zur Quantifizierung ein hohes Maß an analytischer Sicherheit auch bei sehr geringen Gehalten gewährleistet werden. Als Indikator für die vorliegende Wasserqualität wurde Muskel- und Lebergewebe von Brassen (*Abramis brama*) untersucht, die innerhalb des UPB-Programms in verschiedenen deutschen Flüssen gefangen wurden (Fig. 1).

## Ergebnisse

Die anhand von Referenzmaterialien erhobenen Validierungsdaten belegten eine gute Reproduzierbarkeit der SID-GC/ICP-MS bei hoher Empfindlichkeit (ca. 1 µg/kg). Durch Messung der Proben im Vergleich zur bisherigen Methode konnten daraufhin die Vorteile der

Methode hinsichtlich Robustheit und Zeiter sparnis gezeigt werden.

Für die Brassenmuskulatur wurden auf Trockengewicht (TG) bezogene MeHg-Konzentrationen zwischen 443 µg/kg und 1862 µg/kg (Frischgewicht, FG: 93 - 354 µg/kg) gefunden. Bei der Brassenleber lagen die MeHg-Gehalte bei 188 µg/kg bis 764 µg/kg TG (FG: 58 - 184 µg/kg). Alle Gehalte liegen damit deutlich oberhalb der vorgeschlagenen optionalen UQN für MeHg in Biota (Schutz vor Sekundärvergiftung von Rauborganismen) von 20 µg/kg (FG). Der Vergleich mit den Quecksilber-Gesamtgehalten (Fig. 2) zeigt, dass Muskulatur und Leber unterschiedliche Anteile von MeHg aufweisen. Während in den Leberproben die Anteile je nach Standort stark variierten (30 - 90 %), waren die Schwankungen im Muskelgewebe deutlich geringer und lagen im Mittel bei 95 % MeHg-Anteil am Quecksilber-Gesamtgehalt.

## Fazit

Die Ergebnisse belegen, dass weitere Anstrengungen unternommen werden müssen, um dem Ziel der WRRL, bis zum Jahr 2015 einen guten chemischen und ökologischen Zustands für Oberflächengewässer zu erreichen, näher zu kommen. Die eingesetzte Methode erweist sich in diesem Zusammenhang als zuverlässiges und effizientes Instrument zur Überwachung der angestrebten Qualitätsstandards sowie für Untersuchungen zum Verbleib von MeHg innerhalb der Nahrungskette.

Die Umweltprobenbank des Bundes wird vom Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit finanziert und vom Umweltbundesamt koordiniert.  
Weitere Informationen unter:  
[www.umweltprobenbank.de](http://www.umweltprobenbank.de)

# Methyl Mercury in Fish – Assured Analysis for High Quality Demands

## Background

Although the industrial use of mercury has been reduced significantly over the last decade, residual levels of inorganic mercury in sediments still present a substantial hazard because they can be mobilized through a microbial process called biomethylation. This produces methyl mercury (MeHg), a lipophilic and neurotoxic compound that can accumulate in the food chain. Reliable analytical techniques are therefore essential for future monitoring programs that will control environmental quality standards (EQS) derived in the context of the European Water Framework Directive (WFD).

## Aims

The current method for MeHg analysis in the German Environmental Specimen Bank (ESB) program (measurement of Hg by ICP-MS) is elaborate and error-prone. We aim to develop a new method, SID-GC/ICP-MS, which is robust, rapid and sensitive, allowing the analysis of mercury compounds (mercury species) in the low ppb ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) range.

## Approach

Gas chromatography (GC) is an established method for the rapid, automated separation of volatile compounds. Combined with an inductively coupled plasma mass spectrometer for detection (ICP-MS) this technique is highly suitable for the analysis of mercury species in organic samples. It allows time-resolved (chromatographic) investigation of the particular element mass fractions of mercury (Hg isotopes) with high sensitivity. Furthermore, analytical reliability is ensured even at very low concentrations by

applying species-specific isotope dilution (SID) analysis for quantification. Muscle and liver tissue from bream (*Abramis brama*) sampled in different German rivers for the ESB program (Fig. 1) were investigated as an indicator for water quality.

## Results

Validation data generated by investigation of reference materials showed an excellent reproducibility and high sensitivity (approx. 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). Advantages of the new method in robustness and time economy were demonstrated by measuring samples in comparison with the method currently used.

In bream muscle MeHg concentrations between 443  $\mu\text{g}/\text{kg}$  and 1862  $\mu\text{g}/\text{kg}$  related to dry weight were found (wet weight: 93 - 354  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). In bream liver dry weight contents reached from 188  $\mu\text{g}/\text{kg}$  to 764  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (wet weight: 58 - 184  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). These values exceed significantly the proposed optional EQS of 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  MeHg in biota (protection goal: prevention of secondary poisoning of predators). The comparison with total mercury content (Fig. 2) revealed a variation of percentage of MeHg in muscle and liver tissue. Liver samples

showed high variations (30 - 90 %) while the data for muscle tissue deviated less with an average 95 % fraction of MeHg in relation to the total mercury content.

## Conclusions

Our data show that further effort is needed to achieve the aims of the WFD, which demands that surface water reaches a high-quality chemical and ecological status by 2015. In this context, the new method is a reliable and efficient tool for monitoring the target quality standards and for investigating the fate of MeHg in the food chain.

## Contact / Ansprechpartner

Dr. Jan Kösters  
jan.koesters@ime.fraunhofer.de  
Tel. +49 2972 302 208

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

Dr. Christa Schröter-Kermani  
Umweltbundesamt  
christa.schroeter-kermani@uba.de  
Tel: +49 30 8903-1501

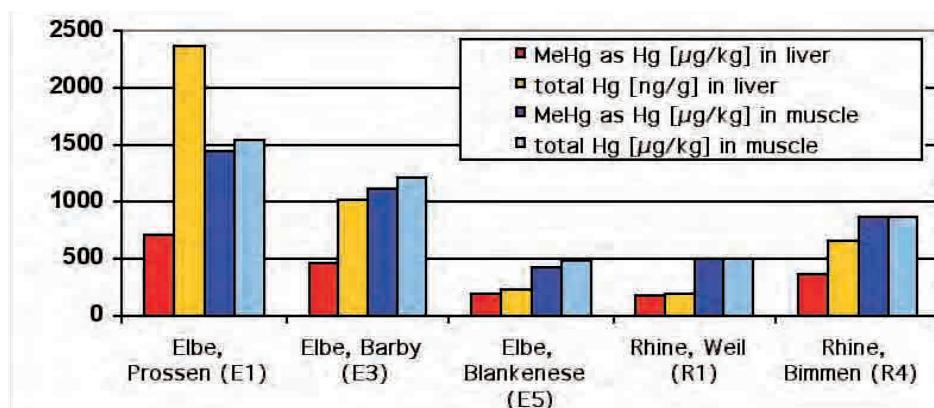


Figure 2:  
Comparison of MeHg levels as a percentage of total mercury content in selected liver and muscle samples.

# Retrospektives Monitoring von perfluorierten Verbindungen in archivierten Silbermöweneiern

## Ausgangssituation

Obgleich perfluorierte Verbindungen (PFCs) seit den 1950er-Jahren für viele Anwendungen benutzt wurden, ist ihre Umweltrelevanz erst in den letzten Jahren offensichtlich geworden. So wurde für einige PFCs nachgewiesen, dass sie persistent, bioakkumulierend und toxisch sind.

Die Analyse erfolgte durch Flüssig-Chromatographie in Kopplung mit einem Triple-Quad-Massenspektrometer (LC-MS-MS). Um die Verfügbarkeit von gebundenen PFCs zu erhöhen, umfasste die Extraktion saure und alkalische Bedingungen. Zur Validierung wurden Aufstockungsexperimente durchgeführt (Wiederfindungen 74 - 112%). Die Blindwerte lagen unter 0,1 ng/g und die Bestimmungsgrenzen (BG) bei 0,5 ng/g Frischgewicht (FG).

## Ziel und Vorgehen

Um mögliche Konzentrationstrends der letzten 20 Jahre in marinen Organismen zu untersuchen, wurde ein retrospektives Monitoring mit Proben aus der Umweltprobenbank des Bundes (UPB; [www.umweltprobenbank.de](http://www.umweltprobenbank.de)) durchgeführt. Da anzunehmen ist, dass die PFC-Gehalte in der Nahrungskette ansteigen, wurden Eier von Silbermöwen als Probenart gewählt. Für die UPB werden Silbermöweneier jährlich auf den Inseln Heuwiese (Ostsee) sowie Trischen und Mellum (Nordsee) gesammelt. Archivierte Jahreshomogenate der Beobachtungsperioden 1988 - 2008 (Nordsee) und 1991 - 2008 (Ostsee) wurden dem UPB-Archiv entnommen und auf 12 PFCs einschließlich PFOS und PFOA untersucht (Table 1).

## Ergebnisse und Diskussion

Von allen untersuchten PFCs wiesen PFOS und PFOA die höchsten Gehalte auf. PFNA, PFDA, PFUnA, PFHxS und PFHpS waren meistens nur in niedrigeren Konzentrationen nachweisbar, während die Gehalte für PFBA, PFHxA, PFBS und PFDS in den meisten Proben im Bereich der BG lagen.

**Regionale Unterschiede:** Möweneier von den Nordseeinseln wiesen höhere PFOA-Konzentrationen (Mittelwerte 17 - 18 ng/g FG) auf als Eier von der Ostseeinsel (1 ng/g). Für einzelne Jahre wurden relativ hohe Gehalte in den Nordseeeiern gefunden (bis 120 ng/g), während in den meisten anderen Jahren die PFOA-Gehalte im Bereich von 3 - 20 ng/g lagen (Ostseeeiern: < 0.5 - 3 ng/g).

Auch für PFOS wiesen Nordseeeiern in den meisten Jahren höhere Konzentrationen auf, wobei sich jedoch die Unterschiede zwischen Nord- und Ostseeeiern den letzten Jahren vermindert haben.

**Zeitlicher Vergleich:** PFOS-Konzentrationen in den Eiern von Heuwiese stiegen signifikant an: von ca. 20 ng/g Mitte der 1990er-Jahre auf ca. 160 ng/g in aktuellen Proben. Die PFOS-Gehalte in den Eiern der Nordseeinseln zeigten dagegen keinen zeitlichen Trend. In Möweneiern von beiden Nordseeinseln wurden im Zeitraum von ca. 1994 - 2002 die höchsten PFOS-Gehalte nachgewiesen, aber auch in einigen anderen Jahren wurden hohe PFOS-Werte gefunden.

**Vergleich mit anderen Monitoring-Daten:** Für Silbermöweneier aus Nord-Norwegen werden über den Zeitraum 1983 - 2003 ansteigende PFOS- und PFOA-Gehalte berichtet (Verreault et al., Environ. Sci. Technol. 2007, 41, 6671-7). Im Jahr 2003 lagen die Gehalte bei ca. 40 ng/g FG PFOS und 3 - 4 ng/g FG PFOA. Damit sind die PFOS-Gehalte mit unseren Daten vergleichbar, während die PFOA-Gehalte niedriger sind.

## Fazit

Der im Jahr 2000 von einem Hauptproduzenten erklärte freiwillige Herstellungsstopp von PFOS sowie die Einschränkung der Verwendung in der EU spiegeln sich bis jetzt nicht in kontinuierlich sinkenden Gehalten in Wildtieren. Höhere Konzentrationen an PFOA, die - verglichen mit anderen Untersuchungen - in den hier untersuchten Eiern ermittelt wurden, sind vermutlich auf das leistungsfähigere Extraktionsverfahren zurückzuführen. Wir empfehlen dieses Verfahren, weil wir annehmen, dass so der bioverfügbare Anteil der PFCs besser erfasst wird (z. B. analog zur Nahrungsmittelverdauung).

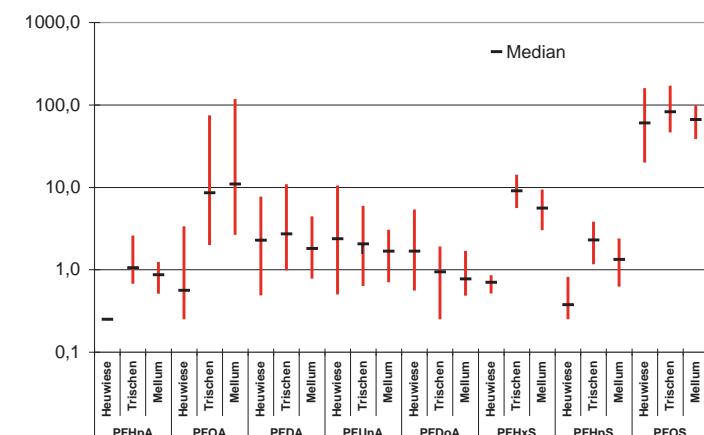


Figure 1:  
Range of major PFCs in herring gull eggs from three marine sites.  
H - Heuwiese, M - Mellum, T - Trischen

# Retrospective Monitoring of Perfluorinated Compounds in Archived Herring Gull Eggs

## Background

Although perfluorinated compounds (PFCs) have been used for many applications since the 1950s their environmental relevance has become obvious only in recent years. Meanwhile, the persistent, bioaccumulative and toxic potential of several PFCs has been proven.

## Aims and approach

To assess concentration trends in marine biota over the past 20 years a retrospective monitoring was performed using samples from the German Environmental Specimen Bank (ESB; [www.umweltprobenbank.de](http://www.umweltprobenbank.de)). Since it is assumed that PFC levels are highest in top predators, eggs of herring gulls were chosen as indicators. In the framework of the German ESB herring gull eggs are collected annually from the sampling sites Island Heuwiese (Baltic Sea), Island Trischen and Island Mellum (both North Sea). Archived annual homogenate samples covering the period 1988 - 2008 (North Sea) and 1991 - 2008 (Baltic Sea) were retrieved and analysed for a set of 12 perfluorinated compounds (Table 1) by liquid chromatography

Table 1: Analyzed perfluorinated compounds. If available, isotopically labeled PFCs were used as internal standards.

Abbreviation	Chemical name	Isotopically labeled
PFBA	Perfluorobutanoate	yes
PFHxA	Perfluorohexanoate	yes
PFOA	Perfluorooctanoate	yes
PFNA	Perfluorononanoate	yes
PFDA	Perfluorodecanoate	no
PFUnA	Perfluoroundecanoate	yes
PFDoA	Perfluorododecanoate	yes
PFBS	Perfluorobutanesulfonate	no
PFHxS	Perfluorohexanesulfonate	yes
PFHpS	Perfluoroheptanesulfonate	no
PFOS	Perfluorooctanesulfonate	yes
PFDS	Perfluorodecanesulfonate	no

coupled with a triple-quad mass spectrometer (LC-MS-MS). Extraction included acidic and alkaline treatments to enhance the availability of bound PFCs. The method was validated by standard fortification experiments (recovery 74 - 112 %). Blanks were below 0.1 ng/g and limits of quantification (LOQ) were 0.5 ng/g wet weight (ww) for each compound. Typical standard deviations for PFOS and PFOA concentrations were 5 - 30 % (for representative samples analyzed in triplicate).

2002, but also in some other years high PFOS values were detected.

**Comparison with other monitoring data:** For herring gull eggs from Northern Norway sampled in the period 1983 to 2003 increasing levels of PFOS and PFOA were detected. In 2003 concentrations were about 40 ng/g ww for PFOS and 3 - 4 ng/g ww for PFOA (Verreault et al., Environ. Sci. Technol. 2007, 41, 6671-7). Thus the PFOS levels are similar to the values reported here, while the PFOA levels are lower.

## Results and discussion

PFOS and PFOA showed the highest concentrations of all PFCs investigated. PFNA, PFDA, PFUnA, PFHxS and PFHpS were mostly detectable at lower concentrations, while PFBA, PFHxA, PFBS and PFDS concentrations were below the respective LOQs in most of the samples.

**Regional differences:** PFOA levels in eggs from the North Sea sampling sites (mean values 17 - 18 ng/g) were higher as compared to Baltic Sea eggs originating from a region with low anthropogenic impacts (1 ng/g). In single years quite high levels were found for the North Sea sites (up to 120 ng/g), while in most other years PFOA levels were in the range 3 - 20 ng/g (Baltic Sea eggs: range < 0.5 - 3 ng/g). In case of PFOS North Sea eggs also had higher concentrations in most years. However, differences in PFOS concentrations between North Sea and Baltic Sea eggs diminished in recent years.

**Temporal trends:** PFOS concentrations in Baltic Sea eggs significantly increased from ca. 20 ng/g ww in the mid-1990s to ca. 160 ng/g ww in recent years. PFOS in eggs from the North Sea sites showed no temporal trend. For eggs from the North Sea islands highest levels were found throughout the period of about 1994 -

## Conclusions

The voluntary cease in producing PFOS and respective precursor substances declared by a primary manufacturer in 2000 as well as the restricted use of PFOS in the European Union is not reflected in continuously decreasing PFOS levels in wildlife up to now.

The observed higher PFOA-levels in herring gull eggs from the North and Baltic Sea as compared to other investigations are probably due to the more efficient extraction procedure which includes both an acidic and an alkaline treatment. We recommend this procedure because we believe that it better reflects the bioavailable amount of PFCs (analogously to conditions during food digestion).

## Contact / Ansprechpartner

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

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

Dr. Christa Schröter-Kermani  
German Federal Environment Agency  
christa.schroeter-kermani@uba.de  
Tel: +49 30 8903-1501

# Physik statt Chemie – Die Wirkung öliger Flüssigkeiten auf Wasserorganismen

## Hintergrund

In den letzten Jahren wurden auch Paraffinölprodukte, die im Pflanzenschutz angewendet werden, in das Zulassungsverfahren für Pflanzenschutzmittel einbezogen. Die wesentliche ökologische Nebenwirkung, die sich in Standardtests zeigte, ist eher physikalischer als chemischer Natur: Wasserflöhe werden im hydrophoben Oberflächenfilm, der sich auf der Testflüssigkeit bildet, gefangen und immobilisiert.

## Ziel

Am Fraunhofer IME sollte ein spezifisches Studiendesign in Mikrokosmen entwickelt werden, um die Wirkung auf die empfindlichsten Wasserorganismen zu untersuchen, die Stabilität des Oberflächenfilms zu ermitteln und daraus resultierend das Wiedererholungspotenzial betroffener Organismen abzuleiten.

## Projektbeschreibung

Zusätzlich zu der in den Mikrokosmen etablierten Zooplankton-Lebensgemeinschaft wurden Insektenlarven und Ruderwanzen (*Corixidae*) eingesetzt, um die folgenden gegenüber Ölfilmen als besonders empfindlich angenommenen Endpunkte untersuchen zu können:

- Der Schlupf an der Wasseroberfläche, vor allem durch Mücken (*Chao-borus, Chironomus*) und Eintagsfliegen (*Baetis*)
- Das Überleben von Mückenlarven, die zum Atmen an der Wasseroberfläche angehaftet sind (*Culicidae*, gemessen als Emergenzrate)

- Das Überleben von Ruderwanzen, die in regelmäßigen Intervallen zum Atmen die Wasseroberfläche durchdringen müssen. Im Blickpunkt standen vor allem kleine Arten von etwa 0,5 cm Körperlänge.

## Ergebnisse

Die Ergebnisse aus zwei Studien mit ähnlichen Produkten bei unterschiedlichen Dosen und Wassertiefen zeigten, dass das Zooplankton, der Schlupfprozess der Insekten und die Photosyntheseleistung durch die eingebrachte Substanz und den sich bildenden Ölfilm nicht signifikant beeinträchtigt wurden. Die Überlebensrate von Mückenlarven und Ruderwanzen wurde jedoch in Abhängigkeit von der Dosis reduziert. Die Mortalität der Ruderwanzen konnte so präzise ermittelt werden, dass mittels Probit-Analyse LD<sub>50</sub>-Werte bestimmt werden konnten. Der Oberflächenfilm zersetzte sich dosisabhängig innerhalb einer Woche; ein Wiedererholungspotenzial konnte entsprechend schnell gezeigt werden. Im Vergleich beider Studien unterscheiden sich die Ergebnisse bezüglich der Ruderwanzen als empfindlichsten Organismen, wenn die Dosis auf das Wasservolumen bezogen wurde. Bei Bezug auf die Wasseroberfläche waren die Ergebnisse hingegen nahezu identisch (Fig. 1, LD<sub>50</sub>=190 mg/m<sup>2</sup>), was den physikalischen Charakter der Wirkung unterstreicht.

## Schlussfolgerungen für den Gewässerschutz

Neben ihrer Verwendung für die Pflanzenschutzmittelzulassung haben die Studien einen generellen Wert für die vergleichende Abschätzung von physikalischen gegenüber chemisch-toxi-

schen Wirkungen. Verglichen mit den Dosen, die nötig sind, um Effektkonzentrationen gelöster Substanzen zu erreichen, sind die Wirkdosen für die beobachteten Effekte niedrig. Bei homogener Belastung eines Wasserkörpers mit 100 m<sup>2</sup> Oberfläche und einer Tiefe von 50 cm mit der errechneten LD<sub>50</sub> ist eine Menge von 19 g nötig, um 50 % der empfindlichsten Art zu töten. 19 g einer löslichen Substanz homogen im selben Wasserkörper verteilt entsprächen einer Konzentration von 0,38 mg/L. Dieser Vergleich unterstützt die berichteten Auswirkungen nichttoxischer nativer Öle und Fette, die in einem Übersichtsartikel für das Umweltbundesamt zusammengestellt wurden<sup>1,2</sup>. Der Artikel und die dargestellten Ergebnisse (Fig. 1) dienen als Argumente für die Entscheidung der Kommission zur Bewertung wassergefährdender Stoffe (KBwS) in 2007, physikalische Effekte in die Bewertung einzubeziehen. Damit werden auch native Öle nicht länger als nicht wassergefährdend eingestuft und müssen einer Gefährdungsabschätzung unterzogen werden.

## Ansprechpartner / Contact

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

1) Fliedner A, Schäfers C (2005) Berücksichtigung von Kriterien zur Bewertung der Gefährdung von aquatischen Organismen durch native Öle und ölähnliche Stoffe durch physische Kontamination (Coating und Smothering) z. B. für die Einstufung in Wassergefährdungsklassen. Forschungsbericht Vorhaben Z6-98 316/5, Umweltbundesamt Berlin, 54 S.

2) Fliedner A, Schäfers C (2007) Wassergefährdungspotenzial nativer Öle und Fette: Berücksichtigung physikalischer Effekte. UWSF – Z Umwelchem Ökotox 19 (2) 103–107.

# Physical Effects of Oily Liquids

## Background

Paraffin oil products used for crop protection have recently been included in the pesticide registration procedure in Europe. The main ecological impact of such products, as demonstrated in standard tests, is a physical rather than chemical effect: Daphnids are trapped in the hydrophobic layer at the water surface.

## Objective

A specific study was developed to determine the longevity of the hydrophobic layer at the water surface, its effect on representatives of the most sensitive species, and to demonstrate the resulting recovery potential.

## Approach

We focused on the endemic zooplankton community and also introduced insect larvae and Corixidae. The potential inhibition of three ecophysiological properties was investigated:

- Emergence at the water surface, mainly by Diptera (*Chaoborus*, *Chironomus*) and Ephemeroptera (*Baetis*)
- The survival of midge larvae associated with the water surface for breathing (Culicidae, measured as emergence)
- The survival of Corixidae, which need to breath at the water surface at regular intervals. We focused on small species, 0.5 cm in length.

## Results

The results of two studies with similar products at different water levels indicated that zooplankton, the process of insect emergence and system photosynthesis were not affected by the oil film, whereas the survival of Culicidae and Corixidae was reduced in a dose-dependent manner. The precise mortality data for Corixidae was evaluated by probit analysis. The hydrophobic surface layer dissipated in a dose-dependent manner within a week, and full recovery potential was confirmed. Comparing the two studies, the results for the most sensitive organisms (Corixidae) differed according to the water volume, but were almost identical in terms of applied doses per water surface area (Fig. 1, LD<sub>50</sub> = 190 mg/m<sup>2</sup>), underpinning the physical character of the effect.

## Conclusions for water protection

In addition to their value for the registration of plant protection products,

our studies enable the comparative evaluation of chemical and physical effects on the environment. Compared to the doses necessary to achieve effective concentrations of dissolved substances, the doses required to induce physical effects are considerably lower. When homogeneously dosing a body of water 100 m<sup>2</sup> in surface area and 50 cm deep with the LD<sub>50</sub>, 19 g is required at the water surface to kill 50 % of the most sensitive species. The homogeneous application of 19 g of a soluble substance results in a concentration of 0.38 mg/L. The data and the comparison support the reported physical effects of non-toxic native oils and fats presented in a review paper prepared for the German Federal Environmental Agency<sup>1,2</sup>. The review paper and the findings (Fig. 1) served as arguments for the 2007 decision of the German commission for the evaluation of substances hazardous for water (KBwS) to include physical effects in the evaluation. Thus, native oils are no longer classified as non-hazardous and must be evaluated in more detail.

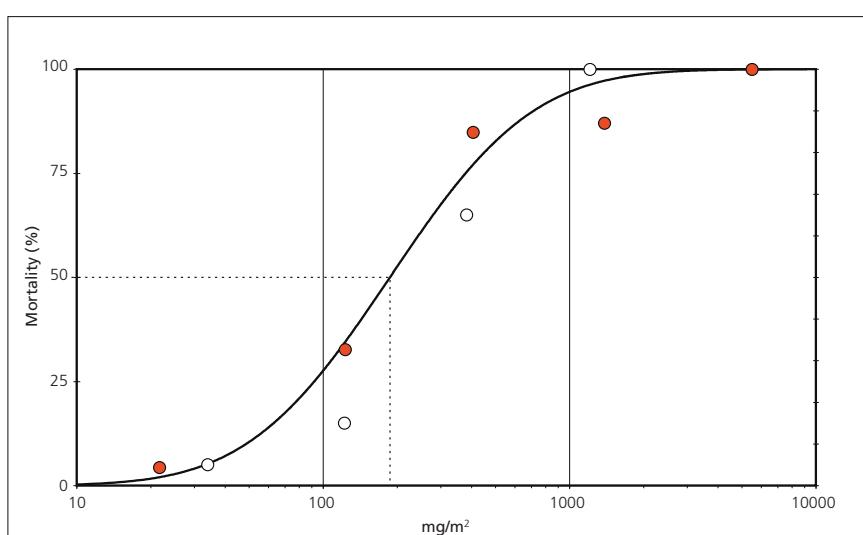


Figure 1:  
Dose-response relationship of oily surface layers affecting the survival of small Corixidae as the most sensitive endpoint. Combined statistical evaluation of two independent studies with different water depths, relating to applied amounts of paraffin oil products per square meter.  
Filled circles: study one; open circles: study two.

# Sicherheit der Extrapolation von Wachstumsdaten aus Standardtests auf die NOEC von Fish Full Life Cycle Tests bei der Risikobewertung von DMI-Fungiziden



Figure 1: Zebrafish

## Hintergrund

Pflanzenschutzmittelwirkstoffe aus der Gruppe der DMI-Fungizide besitzen aufgrund ihres Wirkmechanismus (Hemmung der Ergosterol-Biosynthese in Pilzen) das Potenzial zur endokrinen Disruption, da das gehemmte Zielenzym strukturell u. a. der Aromatase ähnelt. Die Aromatase ist ein zentrales Enzym der Steroid-Biosynthese von Wirbeltieren und Mollusken, das Testosteron in 17-β-Östradiol umwandelt und damit über die Geschlechtsbestimmung und Ausprägung sexueller physiologischer Leistungen mit entscheidet. Der Verdacht auf sexualendokrine Auswirkungen dieser Fungizide wurde anhand von Langzeitstudien an Säugern, Vögeln und Fischen bestätigt. Damit sind alle Vertreter der Stoffklasse als potenzielle endokrine Disruptoren anzusehen. Bis dieser Anfangsverdacht für den erwarteten Umweltkonzentrationsbereich nicht mit Hilfe geeigneter Studien ausgeräumt ist, wurden Zulassungsanträge in Deutschland gehemmt. Zwischen Behörden und Industrie wurde vereinbart, dass unter bestimmten Bedingungen ein nachgefordeter Fish-Full-Life-Cycle Test (FLCT) zulassungsbegleitend durchgeführt werden kann. Hierzu ist die Festsetzung eines Extrapolationsfaktors von der NOEC einer vorliegenden chronischen Fischstudie auf die NOEC im FLCT notwendig, so dass eine vorläufige Risikobewertung unter Einbeziehung Risiko-minimierender Maßnahmen ermöglicht wird.

## Ziele

Die Aussagesicherheit des vorgeschlagenen Extrapolationsfaktors von 1/5 sollte vom Fraunhofer IME als neutraler Stelle anhand aller verfügbaren Daten geprüft werden.

## Projektbeschreibung

Bereits durch das Umweltbundesamt bewertete Studienberichte zu FLCTs und vertrauliche Firmeninformationen über akute und chronische Standardtests (OECD 203, 204, 210, 215) und FLCTs wurden analysiert, um durch vergleichende Endpunkt betrachtung für eine möglichst große Zahl von DMI-Fungiziden mit möglichst unterschiedlichen physiko-chemischen Eigenschaften und Wirkempfindlichkeiten den diskutierten Extrapolationsfaktor abzusichern.

## Ergebnisse

Die Empfindlichkeit der populationsrelevanten Endpunkte Geschlechterverhältnis, Wachstum und Reproduktion war im Wesentlichen vergleichbar; die Unterschiede der NOEC bewegten sich für alle drei Endpunkte im FLCT zumeist im Rahmen einer Konzentrationsstufe. Einzelne Tests zeigten Schwächen in der Bestimmung von Wachstumsparametern. Das Geschlechterverhältnis wurde häufig nicht erfasst. Die akuten Toxizitäten der untersuchten Substanzen liegen in einem deutlich engeren Intervall als die chronischen Wirkungen (Fig. 2). Damit sind die „Acute: Chronic-Ratios“

(ACR) sehr unterschiedlich. Bei den 10 toxischsten Substanzen beträgt die ACR 25 bis 760 und weist auf eine klare spezifische Wirkung in Fischen hin. Bei den weniger wirksamen Substanzen 11–16 liegt die ACR zumeist unter 10, chronische Wirkungen beruhen hier möglicherweise auf unspezifischer systemischer Toxizität. Der Vergleich zwischen der empfindlichsten Wachstums-NOEC aus einem OECD 210 (Early Life Stage) oder 215 (Juvenile Growth) Test und dem empfindlichsten bewertungsrelevanten Endpunkt eines FLCT zeigt für die sieben verfügbaren Paare, dass der Unterschied sich immer im Bereich eines Faktors von  $\leq 5$  bewegt, wobei bei den sechs wirksameren Substanzen die Early Life Stage-NOEC mit der Regenbogenforelle eher empfindlicher als der FLCT mit den kleinen Testfischarten war (Fig. 1). Gleichzeitig hat bei der für Fische weniger wirksamen Gruppe die endokrine Wirkung auf Fische keine Relevanz für die Risikobewertung, da sich andere Organismen, etwa *Daphnia* oder *Lemna*, deutlich empfindlicher zeigen und daher die Risikobewertung bestimmen.

## Fazit

Nach den vorgelegten Daten wird eine Extrapolation mit Hilfe des Faktors 1/5 auf NOECs aus JG- oder ELS-Daten für eine vorläufige Risikobeurteilung als ausreichend sicher angesehen, um die NOEC eines FLCT bezüglich Aromatasehemmung vermittelten Wirkungen vorläufig abschätzen zu können. Insbesondere bei Substanzen mit einer klaren Dominanz der endokrin vermittelten Wirkung besteht hier hohe Sicherheit. In Zukunft sollten keine Tests nach OECD 204 einbezogen werden, da sich einige der Tests als zu unempfindlich erwiesen haben.

Die Studie wurde vom IVA (Industrieverband Agrar) finanziert.

# Safe Extrapolation of Growth Data from Standard Tests to the NOEC of Fish Full Life Cycle Tests in the Risk Assessment of DMI-Fungicides

## Background

DMI fungicides work by inhibiting ergosterol synthesis in fungi, and this mode of action has the potential for endocrine disruption because the target is a structural analogue of aromatase, a central enzyme in vertebrate and mollusc steroid biosynthesis. Aromatase catalyzes the transformation of testosterone to 17- $\beta$ -estradiol, influencing sex determination and sexual physiological performance. Representative long-term studies with such fungicides in mammals, birds and fish confirmed the suspicion. Therefore, all DMI fungicides are regarded as potential endocrine disruptors, and unless this *a priori* assumption can be falsified for the predicted environmental concentration by appropriate studies, its registration for use is prohibited in Germany. Competent authorities and the IVA (German Agrochemical Association) have agreed on conditions permitting a preliminary risk assessment based on extrapolation from available chronic fish studies to the no effect concentration (NOEC) of a fish full-life-cycle test (FLCT) prior to the completion of a proper FLCT. This allows preliminary use registration including risk mitigation measures.

## Objective

The objective was to test the safety of the proposed extrapolation factor of five from chronic fish studies to the NOEC of a fish FLCT using available FLCT and all further available data.

## Approach

FLCT reports already evaluated by the authorities and confidential company information on acute and chronic stan-

dard tests (OECD 203, 204, 210, 215) were collected and the endpoint data for as many DMI fungicides as possible with differing physico-chemical properties and efficacies were compared to ascertain the safety of the discussed extrapolation factor.

## Results

The population-relevant endpoints sex ratio, growth and fecundity were comparably sensitive. Sensitivity differences were mostly within one dose level for all three FLCT endpoints. Few tests revealed problems with growth measurements. Sex ratio was often undetermined. The acute toxicity of the tested substances was within a smaller concentration interval than the chronic effects (Fig. 2). Therefore, the acute:chronic ratios (ACRs) differ considerably. For the most effective substances 1–10, the ACR ranges from 25 to 760 indicating a specific effect in fish. In contrast, for the less effective substances 11–16, the ACR is mostly below

10, so chronic effects may be caused by nonspecific systemic toxicity. For this group, effects in fish are not relevant for the risk assessment, as other aquatic organisms such as daphnids or Lemna were more sensitive.

## Conclusion

According to the available data, the extrapolation factor of five from NOECs relating to juvenile growth or early life stage data to the FLCT NOEC is safe for the preliminary risk assessment of aromatase-inhibiting substances. The safety level is particularly high for substances with a dominant endocrine-disrupting effect. OECD 204 tests should no longer be used for that kind of extrapolation, as some of them were shown to be insensitive.

## Contact / Ansprechpartner

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

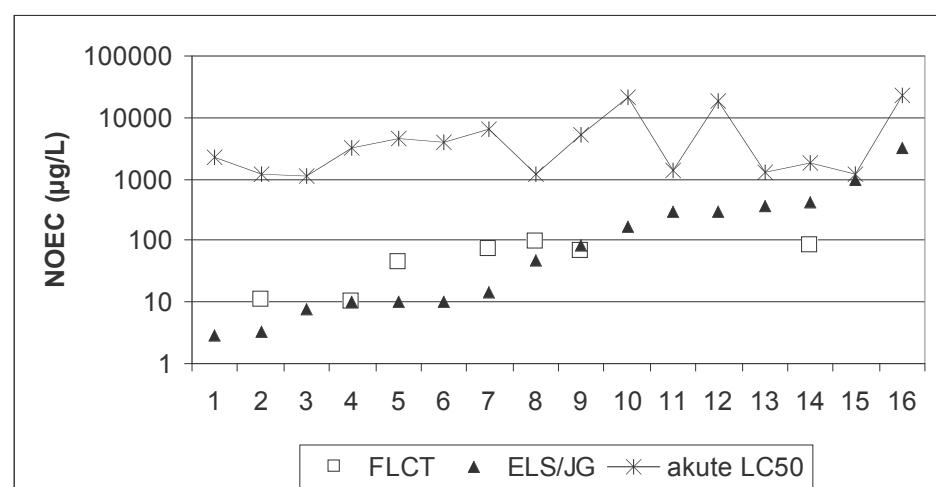


Figure 2:  
Most sensitive NOECs from Early Life Stage (ELS) and Juvenile Growth (JG) tests compared to the most sensitive endpoints from valid Full Life Cycle Tests and acute toxicity data; ranking of substances (1-16) according to the NOEC of ELS/JG tests.

# Meiobenthos in Mikrokosmen – Mögliche Auswirkungen auf den Verbleib Sediment-gebundener Substanzen

## Hintergrund

PBT-Stoffe (persistente, bioakkumulierende und toxische Stoffe) haben sich in Bezug auf realistische Expositionsschätzungen und verlässliche Risikobewertungen als besondere Herausforderung erwiesen: Ihre geringe Wasserlöslichkeit sowie ihr Adsorptionspotenzial führen oftmals zur Anreicherung in natürlichen Sedimenten. Dies birgt zum einen ein besonderes Risiko für im oder auf dem Sediment lebende Organismen (Benthos). Zum anderen kann aber durch die Aktivität dieser Organismen im Sediment auch der Verbleib der Substanzen beeinflusst werden. Organismen des Meiobenthos, wie z. B. Nematoden, stellen eine wichtige funktionelle Gruppe des Benthos dar, die – im Gegensatz zu dem aus größeren Organismen bestehenden Makrobenthos – auch in Labormikrokosmen in hoher Populationsdichte und Diversität vorkommt. Der Verbleib und der Abbau von PBT-Stoffen ist in solchen Systemen mit großer Wahrscheinlichkeit an die Zusammensetzung und die Aktivität des Meiobenthos gekoppelt.

## Ziel

Ziel dieser Studie war es, die Bedeutung meiobenthischer Organismen in Indoor-Mikrokosmos-Studien für den Verbleib von PBT-Substanzen zu beurteilen. Erfasst wurden (1) die Zusammensetzung des Meiobenthos und (2) das Potenzial meiobenthischer Organismen PBT-Stoffe aufzunehmen.

## Projektbeschreibung

Im Vorfeld einer semi-realistischen Fate-Studie in 1 m<sup>3</sup>-Mikrokosmen im Gewächshaus wurde die benthische

Lebensgemeinschaft über 20 Wochen auf Taxon-Ebene sowie mittels Biomasseberechnungen charakterisiert. Dabei wurden vier Kombinationen aus Sedimenttyp und klimatischen Bedingungen getestet. Die beiden Sedimente unterschieden sich vor allem in Kohlenstoffgehalt und Korngröße; die Klimata wurden durch Unterschiede in Temperatur und Lichtzyklus (konstante Bedingungen oder Simulation eines Jahresgangs) generiert. Für jede Kombination standen vier Mikrokosmen zur Verfügung, die im Rahmen dieser Vorstudie dreimal beprobt wurden. Zusätzlich wurde in separaten Aquarien der Transfer eines <sup>14</sup>C-markierten PBT-Stoffes von anorganischem Trägermaterial (Diatomeen-Schalen) zu benthischen Organismen erfasst. Hierzu wurde über 32 Tage die Verteilung des <sup>14</sup>C in Freiwasser, Sediment, Schnecken, Makrophyten, Oligochaeten und Nematoden verfolgt.

## Ergebnisse und Diskussion

**Zusammensetzung des Meiobenthos:** Aufgrund großer Heterogenität der Verteilung dominanter Taxa innerhalb der Becken konnten zu Beginn des Experiments keine Unterschiede zwischen den Replikaten festgestellt werden. Auch nach 20 Wochen war der Unterschied innerhalb der Replikate größer als zwischen den Replikaten mit gleicher Behandlung. Beide externen Faktoren, Sediment und Klima, beeinflussten die meiobenthische Lebensgemeinschaft, wobei das Sediment den bedeutsameren Faktor darstellte (Fig. 1). Der Einfluss des Klimas nahm mit fortschreitender Zeit zwar zu, führte jedoch niemals zu signifikanten Unterschieden.

**Verbleib:** 32 Tage nach der Applikation konnte ein Drittel der eingesetzten Radioaktivität im Sediment nachgewiesen werden. Obgleich Oligochaeten

und Nematoden nur einen geringen Teil des applizierten <sup>14</sup>C aufnahmen, konnte deren prinzipielle Beteiligung an der Prozessierung sedimentgebundener Schadstoffe bereits nach drei Tagen nachgewiesen werden (Table 1). Wie in Makrophyten erhöhte sich der Anteil applizierter Radioaktivität über den Versuchszeitraum.

## Fazit

- Meiobenthische Gemeinschaften in Mikrokosmen zeigen eine hohe räumliche Variabilität innerhalb der Mikrokosmen. Deshalb benötigen Studien zum Verbleib sedimentgebundener Schadstoffe eine große Probenzahl innerhalb der Testsysteme, aber keine Replikate.
- Meiobenthische Organismen nehmen sedimentgebundene Schadstoffe auf.

Die Arbeiten wurden aus Mitteln des Fraunhofer IME finanziert.

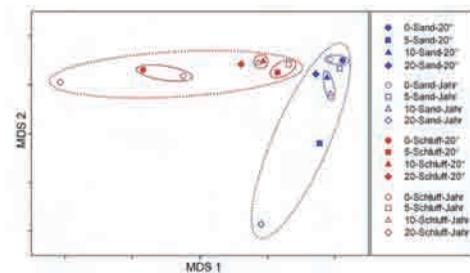


Figure 1:  
Relative similarities among the meiobenthic communities when considering different combinations of sediment and climate at different times.

Legend shows: weeks after application (symbols)  
– sediment type (blue: sand; red: silt)  
– climate scenario (closed: 20 °C; open: seasonal).

# Meiobenthos in Microcosms – Potential Impact on the Fate of Sediment-bound Substances

## Background

The characteristics PBTs (persistent, bio-accumulative and toxic chemicals) make it difficult to carry out realistic exposure estimates and reliable risk-assessments. PBTs have a low solubility in water and adsorb strongly to organic material, so tend to deposit and concentrate in natural sediments. Although macrobenthic organisms play a minor role in indoor microcosm studies due to the lack of immigration, meiobenthic organisms provide an important functional group in these systems. The fate and biological processing of PBTs is therefore coupled with the structure and activity of the meiobenthic community. Assuming that the composition of this functional group is an important factor in higher-tier fate studies with potentially sediment-bound chemicals, an in depth knowledge of the benthic community structure is therefore necessary. The spatial and temporal heterogeneity of benthic populations is particularly important, as this may offset against environmental comparability in higher-tier fate studies.

## Aims

The objective of this study was to evaluate the impact of meiobenthic organisms on the outcome of indoor microcosm studies, taking into account (1) the meiobenthic composition and (2) the ability of meiobenthic organisms to process PBTs.

## Approach

To prepare for a semi-realistic fate study the meiobenthic community was characterised at the taxon-level and by biomass calculations over a 20-week period for four different combinations

of sediment- and climate conditions. The sediments differed mainly in carbon content and grain size; climate conditions were characterized by temperature and photoperiod. The study comprised four replicates per combination with three different sampling locations per replicate. We recorded spatial variation within and between the replicates as well as differences in the community structure depending on the external conditions. We also investigated the transfer of a <sup>14</sup>C-labeled PBT from an inorganic carrier (diatomite shells) to benthic organisms in separate aquaria by analysing samples from different matrices - water column, sediment, snails, macrophytes, oligochaets and nematodes over a period of 32 days.

## Results

**Meiobenthic composition:** No inter-replicate differences were found in the composition of meiofauna at the start of the experiment, reflecting the enormous fluctuations in the abundance of dominant taxa within the replicates. After 20 weeks, only single microcosms showed minor changes from other replicates. Generally, the variability within replicates was higher than the variability between replicates. Both external factors, sediment characteristics and climate, influenced the meiobenthic community. The sediment, however, proved to be the key factor (Fig. 1). Although the influence of climate increased with time, it never caused statistically significant differences.

**Fate:** After 32 days, one third of the applied radioactivity was detected in the sediment. Although the amount of radioactivity assimilated by meiobenthic organisms was rather small, their participation in the processing of sediment-bound pollutants was confirmed by <sup>14</sup>C in oligochaets and nematodes

already three days after application (Table 1). As in macrophytes, the part of applied radioactivity increased during the course of the study.

## Conclusions

- Meiobenthic communities in microcosms show a significant variability, so the homogeneous dispersal of organisms within replicates cannot be assumed. Consequently, the fate of sediment-bound pollutants require high numbers of sample locations within, rather than replicates of microcosms.
- Meiobenthic organisms assimilate sediment-bound substances.

## Contact / Ansprechpartner

Arne Wichmann  
Tel: +49 241 6085-12262  
arne.wichmann@ime.fraunhofer.de

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

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

Table 1: Percentage of applied radioactivity in all matrices. Oligochaets and nematodes not tested at day 32.

Days after applic.	% of applied activity				
	3	11	18	25	32
Water	31.05	25.78	19.27	17.65	13.09
Sediment	24.77	15.30	15.18	35.15	37.98
Snail	1.28	2.08	1.39	1.09	0.78
Plant	0.30	4.52	4.42	4.86	5.19
Oligochaeta	0.18	0.12	0.44	0.50	---
Nematoda	0.01	0.02	0.02	0.02	---
Total	57.57	47.69	40.27	58.74	57.05

# Evaluierung von Populationsmodellen im Hinblick auf ihre mögliche Anwendung in der ökologischen Risikoabschätzung von Chemikalien (EPOCH)

## Ausgangssituation

Die Risikoabschätzung für Umwelteffekte von Chemikalien in der EU beruht meist auf der Abschätzung von Effekten auf der Ebene des Organismus. Geschützt werden sollen aber in der Regel Populationen sowie die Diversität und Funktionsfähigkeit von Ökosystemen. Die bestehenden Ansätze der Risikoabschätzung ignorieren meist sowohl Unterschiede in der Ökologie verschiedener Arten als auch den Effekt räumlicher und zeitlicher Muster von Exposition und anderen abiotischen oder biotischen Faktoren. Ökologische Modelle wie Populationsmodelle ermöglichen eine direkte Integration der Information über Verhalten einer Chemikalie in der Umwelt, Sensitivität einer Art gegenüber der Chemikalie, Ökologie der Art und Landschaftsstruktur. Auch wenn ökologische Modelle oft in der Forschung verwendet werden um Risiken für Population, Lebensgemeinschaften oder Ökosysteme abzuschätzen, wird ihre Anwendung (noch) nicht in offiziellen Leitfäden für die Risikoabschätzung von Chemikalien empfohlen.

## Ziele

Das EPOCH-Projekt hatte die folgenden Ziele:

- Vergleich von EU-Direktiven zu Umwelteffekten von Chemikalien (Schutzziele, Datenanforderungen, Risikocharakterisierung) und Identifizierung von Anwendungsbereichen ökologischer Modelle
- Erstellung einer Datenbank zu relevanten Modellierungsarbeiten
- Bereitstellung von Fallstudien als Beispiele für mögliche Modellanwendungen in der Risikoabschätzung von Chemikalien in der EU

## Vergleich von EU-Verordnungen und mögliche Modellanwendungen

Der Vergleich von Pflanzenschutzmittelverordnung 91/414/EEC, Biozidverordnung 98/8/EC, REACH 2006/121, Arzneimittelverordnungen 2001/83 und 2001/82 sowie Teilen der Wasserrahmenrichtlinie ergab, dass die Schutzziele immer sehr allgemein formuliert und Datenanforderungen und Risikocharakterisierung meist sehr ähnlich waren.

Insgesamt konnten fünf mögliche Anwendungsbereiche für ökologische Modelle identifiziert werden:

1. Extrapolation von Effekten vom einzelnen Organismus auf die Ebene der Population
2. Extrapolation zwischen verschiedenen zeitlichen Expositionsmustern
3. Extrapolation von Wiedererholungsprozessen (intrinsisch oder durch Wiederbesiedlung)
4. Vorhersage von Bioakkumulation in der Nahrungskette
5. Analyse und Vorhersage indirekter Effekte in Lebensgemeinschaften.

## Datenbank über Modelle

Veröffentlichungen über ökologische Modelle wurden nach verschiedenen Kriterien wie z.B. Art und technische Einzelheiten des Modells, modellierte Art(en) (Fig. 1), Berücksichtigung toxischer Effekte sowie Anwendungsgebiete (Fig. 2) kategorisiert und erfasst.

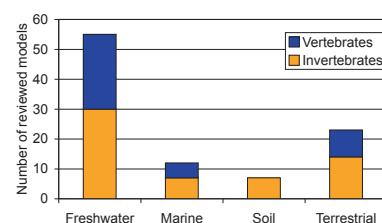


Figure 1:  
Groups of species modelled

## Fallstudien

Als Beispiele für die fünf identifizierten Anwendungsbereiche wurden acht Modelle detaillierter analysiert und dargestellt. Die Fallbeispiele decken unterschiedliche Modelltypen (Differentialgleichungssystem, Matrixmodell, Individuen-basiertes Modell) und Arten bzw. Habitate ab.

## Fazit

Der größte Nutzen von Populationsmodellen wird in der Extrapolation von der Organismen- auf die Populationsebene gesehen. Durch Modellierung kann hier die Risikoabschätzung enger an dem eigentlichen Schutzziel, dem langfristigen Schutz von Populationen, ausgerichtet werden. Die meisten der analysierten Modelle waren relativ einfach wie z. B. Matrixmodelle, die zwar leicht zu erstellen und zu benutzen sind, aber meist nur für die Projektion von Populationswachstum unter konstanten Bedingungen zu verwenden sind. Solche Modelle mit vergleichsweise geringem Datenbedarf können für erste, generelle Vorhersagen nützlich sein. Nur wenige der analysierten Modelle berücksichtigen zeitliche oder räumliche Variabilität und Stochastizität. Solche Modelle benötigen mehr Daten und eignen sich daher eher für art- und situationsspezifischere Fragestellungen.

Das EPOCH Projekt wurde durch die Long Range Initiative von CEFIC gefördert und in Zusammenarbeit mit Alterra und der Universität Wageningen durchgeführt. Der Bericht wird auf den Internetseiten von CEFIC-LRI verfügbar sein (<http://www.cefic-lri.org/>).

# Evaluation of Existing Population Models for Their Potential Application in Ecological Risk Assessment of Chemicals (EPOCH)

## Background

Current risk assessment schemes in the European Union focus mainly on toxicity and bioaccumulation of chemicals in individual organisms. However, most protection goals aim to preserve populations of non-target organisms rather than individuals, and current approaches may not be sufficient to predict population, community and ecosystem level responses in the field, as species life history characteristics and landscape features are largely ignored within these schemes.

Although ecological models are not recommended as tools for chemical risk assessments in official technical documents, they are widely used by researchers for assessing risks for populations, communities and ecosystems. Their great advantage is the relatively straightforward integration of species sensitivity to chemicals, toxicant mode of action and fate in the environment, life-history traits and landscape features.

## Aims

The EPOCH project incorporated the following tasks:

- to compare EU directives concerning the impact of chemicals on the environment (especially their protection goals, data requirements, and risk characterization) and to identify potential areas of application for ecological models
- to review ecological modeling studies, evaluate them according to defined criteria and summarize them in a database
- to provide case studies demonstrating possible applications of models in the risk assessment of chemicals

## Comparison of EU directives and potential model application areas

The comparison of the plant protection products Directive 91/414/EEC, biocide Directive 98/8/EC, REACH 2006/121, human and veterinary medicinal products Directive 2001/83 and 2001/82, and parts of the Water Framework Directive revealed that protection goals were very general, data requirements and risk characterization being very similar in all documents.

We defined five potential application areas for ecological models within chemical risk assessments:

1. extrapolation of organism-level effects to the population level
2. extrapolation between exposure patterns
3. extrapolation of intrinsic recovery and recolonization processes
4. prediction of bioaccumulation within food chains or food webs
5. analysis and prediction of possible indirect effects in food webs.

## Model review

Published ecological models were evaluated according to criteria such as the type and technical details of the model, focal organism(s) (Fig. 1), incorporation of toxicological effects, and published or possible application areas (Fig. 2).

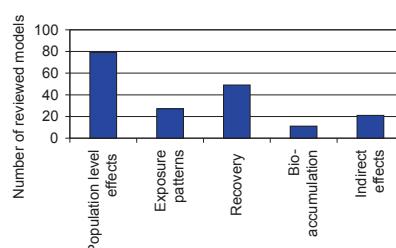


Figure 2:  
Representation of reviewed models in five potential application areas within the context of risk assessment

## Case studies

Eight models were analyzed in more detail as model application examples in the five defined areas. They covered different types of models (e.g. differential equations, matrix, individual-based) as well as focal species and habitats (soil, water).

## Conclusions

The most prominent benefit of population models is that effects can be extrapolated from the individual to the population level facilitating a greater understanding of longer term effects of chemicals. However, the majority of reviewed models tend towards simpler projection types, such as matrix models, which are easy to use and understand but are often restricted to the projection of population growth under constant conditions. Such general and simple models might be useful for gaining a broad insight in effects of a new chemical. Fewer models deal explicitly with temporal or spatial variability and stochasticity. However, these more complex models are more data hungry, and hence are recommended for species and/or site specific problems.

The project was supported by the Long Range Initiative of CEFIC and conducted in co-operation with Alterra and the University of Wageningen. The report will be available on the CEFIC-LRI web side (<http://www.cefic-lri.org/>).

## Contact / Ansprechpartner

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

# Rotational Crop-Studien nach OECD-Richtlinien – Aufnahme und Metabolismus von Pflanzenschutzmitteln in Nutzpflanzen



Figure 1:  
The outdoor lysimeter facility

## Hintergrund

Für die Zulassung von Pflanzenschutzmitteln sind den zuständigen Behörden u. a. Daten zum Verhalten der Wirkstoffe in Zielpflanzen vorzulegen. Mit ihrer Hilfe soll das Risiko für den Verbraucher durch Rückstände des Wirkstoffes selbst sowie seiner Metabolite und Konjugate abgeschätzt werden.

Am Standort Schmallenberg des Fraunhofer IME werden seit mehr als 10 Jahren Metabolismusstudien in Pflanzen durchgeführt (Fig. 1). Um auch die Aufnahme und den Metabolismus in Nachbaukulturen erfassen zu können, wurde das Angebot um **Rotational Crop-Studien** erweitert, die Versuchszeiten von bis zu zwei Jahren erfordern.

## Anlagenbeschreibung

In dem vom Institut entwickelten und bereits in mehreren Studien erprobten Studiendesign werden folgende Ziele umgesetzt:

- Testdurchführung unter möglichst realitätsnahen Bedingungen, d. h. ausreichend große Plots (Lysimeter von 1 m<sup>2</sup> Oberfläche, Fig. 2) als Garant für ein praxisnahe Boden/Wurzel-Verhältnis und eine realitätsnahe Wirkstoffaufnahme durch die Wurzel sowie die Erzeugung von ausreichend Probenmaterial für die chemische Analytik
- Verkürzung der Versuchszeit durch geschickte Kombination von Freiland und Gewächshaus. Die eingesetzten Lysimetergefäß können auch mit Bepflanzung jederzeit von der Freilandanlage ins Gewächshaus bzw. vom Gewächshaus in die Freilandanlage überführt werden.

- Gleichzeitige Untersuchung verschiedener Kulturen durch die Nutzung eines Gewächshauses (Fig. 3) mit unterschiedlich temperierbaren Bereichen (Klimazonen) und separater Klimakammer. Erfahrungen zur Kultivierung von z. B. Getreide, Blattgemüse, Karotten, Zuckerrüben, Raps, aber auch von Spezialkulturen wie Sojabohne, Wein, Erdnüssen und Tomaten liegen vor. Die Etablierung weiterer Sonderkulturen (Zuckerrohr, Baumwolle, Reis) ist in Vorbereitung.
- Erfassung und Identifizierung von Testsubstanzen und Metaboliten durch die Kombination von <sup>14</sup>C und verschiedenen spektroskopischen Methoden. Eingesetzt werden: Radio-HPLC/UV, Radio-HPLC/MS/MS, High Resolution LC-MS/MS (Orbitrap, Fig. 4), Radio-TLC, GC-MS. Eine HPLC-MS/NMR Kopplung wird in 2009 die Ausstattung komplettieren.

Zurzeit können vier Rotational Crop-Studien sowie weitere Pflanzenmetabolismus-Studien parallel durchgeführt werden. Da die Anlage für das gesamte Jahr 2009 bereits ausgelastet ist, wird die Kapazität derzeit durch Vergrößerung der Freilandversuchsanlage und Umbau bzw. Ausbau des Gewächshauses erweitert.



Figure 2:  
Lysimeters with 1 m<sup>2</sup> surface allow natural conditions to be simulated in the glass house

# Rotational Crop Studies according to OECD Guidelines – Uptake and Metabolism of Pesticides by Crops

## Background

A number of data sets are required by relevant authorities for the registration of pesticides, including data on environmental fate. Such data are needed to evaluate potential risks to the consumer from residues of the active ingredient or its metabolites and conjugates.

The Fraunhofer IME in Schmallenberg has carried out metabolic studies in plants for over 10 years (Fig. 1). In order to monitor the uptake and metabolism of pesticides by successive crops in the same field, the range of studies was recently expanded to include **rotational crop studies** with test durations of up to two years.

## The facility

The study design developed and applied by Fraunhofer IME has the following advantages:

- Test performance under realistic conditions, including plots of a sufficient size (lysimeter with 1 m<sup>2</sup> surface area; Fig. 2). This guarantees a realistic soil/root ratio and the uptake of active ingredients by plants in a manner close to reality. Besides, sufficient material for chemical analysis is available.
- Reduction of test duration by combining outdoor and glasshouse testing. Even the planted lysimeters can be transferred from the outdoor facility to the glasshouse and vice versa at any time during the investigation.
- Parallel investigation of different cultures in a multifunctional glasshouse (Fig. 3) equipped with individual climatic zones and a separate climatic chamber. This allows the simultaneous cultivation of crops such as corn, green vegetables, carrots, sugar beet and oilseed rape, as well as special cultures of soybean, grapevine, peanut and tomato. Further special crops (sugar cane, cotton and rice) are projected.
- Identification and quantitation of test substances and metabolites by combining <sup>14</sup>C tracing with various spectroscopic methods, including radio-HPLC/UV, radio-HPLC/MS/MS, high resolution LC-MS/MS (LTQ-Orbitrap, Fig. 4), radio-TLC and GC-MS. HPLC-MS/NMR coupling equipment will be installed in 2009.

At current capacity, four rotational crop studies and additional plant metabolism studies can be performed in parallel. As this capacity is already completely booked up throughout 2009, the outdoor facility and the glasshouse will be enlarged to enable further studies.

## Contact / Ansprechpartner

Dr. Dieter Hennecke  
Tel: +49 2972 302–209  
[dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de](mailto:dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de)

Dr. Kerstin Derz  
Tel: +49 2972 302–201  
[kerstin.derz@ime.fraunhofer.de](mailto:kerstin.derz@ime.fraunhofer.de)



Figure 3:  
Lysimeters with different crop cultures in the glass house



Figure 4:  
Sample evaluation using high resolution LC-MS/MS (Orbitrap)



## Das Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology (CMB)

Das Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology in Delaware konnte im Jahr 2008 seine Aktivitäten auf dem Gebiet der Impfstoffe und Therapeutika weiter ausbauen. Unter anderem wurden die Betriebsanlagen zur automatisierten Produktion im Technikumsmaßstab erweitert. Diese Aktivitäten wurden durch Grundfinanzierung der Fraunhofer-Gesellschaft und des Staates Delaware sowie durch weitere öffentliche und private Quellen ermöglicht.

Seine Strategie, die eigenen Entwicklungen durch Patente zu schützen, hat das CMB durch die Einreichung von drei US-Patenten konsequent weiterverfolgt. Das CMB reagiert auf die weiter zunehmenden Projekte und Aufgaben 2008 durch den Beginn des Baus einer Pilotanlage und die Einstellung mehrerer neuer Mitarbeiter.

## Technologieentwicklung und wissenschaftliche Programme

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

Die Kernkompetenzen des CMB wurden mit der Einbeziehung von aus dem Tabakmosaikvirus (TMV), dem Alfalfa-mosaikvirus (AMV) und dem Gurkenmosaikvirus (CMV) abgeleiteten Vektoren zur Transformation von Pflanzen sowie Technologien zur Herstellung klonaler, pflanzlicher Expressionssysteme verstärkt.

Die Schwerpunktprogramme des CMB im Bereich der Entwicklung von Impfstoffen zur Bekämpfung saisonaler und pandemischer Grippeinfektionen, von Malaria, der Schlafkrankheit und des humanen Papillomvirus (HPV) wurden mit präklinischen Tierversuchen fortgeführt. Ein neues Projekt mit dem Schwerpunkt Hakenwurmkrankheit wurde in 2008 initiiert. Hauptfokus in 2008 war aber die Verstärkung und der Ausbau vorhandener Technologien mit Blick auf die Überführung der wichtigsten Targetmoleküle in die klinische Entwicklung, um so die Herstellung von proteinbasierten Impfstoffen und Therapeutika voranzutreiben.

## Kooperationen, Partnerschaften, Fördergelder

Dem CMB ist es im Jahr 2008 gelungen, bedeutende Drittmittel zu erwerben, was wesentlich auf dem internationalen Ruf des CMB in der Herstellung von Pharmazeutika in pflanzlichen Expressionssystemen beruht. Aufgrund der erreichten Fortschritte in einem vom US-Verteidigungsministerium geförderten Projekt entschied die "Defense Advanced Research Projects Agency", die Förderung der zweiten Phase dieses Projektes zu genehmigen.

Der erfolgreiche Verlauf der von der Bill und Melinda Gates Stiftung geförderten Projekte zu Impfstoffen gegen Schlafkrankheit, pandemische Grippeinfektionen und Malaria, führten zur Förderung eines weiteren Projektes durch die Stiftung; es widmet sich ebenfalls der Bekämpfung pandemischer Grippeinfektionen.

Ein komplementäres Projekt zum Thema saisonale Grippeinfektionen wurde von iBioPharma aufgestockt. Die vielversprechenden Ergebnisse der präklinischen Versuche zu Milzbrand- und Pest-Impfstoffen führten zu einer Fortsetzung der Förderung entsprechender Projekte durch das Naval Medical Research Center des US Verteidigungsministeriums.

iBioPharma Inc. ist der zentrale industrielle Partner des CMB, der den Transfer von Forschungsergebnissen zu Produkten gewährleisten soll. In 2008 hat iBioPharma Inc. die Unterstützung bezüglich Business Development, Patentierung von Technologien und Vermarktung fortgesetzt.

## Names, Dates, Events



### Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology (CMB)

Fraunhofer USA Center for Molecular Biotechnology (CMB) continued to expand its programs in the areas of vaccines and therapeutics in 2008. CMB also further developed its base technology program, in particular by gearing up for automated pilot-scale production. Funds for CMB's activities came from a combination of base funding from Fraunhofer-Gesellschaft and the State of Delaware and further public and private sources.

CMB continued to vigorously protect its technology through the filing of patents, with three further US patents published in 2008. During 2008, CMB further boosted its infrastructure by beginning the construction of a pilot plant and by hiring several new staff.

### Technology development and scientific programs

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

In 2008, CMB continued to further develop its core protein expression and production technologies encompassing plant viral vectors developed from Tobacco Mosaic Virus (TMV), Alfalfa Mosaic Virus (AMV) and Cucumber Mosaic Virus (CMV), and clonal root and sprouted seedling technologies.

Major programs at CMB focusing on vaccines to combat seasonal and pandemic influenza, malaria, sleeping sickness and human papillomavirus (HPV) progressed further through pre-clinical animal studies. A new project focusing on hookworm was also initiated. CMB also continued to identify and develop therapeutic candidates, in particular monoclonal antibodies targeting pandemic strains of influenza. A major focus during 2008 has been to scale-up technologies with a view to transitioning lead targets into clinical development. Implementation of this technology should lead to the accelerated production of protein vaccines and therapeutics.

### Collaborations, partnerships and grants

CMB continued to attract significant further external funding during 2008. This funding support largely built upon CMB's international reputation in the production of plant-made protein pharmaceuticals. Based on progress on an accelerated manufacturing platform funded by the Defense Advanced Research Projects Agency, an extension for funding to take the program into its second phase was approved. Also, based on CMB's success with Bill &

Melinda Gates Foundation-funded projects on pandemic influenza, malaria and sleeping sickness, the Foundation approved funding of a further program at CMB focused on accelerated preparedness for pandemic influenza. A complimentary program at CMB, targeting seasonal flu also received further support from iBioPharma, Inc. In addition, CMB's continued progress in preclinical studies with its anthrax and plague vaccine candidates led to continued support from the Department of Defense, through its Naval Medical Research Center.

iBioPharma, Inc. is a very important commercial partner for CMB to transition its technologies into products. During 2008 iBioPharma, Inc. continued to provide strategic support for intellectual property, business development and marketing.

CMB also continued to expand its collaborations with Fraunhofer USA Center for Manufacturing Innovation (CMI), with the focus on automated equipment design and fabrication for a pilot facility at CMB.

Das CMB setzte außerdem die Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer Center for Manufacturing Innovation (CMI) fort. Der Fokus lag auf der Entwicklung von automatisierten Hochdurchsatz-Laboren und der Herstellung einer Pilot-Anlage am CMB.

## Personal und Ausstattung

Das Fraunhofer CMB stellte 2008 20 neue Mitarbeiter ein, darunter einen Wissenschaftler für die Erweiterung der „Downstream Processing“-Laboratorien sowie zwei Projektmanager zur Organisation der Fördermittel. Zum Jahresende 2008 waren damit 75 Vollzeitangestellte am CMB beschäftigt.

Im Berichtsjahr wurde die Betriebsfläche des CMB um weitere 1200 m<sup>2</sup> erweitert, so dass nun genügend Platz für den Bau einer Pilotanlage zur Proteinproduktion in großem Maßstab zur Verfügung steht.

## Wissenschaftliche Veranstaltungen und Publikationen

In 2008 wurden vier Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Zeitschriften und zwei Reviews publiziert. Zusätzlich nahmen Mitarbeiter des CMB in den USA und in Übersee an wissenschaftlichen Konferenzen und Symposien teil und präsentierten dort Poster oder hielten Vorträge. Zusammen mit iBio-Pharma und IABS organisierte das CMB im September/Okttober 2008 die Konferenz „New Cells for New Vaccines III“ in Wilmington, Delaware.

## Ausbildungsaktivitäten

Das CMB hat sich auch im Jahr 2008 an Initiativen zur Verbesserung der Ausbildungsmöglichkeiten in Delaware beteiligt. Der 2005 vom CMB gegründete „Governor Minner Scholarship Fund“ für Studenten an Hochschulen des Staates Delaware förderte in den Hochschuljahren 2007–2008 und 2008–2009 je drei Studenten. Die Mittel des Fonds wachsen mit zunehmender Einbindung regionaler Unternehmen.



Das CMB unterhält weltweit Kooperationen mit akademischen Einrichtungen. Dadurch haben Studenten in fortgeschrittenen Semestern die Möglichkeit, Forschungsaufenthalte am CMB durchzuführen. Im Jahr 2008 wurden vier Praktikanten aus Deutschland und Österreich in Forschungsprojekten eingesetzt und Sommergrundpraktika für regionale Studenten im Vorstudium angeboten.

## Personnel and facilities

CMB hired approximately 20 new staff in 2008. This included hiring a chief scientist to further grow the downstream processing laboratory, and two project managers to oversee our major grants. With these additions, at the end of 2008 Fraunhofer CMB had approximately 75 full time staff. During 2008 CMB further expanded its operating space by a further 13,000 square feet. This allows for construction of a pilot facility to scale-up target production for clinical trials.

## Outreach and education

CMB continued to enhance educational opportunities within the State of Delaware. The Governor Minner Scholarship fund for students attending colleges in Delaware was established by CMB in 2005. Three scholarships ran for the 2007–2008 academic year, and a further three were awarded for 2008–2009. The fund continues to grow as CMB encourages more businesses in the region to add their support.

CMB has several collaborations with university faculties around the world. These collaborations allow for graduate students to conduct part of their studies at CMB. In 2008 four interns from Germany and Austria pursued research projects at CMB laboratories, and several undergraduate summer interns also gained research experience at CMB.

## Contact / Ansprechpartner

Dr. Vidadi M. Yusibov  
Tel: +1 302 369 3766  
[vyusibov@fraunhofer-cmb.org](mailto:vyusibov@fraunhofer-cmb.org)

## Communication through scientific meetings and publications

During 2008 CMB had four research manuscripts published in peer reviewed journals. Furthermore, two reviews were published. In addition to these publications, scientists from CMB attended domestic and international conferences and meetings, and presented research talks and posters. Along with iBioPharma and the International Association for Biologicals (IABS), CMB organized a conference in Wilmington, DE in September/October of 2008, entitled 'New Cells for New Vaccines III'. The meeting focused on alternative new expression technologies for the manufacturing of vaccines and therapeutics, and plant-based systems, such as that being developed by CMB, were prominently represented.



## Der Startschuss für ein Fraunhofer-Center (CSB) in Chile ist gefallen

Am 24. Juni 2008 unterzeichneten der chilenische Wirtschaftsminister Hugo Lavados und Vertreter der Fraunhofer-Gesellschaft, sowie Prof. Rainer Fischer vom Fraunhofer IME, in Berlin eine Vereinbarung über den Ausbau und die Intensivierung der Kooperationen zwischen Instituten der Fraunhofer-Gesellschaft und chilenischen Universitäten und Forschungseinrichtungen. Mit dem Kooperationsvertrag erschließt sich die Fraunhofer-Gesellschaft den Zugang zu einer der stabilsten Volkswirtschaften im schnell wachsenden südamerikanischen Markt, deren Unternehmen insbesondere in den Bereichen der Fischzucht, Lebensmittelproduktion, Forstwirtschaft und Bergbau an der Weltspitze agieren und heute neuen Herausforderungen gegenüberstehen.

Von Vertretern der Regierung und Wissenschaftlern Chiles wird die Vereinbarung als ein außerordentlicher Schritt zur Verbesserung der internationalen Vernetzung sowie der Innovations- und Wettbewerbsfähigkeit der chilenischen Wirtschaft bezeichnet. Diese Vereinbarung sieht vor, die Grundlagen für den Aufbau eines Fraunhofer-Centers für System-Biotechnologie (CSB) in Chile zu schaffen. Das neue Zentrum soll dazu beitragen, Produkte, z.B. aus den Bereichen Fischzucht, Lebensmittelproduktion und Forstwirtschaft, zu veredeln. Auch in den Bereichen Human- und Tiermedizin erhofft man sich Anwendungsmöglichkeiten. Federführende Partner sind das Fraunhofer IME sowie verschiedene chilenische Universitäten und die Fundación Chile.

## Besuch des chilenischen Wirtschaftsministers Hugo Lavados im Fraunhofer IME in Aachen

Am 25. Juni 2008 ist der Wirtschaftsminister Hugo Lavados der Einladung von Professor Fischer ins Fraunhofer IME nach Aachen gefolgt, um sich vor Ort ein Bild zu machen. Dabei wurden vertiefende Gespräche geführt, und es gab Gelegenheit, die verschiedenen Geschäftsfelder und Kompetenzen des IME mit seinen Standorten in Aachen, Schmallenberg und Delaware näher zu beleuchten und zu erörtern, wie diese in der zukünftigen Kooperation mit Chile zum beiderseitigen Nutzen eingesetzt werden können.

## Expo Alemania

„Innovation – Technologie – Nachhaltigkeit“ standen im Mittelpunkt der Expo Alemania, der Leistungsschau der deutschen Wirtschaft in Chile, die zusammen mit der Lateinamerika-Konferenz der Deutschen Wirtschaft vom 25. bis 27. September 2008 in Santiago stattfand. Im Rahmen der neuen Kooperationsabkommen zwischen deutschen Forschungsorganisationen und Partnern in Chile war das Fraunhofer IME zusammen mit drei chilenischen Universitäten und der Fundación Chile mit einem gemeinsamen Messestand und diversen Fachvorträgen vertreten.



Professor Rainer Fischer, Senior Executive Director of Fraunhofer IME (left) and the Chilean Minister of Economic Affairs, Hugo Lavados, sign the cooperation agreement.

## Launching the development of the Fraunhofer Center for Systems Biotechnology (CSB) in Chile

On June 24, 2008, the Chilean Minister of Economy, Hugo Lavados, and representatives of the Fraunhofer-Gesellschaft and Prof. Rainer Fischer from Fraunhofer IME signed an agreement in Berlin on the expansion and intensification of cooperation between the Fraunhofer Institutes and Chilean universities and research organizations. The cooperation agreement will provide the Fraunhofer-Gesellschaft with access to one of the stablest national economies in South America, and its burgeoning markets. Chile is a global leader in aquaculture, food production, forestry and mining, but now has to meet new challenges in a competitive global market.

Chilean government representatives and scientists describe the agreement as an extraordinary step towards the improvement of competitiveness, innovation and international networking, which will have a strong positive effect on the Chilean economy. The agreement forms the basis for a Fraunhofer Center for Systems Biology (CSB) in Chile. This new Fraunhofer Center will contribute to novel developments in aquaculture, food and feed, forestry, energy and human and veterinary medicine. The program is being coordinated by the Fraunhofer IME in concert with selected partners from several Chilean universities and the Fundación Chile.

## The Chilean Minister of Economy, Hugo Lavados, visits the Fraunhofer IME in Aachen

On June 25, 2008, Hugo Lavados visited the Fraunhofer IME in Aachen upon the invitation of its director, Prof. Rainer Fischer. Minister Lavados was interested in learning more about the IME's location, facilities, research activities, competences and business areas. The IME facilities in Aachen, Schmallenberg and Delaware were discussed in detail, envisaging the joint use of know-how, expertise and equipment in future collaborative research projects involving Fraunhofer IME and Chilean universities.



Hugo Lavados, Chilean Secretary of Commerce (left), and Prof. Rainer Fischer, Senior Executive Director of Fraunhofer IME in Aachen



Minister Hugo Lavados (background, middle) and Marilén Hornkohl, previous Chilean Ambassador to Germany and current Minister of Agriculture (background, right) discussing with Prof. Rainer Fischer (foreground); background left: Dr. Alvaro Rojas, Chilean Ambassador to Germany

## Expo Alemania

Expo Alemania 2008 was held on 25–27 September, 2008, in Santiago, Chile. The exhibition focused on "Technology – Innovation – Sustainability", and the Latin America Conference on German Industry which profiles German industry in Latin America under the "Germany – Land of Ideas" banner. In the scope of the novel cooperation agreement between German research organizations and partners in Chile Fraunhofer IME was represented with a joint trade booth organized with three Chilean universities and the Fundación Chile.

## Inbetriebnahme eines Joint Venture Labors für den Echtheitsnachweis für Kaschmirwolle am Beijing Center of Physical and Chemical Analysis (BCPCA) in Peking

Kaschmirwolle ist die bekannteste Edelwolle und stammt von der Kaschmirziege, die ursprünglich in Hochgebirgsgebieten der gleichnamigen Region heimisch war. Aufgrund der Eigenschaften von Kaschmirwolle, wie z.B. Weichheit und Kälteschutz, findet die Wolle steigende Beliebtheit bei der Herstellung von Bekleidung.

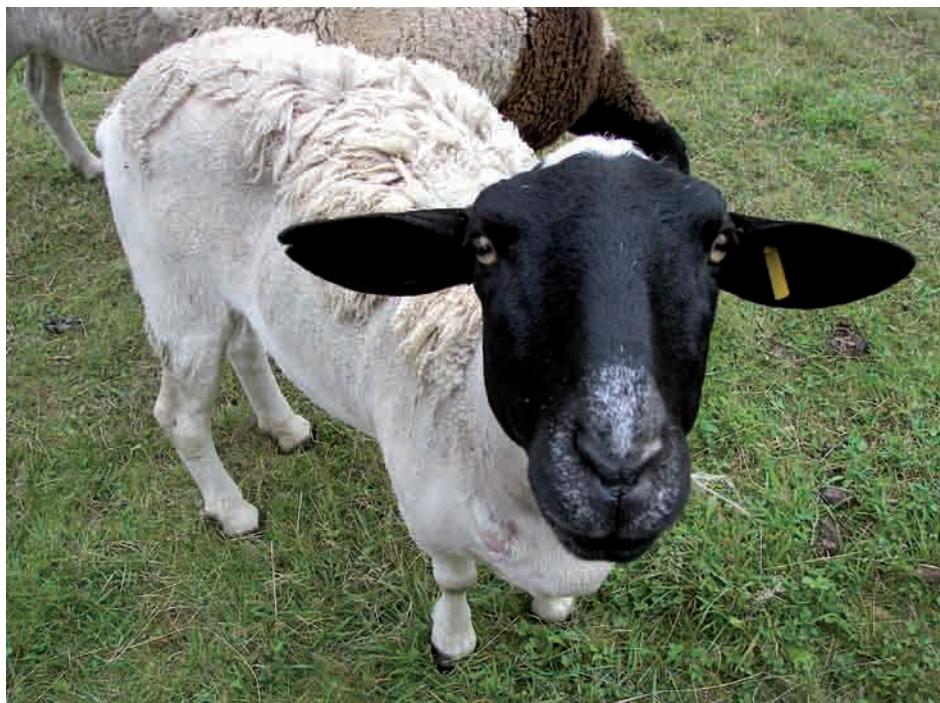
Echte Kaschmirwolle wird nur aus den unteren Flaumhaaren der Kaschmirziege gewonnen und muss über eine spezielle Haarstruktur mit einer genau festgelegten Länge und Dicke verfügen. Aufgrund der geringen Menge, die von einem Tier gewonnen werden kann, stellt die echte Kaschmirwolle einen teuren Rohstoff in der Textilindustrie dar und ist daher vermehrt Gegenstand von Verfälschungen. Im Falle von Fälschungen („Fakes“) wird meistens statt der teuren Kaschmirwolle gewöhnliche und billige Schafswolle verwendet und trotzdem mit 100 % Kaschmir falsch deklariert. Oder aber Produkte enthalten nur geringe Anteile von Kaschmirwolle und die Wolle anderer Tierarten wird ohne Kennzeichnung mitverarbeitet.

Weltweit tritt China inzwischen als größter Exporteur für Kaschmirwolle und für Bekleidungsgegenstände aus Kaschmirwolle auf. (Allein 2004 exportierte China Kaschmirwolle im Wert von 1,21 Milliarden US\$.) Schätzungen gehen davon aus, dass weltweit mind. 2–10 % der in den Verkehr gebrachten Luxusartikel (u. a. Kaschmirwolle) gefälscht sind, wobei China bei Fälschungen eine exponierte Rolle einnimmt. Aufgrund des dadurch entstehenden Imageschadens für chinesische

Produzenten und der damit zusammenhängenden wirtschaftlichen Schäden besteht insbesondere seitens chinesischer Untersuchungslabors und Forschungsinstitute ein akuter Handlungsbedarf, derartige Verfälschungen frühzeitig zu erkennen, bevor diese aus China ins Ausland exportiert werden.

Dr. Björn Seidel vom Fraunhofer IME hat zu dieser Thematik eine innovative Methode entwickelt, die die Unterscheidung von echter/falscher Kaschmirwolle auf molekularbiologischer Ebene ermöglicht. Um diese Methode vor Ort in China zu implementieren, wurde am Beijing Center of Physical and Chemical Analysis (BCPCA) in Beijing ein Labor nach Vorgaben des IME vollständig eingerichtet. Dieses Labor wurde im Sommer 2008 fertig gestellt. Im Oktober 2008 konnte das Labor mit Unterstützung der IME-Mitarbeiterinnen Gisela Böhle und Elisabeth Hardebusch in Betrieb genommen werden.

Die endgültige Validierung des Verfahrens bedarf auf Seiten des BCPCA noch einiger Forschungsarbeit. Im Zuge des Technologietransfers mit China werden zwei BCPCA-Wissenschaftlerinnen im März 2009 für zwei Wochen nach Deutschland kommen und am Fraunhofer IME weiter geschult.



Cheap sheep wool is often used instead of expensive cashmere wool without labelling.

## Establishing a Joint Venture Laboratory for the facial signature authentication of cashmere wool at the Beijing Centre of Physical and Chemical Analysis (BCPCA) in Beijing

Cashmere is the finest wool in the world, and is derived from the cashmere goat, which originates from the high mountains of the Kashmir region. Because of its luxurious softness and warmth, cashmere wool is becoming more and more popular in the clothing industry.

Genuine cashmere wool is derived solely from the down hairs of the cashmere goat. It has a particular structure with a defined length and thickness. Because only a small amount can be obtained from each animal, cashmere wool is an expensive raw material and is often counterfeited by substituting cheaper wool, although the goods are still labeled as 100 % cashmere. Alternatively, clothing containing only a small proportion of cashmere wool is mixed with wool from other animals and labeled as cashmere without a detailed declaration.

China is the greatest exporter of cashmere wool and clothing, exporting cashmere products worth US\$1.21 billion in 2004. However, up to 20 % of all luxury goods in the world are fake, and the cashmere goods from China are no exception. This gives the Chinese manufacturing industry a poor international image, so testing laboratories and research institutes in China urgently need to increase their ability to detect counterfeit items prior to export.

Dr. Björn Seidel from the Fraunhofer IME has developed an innovative method that allows genuine and fake cashmere wool to be distinguished at the molecular level. To apply the method directly in China, a complete laboratory was set up according to instructions from the Fraunhofer IME, at the Beijing Center of Physical and Chemical Analysis (BCPCA) in Beijing. The laboratory was completed in summer 2008, and became operational in October 2008 with the support of the IME employees Gisela Böhle and Elisabeth Hardebusch.

Final validation of the procedure requires further research into the methodology by the BCPCA. Under a technology transfer agreement between Germany and China, two scientists from the BCPCA are planning to come to Germany for training at the Fraunhofer IME in March 2009.



Different wool samples prepared for the analysis of animal species. For the cashmere analysis the samples have to be powdered followed by a DNA extraction step.

## Contact/Ansprechpartner

Dr. Björn Seidel  
Tel: +49 2972 302-330  
bjoern.seidel@ime.fraunhofer.de



Fraunhofer IME employees Gisela Böhle (bottom left) and Elisabeth Hardebusch (top, 2<sup>nd</sup> from right) with Chinese technicians in the new laboratory

Minister Eckhard Uhlenberg,  
Ministerium für Umwelt und  
Naturschutz, Landwirtschaft und  
Verbraucherschutz des Landes  
Nordrhein-Westfalen, besuchte das  
IME Schmallenberg

Der Umweltminister des Landes Nordrhein-Westfalen, Herr Eckhard Uhlenberg, war am 9. Mai 2008 zu Gast im Fraunhofer IME. Zusammen mit Vertretern der Stadt Schmallenberg, des Hochsauerlandkreises und Wissenschaftlern des IME wurde über neue Themen der Zusammenarbeit gesprochen mit dem Ziel, Kooperationen zwischen Land, Kreis und Fraunhofer IME zu verstärken. Wichtige Themen dabei waren die Entwicklung neuer Verfahren in der Lebensmittelkontrolle und Folgen der PFT-Belastung für Nutzpflanzen.

Als ein Ergebnis der Gespräche nahmen Wissenschaftler des Fraunhofer IME am „Fachgespräch zur Risikobewertung von Futtermitteln“ am 3. Juni 2008 in Düsseldorf teil: Vertreter der Bundesländer tauschten dort Erfahrungen mit der Aufnahme von PFT (Perfluorierte organische Tenside) in Futtermitteln aus und diskutierten mögliche Konsequenzen.

Darüber hinaus waren sich die Gesprächsteilnehmer einig, dass in der Problematik „Lebensmittelsicherheit“ eine engere Kooperation mit der Ernährungswirtschaft in NRW angestrebt werden soll.



Benedikt Engels (left) receives the award for research

#### Preis der Max-Buchner-Forschungsstiftung für Technische Chemie an Fachhochschulen für Benedikt Engels

Benedikt Engels, der 2008 an der Fachhochschule Aachen/Jülich in Kooperation mit dem IME Aachen seine Diplomarbeit fertig gestellt hat, erhielt für seine Arbeit „Metabolic Engineering des Isoprenoidstoffwechsels in *Saccharomyces cerevisiae*“ den mit 500 Euro dotierten Fachhochschulpreis 2008 der Max Buchner-Forschungsstiftung. Mit diesem Forschungspreis werden jährlich die fünf besten Diplomarbeiten der Fachrichtungen Chemietechnik und Biotechnologie an Fachhochschulen und der Diplomstudiengänge an Gesamthochschulen ausgezeichnet. Beurteilungskriterien sind die Umsetzung ingenieurwissenschaftlicher Grundlagenkenntnisse in die Praxis, experimentelles Geschick und die Interpretation der Ergebnisse.

#### FH-Ehrenplakette für Nico Böhmer

Die FH Aachen verleiht jedes Jahr an ihre besten Absolventen Ehrenplaketten. Damit würdigt sie den erfolgreichen Abschluss ihrer Studierenden. Im Jahr 2008 erhielt Nico Böhmer, Fachbereich Chemie und Biotechnologie, die Auszeichnung für seine Arbeit „Expression und Charakterisierung von Proteasen aus *Nicotiana tabacum* Suspensionszellen“, die am Fraunhofer IME in Aachen entstand. Die feierliche Preisverleihung für insgesamt 61 Preisträger fand am 28.11.2008 im Krönungssaal des Aachener Rathauses statt.



Nico Böhmer (middle) receives the Badge of Honour

**Eckhard Uhlenberg, Minister for Environment, Nature Conservation, Agriculture and Consumer Protection in the state of North Rhine-Westfalia visits the IME in Schmallenberg**

On May 9<sup>th</sup> 2008, the Minister for the Environment in North Rhine-Westfalia, Mr. Eckhard Uhlenberg, visited the Fraunhofer IME. Together with representatives of the town of Schmallenberg, the Hochsauerland Region and scientists of the IME new areas of cooperation were discussed with the aim of strengthening the links between the state of NRW, the region and the Fraunhofer IME. The most important topics of discussion were the development of new processes for the testing of foodstuffs and the consequences of PFT pollution for crop plants.

One outcome of the visit was the participation of Fraunhofer IME scientists in the Scientific Discussion on the Risk-Assessment of Animal Fodder in Düsseldorf on June 3<sup>rd</sup> 2008, where representatives of the German States exchanged views on the contamination of animal feed with PFT (perfluorinated organic tensides) and its possible consequences.

The participants in the meeting concluded that a closer collaboration with the foodstuffs industry in North Rhine-Westfalia had to be achieved in the field of „food safety“.

The winners of the Badge of Honour 2008 outside the „Krönungssaal“ in Aachen Town Hall

**Prize of the Max-Buchner Research Foundation for Technical Chemistry awarded to Benedikt Engels**

Benedikt Engels, who completed his thesis at the University of Applied Science of Aachen/Jülich in collaboration with the IME Aachen in 2008, was awarded the prize of the Max-Buchner Research Foundation for technical chemistry for his work entitled „Metabolic Engineering of the Isoprenoid Metabolism in *Saccharomyces Cerevisiae*“.

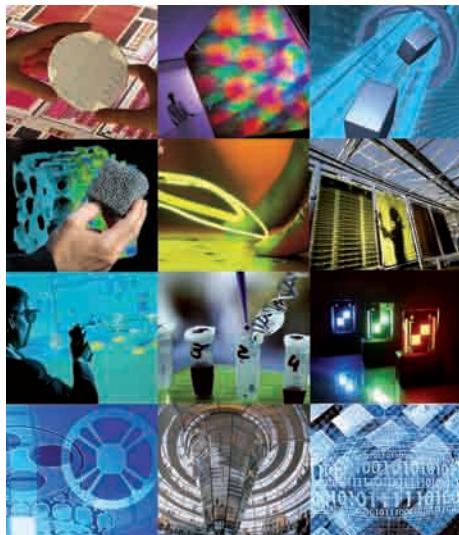
This prize, worth EUR 500, is awarded annually for the five best theses in the fields of chemical technology and biotechnology in universities of applied sciences and in degree courses at general-study universities. The main criteria of assessment are the practical implementation of basic engineering knowledge, experimental skill and interpretation of results.

**FH Badge of Honour for Nico Böhmer**

Every year the University of Applied Science in Aachen awards badges of honour to its best graduates in recognition of their successful graduation. In 2008, Nico Böhmer of the Department of Chemistry and Biotechnology was one of the 61 winners. He received the award for his thesis entitled „Expression and Characterization of Proteases from *Nicotiana tabacum* Suspension Cells“ completed at the Fraunhofer IME in Aachen. The awards were presented to the winners on November 28<sup>th</sup> at a ceremony in the „Krönungssaal“ of the Aachen Town Hall.



# Netzwerke und Kooperationen



Ihren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern bietet die Fraunhofer-Gesellschaft die Möglichkeit zur fachlichen und persönlichen Entwicklung für anspruchsvolle Positionen in ihren Instituten, in anderen Bereichen der Wissenschaft, in Wirtschaft und Gesellschaft. Studentinnen und Studenten an Fraunhofer-Instituten eröffnen sich wegen der praxisnahen Ausbildung und Erfahrung hervorragende Einstiegs- und Entwicklungschancen in Unternehmen.

Die Fraunhofer-Gesellschaft betreibt derzeit mehr als 80 Forschungseinrichtungen, davon 57 Institute, an 40 Standorten in ganz Deutschland. Rund 14 000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, überwiegend mit natur- oder ingenieurwissenschaftlicher Ausbildung, bearbeiten das jährliche Forschungsvolumen von 1,4 Milliarden €. Davon fallen mehr als 1 Milliarde € auf den Leistungsbereich Vertragsforschung. Zwei Drittel dieses Leistungsbereichs erwirtschaftet die Fraunhofer-Gesellschaft mit Aufträgen aus der Industrie und mit öffentlich finanzierten Forschungsprojekten. Nur ein Drittel wird von Bund und Ländern als Grundfinanzierung beigesteuert, damit die Institute Problemlösungen bearbeiten können, die erst in fünf oder zehn Jahren für Wirtschaft und Gesellschaft aktuell werden.

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

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

## Die Fraunhofer-Gesellschaft

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

*Die Wirkung der angewandten Forschung geht über den direkten Nutzen für die Kunden hinaus: Mit ihrer Forschungs- und Entwicklungsarbeit tragen die Fraunhofer-Institute zur Wettbewerbsfähigkeit der Region, Deutschlands und Europas bei. Sie fördern Innovationen, stärken die technologische Weiterentwicklung, verbessern die Akzeptanz moderner Technik und sorgen auch für Information und Weiterbildung des dringend benötigten wissenschaftlich-technischen Nachwuchses.*

## Die Verbünde der Fraunhofer-Gesellschaft

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

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

## Fraunhofer-Allianzen

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

[www.fraunhofer.de/institute/allianzen/index.jsp](http://www.fraunhofer.de/institute/allianzen/index.jsp)

## The Fraunhofer-Gesellschaft

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

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

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

At present, the Fraunhofer-Gesellschaft maintains more than 80 research units, including 57 Fraunhofer Institutes, at 40 different locations in Germany. The majority of the 14 000 staff are qualified scientists and engineers, who work with an annual research budget of €1.4 billion. Of this sum, more than €1 billion is generated through contract research. Two thirds of the Fraunhofer-Gesellschaft's contract research revenue is derived from contracts with industry and from publicly financed research projects. Only one third is contributed by the German federal and Länder governments in the form of institutional funding, enabling the institutes to work ahead on solutions to problems that will be relevant to industry and society in five or ten years.

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

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

## The Fraunhofer Research Groups

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

### Fraunhofer Groups for

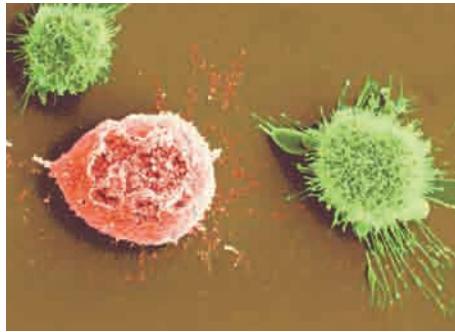
- Information and Communication Technology
- Life Sciences
- Microelectronics
- Surface Technology and Photonics
- Production
- Defense and Security
- Materials and Components

## Fraunhofer Alliances

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

[www.fraunhofer.de/EN/institutes/alliances/index.jsp](http://www.fraunhofer.de/EN/institutes/alliances/index.jsp)





## Fraunhofer-Verbund Life Sciences

Im Fraunhofer-Verbund Life Sciences (VLS) sind die biologischen, lebensmitteltechnologischen, biomedizinischen, pharmakologischen und toxikologischen Kompetenzen der Fraunhofer-Gesellschaft gebündelt. Sechs Fraunhofer-Institute bieten unter dem Motto „Forschung für die Gesundheit des Menschen und die Umwelt“ ein gebündeltes Know-how sowohl in den präventiven Bereichen Umweltschutz und Verbraucherschutz als auch in den regenerativen Bereichen medizinische Therapie und Umweltsanierung.

Die Bandbreite an Methoden und Ausstattung, die der Verbund Life Sciences vereint, sucht in dieser Konzentration ihresgleichen. Die internationale Ausrichtung – dokumentiert durch Niederlassungen in Nordamerika (IME) und China (IBMT) – trägt der Globalisierung des Wirtschaftslebens Rechnung.

Mitglieder im Verbund Life Sciences sind die Fraunhofer-Institute für

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

## Geschäftsfelder

### Beschleunigte Medikamentenentwicklung

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

### Regenerative Medizin

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

### Produktion und Sicherheit von Lebens- und Futtermitteln

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

### Biotechnische Produktion, Prüfung und Bewertung von Stoffen

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

## The Fraunhofer Group for Life Sciences

The Fraunhofer Group for Life Sciences pools the Fraunhofer Gesellschaft's competencies in biology, biomedicine, pharmacology and toxicology. The Fraunhofer Institutes IBMT, IBG, IME, ITEM and IZE have joined forces to offer a broad range of methods and services in the preventive areas of environmental and consumer protection and also in the regenerative areas of medical therapy and ecological recovery.

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

Members of the Fraunhofer Group for Life Sciences are the

Fraunhofer Institutes for

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

## Business Areas

### Accelerated Drug Development

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

### Regenerative Medicine

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

### Production and Safety of Food and Animal Feed

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



**Fraunhofer** Verbund  
Life Sciences

### Biotechnical Production, Testing and Evaluation of Substances

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

### Contact / Ansprechpartner

#### Fraunhofer Group for Life Sciences

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

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



## Die Fraunhofer-Allianz „Food Chain Management“

Die Gewährleistung sicherer und qualitativ hochwertiger Lebensmittel steht immer stärker im Fokus des Verbrauchers und stellt für Unternehmen der Lebensmittelbranche die existentielle Frage im Wettbewerb dar. Das Food Chain Management (FCM) bietet hier den optimalen Ansatz zur Sicherstellung der Lebensmittelqualität und deren Rückverfolgbarkeit, weil es die gesamte Kette der Lebensmittelherstellung von der Produktion über Verarbeitung und Handel, bis hin zum Verbraucher als einen ganzheitlichen Prozess betrachtet.

## Die Herausforderung

FCM hat ein enormes wirtschaftliches Potenzial, wenn man die rund 309.700 Unternehmen mit ca. 4,3 Millionen Arbeitsplätzen in der europäischen Lebensmittelbranche einbezieht. Das Umsatzvolumen für Lebensmittel beträgt in der EU rund 870 Mrd. € und innerhalb Deutschlands 138 Mrd. € (2007). Das Marktvolumen von „Diagnose-Geräten“ für Lebensmittel beträgt weltweit ca. 12–16 Mrd. €, und die Nahrungsmittelindustrie investiert jährlich ca. 1–2 % in F & E, was einem Volumen von 10–15 Mrd. € entspricht. Dennoch haben heute noch immer 55 % aller Produzenten in

Deutschland Probleme bei der Sicherstellung der Rückverfolgbarkeit, und der Anteil der erkannten Pestizidüberschreitungen bei Obst und Gemüse in der Ladentheke liegt bei 12 %. Das FCM gewinnt somit vor dem Hintergrund fast schon alltäglich gewordener Lebensmittelskandale auch eine größere gesellschaftliche Bedeutung, die sich in Forderungen der Konsumenten nach Transparenz und Nachhaltigkeit bei der Produktion widerspiegeln.

## Die Allianz

In der Fraunhofer-Gesellschaft erkannte man die Bedeutung dieses Themas, und so gründete sich im Frühjahr 2008 die Fraunhofer-Allianz „Food Chain Management“ mit Dr. Mark Bücking, Fraunhofer IME, als ihrem Sprecher. Sie verfolgt das Ziel, die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse durch gemeinsame Projekte in neue Produkte und Lösungen auf diesem Gebiet einzufließen zu lassen. Dafür werden die Kompetenzen aller zehn beteiligten Institute zusammengefasst.

Von großer Bedeutung sind dabei neue Ansätze in der Lebensmittelsicherheit, Mikroelektronik und Logistik, die einfach in die gesamte Lebensmittelkette integriert werden können und möglichst hohe Wertschöpfung bei geringen Kosten aufweisen. Die enge Verknüpfung dieser Disziplinen lässt neue Kompetenzen und Forschungsansätze, sowohl auf technologischer als auch anwenderorientierter Basis, entstehen. Dieser synergetische Ansatz zur Verbesserung der Lebensmittelsicherheit ist bisher einzigartig.

Darüber hinaus ist die Fraunhofer-Allianz „Food Chain Management“ ein fachkundiger Ansprechpartner und Problemlöser sowohl für industrielle Partner und KMU als auch für instituti-

onelle Fördermittelgeber auf nationaler, europäischer und globaler Ebene.

## Mitglieder der Allianz „Food Chain Management“

Fraunhofer-Institut für

- Integrierte Schaltungen IIS
- Lasertechnik ILT
- Molekularbiologie und Angewandte Ökologie IME
- Logistik und Materialfluss IML
- Mikroelektronische Schaltungen und Systeme IMS
- Physikalische Messtechnik IPM
- Photonische Mikrosysteme IPMS
- Siliziumtechnologie ISIT
- Verfahrenstechnik und Verpackung IVV
- Zuverlässigkeit und Mikointegration IZM

## Sprecher der Allianz

Dr. Mark Bücking

Telefon +49 2972 302–304

mark.buecking@ime.fraunhofer.de

Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Ökologie IME  
Auf dem Aberg 1  
57392 Schmallenberg

[www.fcm.fraunhofer.de](http://www.fcm.fraunhofer.de)



## The Fraunhofer Food Chain Management Alliance

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

## The Challenge

FCM has an enormous economic significance. The EU food industry comprises 309,700 enterprises providing over 4.3 million jobs and generating a sales volume of ~€870 billion, of which ~€138 billion takes place within Germany (figures from 2007). The market volume of „diagnostic devices“ for food products is ~€12–16 billion worldwide, and food industry's annual investments into research and development amount to 1–2 % corresponding to a volume of €10–15 billion. Nevertheless, 55 % of all German producers still have difficulties in providing

traceability. Therefore, and against the background of almost daily food scandals, FCM reflects the consumer demand for transparency and sustainability during production. Another challenge for the industry is compliance with national and international food regulations while maintaining economic efficiency. Many enterprises find it difficult to balance these two requirements.

## The Alliance

The Fraunhofer Food Chain Management Alliance was founded in early 2008 to help introduce the latest scientific know-how into new products and processes by commissioning collaborative projects with industry. The new platform will merge the expertise from all 10 partner institutes, to develop new approaches in food safety, microelectronics and logistics, which can be integrated into the food chain to provide added value at a low cost.

Our unique interdisciplinary approach brings new expertise and research methodology to the food industry, helping to advance the technology and provide skills to the people using it. In addition, the Fraunhofer Food Chain Management Alliance will act as a focal point to help industrial partners, small and medium enterprises (SMEs) and institutional funding organizations on a national, European and global level to address current challenges in the food producing and processing sectors.

## Members of the Fraunhofer Food Chain Management Alliance

Fraunhofer-Institute for

- Integrated Circuits (IIS)
- Laser Technology (ILT)
- Molecular Biology and Applied Ecology (IME)
- Material Flow and Logistics (IML)
- Microelectronic Circuits and Systems (IMS)
- Physical Measurement Techniques (IPM)
- Photonic Microsystems (IPMS)
- Silicon Technology (ISIT)
- Process Engineering and Packaging (IVV)
- Reliability and Microintegration (IZM)

## Spokesman of the Alliance

Dr. Mark Bücking

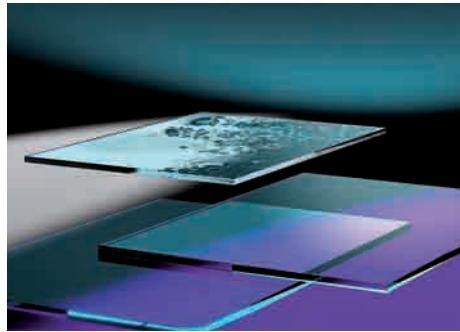
Tel: +49 2972 302-304

[mark.buecking@ime.fraunhofer.de](mailto:mark.buecking@ime.fraunhofer.de)

Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology IME  
Auf dem Aberg 1  
57392 Schmallenberg, Germany

[www.fcm.fraunhofer.de](http://www.fcm.fraunhofer.de)





## Fraunhofer-Allianz Photokatalyse

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

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

## Geschäftsfelder der Allianz

- Schaltverhalten von Titandioxid-schichten
- Schichten für Innenanwendungen
- Schichten auf Glas, Keramik und Metalloberflächen
- Schichten auf Kunststoffen
- Analyseverfahren und Wirksamkeitsmesstechnik
- Biologische Untersuchungen und Umweltauswirkungen

### Mitglieder der Allianz Photokatalyse

Fraunhofer-Institut für

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

### Sprecher der Allianz Photokatalyse

Dr. Michael Vergöhl

Fraunhofer-Institut für Schicht- und Oberflächentechnik IST

Tel: +49 531 2155-640

michael.vergoehl@ist.fraunhofer.de

[www.photokatalyse.fraunhofer.de](http://www.photokatalyse.fraunhofer.de)

## Fraunhofer-Forschung in Zukunftsfeldern

Im Jahr 2008 führte das IME folgende, von der Fraunhofer-Gesellschaft geförderte Projekte durch, um Grundlagen für die Erweiterung des FuE-Angebotes zu schaffen:

Attract-Projekt UNIFISH: Entwicklung eines universellen Hochdurchsatz-Screening-Systems mit Zebrafisch: Phänotypische und molekulare Reaktionen zum Screening auf Wirkstoffe und/or Schadstoffe sowie zur Untersuchung von Umwelt- und Lebensmittelproben

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Fraunhofer Photocatalysis Alliance

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

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

## Business areas

- Switching performance of titan dioxide coatings
- Coatings for indoor applications
- Coatings on glass, ceramics and metal surfaces
- Coatings on plastics
- Analytical techniques and activity measurement
- Biocompatibility testing and environmental impact assessment

## Members of the Photocatalysis Alliance

### Fraunhofer Institutes for

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

## Spokesman of the Alliance

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

[www.photokatalyse.fraunhofer.de](http://www.photokatalyse.fraunhofer.de)

## Participation in Fraunhofer research projects in future technologies

Attract-Project UNIFISH: Development of a universal high-throughput screening system with zebrafish: Phenotypic and systemic changes used to screen for active compounds, food additives, toxicants, pharmaceutical products and for food safety

BioParticles: Production and characterization of biochemically functionalized nanoparticles. MEF-Project (Small and Medium Sized Enterprise-oriented research)

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

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

LOCOCHROM: Low Cost Gaschromatography using sensor arrays for rapid test methods for food. MEF-project with two Fraunhofer Institutes

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

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

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

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

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



## Internationale Aktivitäten des Fraunhofer IME

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

## EU-Projekte

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

Nano 3T: Biofunctionalized Metal and Magnetic Nanoparticles for Targeted Tumor Therapy. Contract No. 214137

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

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

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

## Zusammenarbeit mit der Industrie

Im Berichtsjahr bestanden Kooperationen mit 75 nationalen und internationalen Kunden aus der Industrie sowie mit mehreren internationalen Industrieverbünden, für die vertrauliche Projekte durchgeführt wurden. 2008 wurden insbesondere die Geschäftsbeziehungen zu Firmen aus der veterinär-pharmazeutischen Industrie ausgebaut. Dabei konnten auch weitere Kunden in EU-Ländern gewonnen werden.

## Kooperation mit der RWTH Aachen

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

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

## Lehr- und Hochschultätigkeit außerhalb der RWTH

Prof. Rainer Fischer hält am Mediterranean Agronomic Institute of Chania, Griechenland, Vorlesungen und Kurse zur Molekularen Biotechnologie ab. Prof. Dr. Dirk Prüfer hat den W2-Lehrstuhl für pflanzliche Biotechnologie an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster inne.

## International activities of the IME

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

## EU Projects

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

Nano 3T: Biofunctionalized Metal and Magnetic Nanoparticles for Targeted Tumor Therapy. Contract No. 214137

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

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

SAGE: SME-led antibody glyco-engineering. Contract No. 037241

## Cooperation with the Industry

In 2008, the institute co-operated with 75 national and international clients in industry and several international industrial associations for whom confidential projects were conducted. Especially the business relations with companies of the veterinary pharmaceutical industry were expanded, and new clients could be acquired in further EU countries.

## Cooperation with the University of Technology (RWTH) Aachen

Fraunhofer IME has close ties with the RWTH Aachen in terms of personnel and areas of research. Professor Rainer Fischer is chair and director of the Insti-

tute for Molecular Biotechnology (IMB) and Professor Stefan Barth holds a lectureship and research assignment for "Experimental Medicine and Immunotherapy" at the medical faculty. Further IME scientists are involved in lectures, courses and seminars, e.g. at the Institute for Biology. Diploma, bachelor and master degrees as well as PhDs are also conducted at the IME. In addition, there is a close co-operation with the research institute for ecosystem analysis and assessment of the RWTH, gaiac, in performing mesocosm and other ecotoxicological studies for industrial clients.

## Additional Lecturing Assignments

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

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



**Mitarbeit in Fachorganisationen und Gremien**  
*Memberships of Editorial Boards and Committees*

**Zeitschriften**  
*Scientific Journals*

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

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

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

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

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

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

**Gremientätigkeit**  
*Committees*

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

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

BMELV, Wissenschaftlicher Beirat für Düngungsfragen des Bundesministeriums für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft; Mitglied: Dr. Kerstin Hund-Rinke

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

CEFIC, Invited only CEFIC Workshop on Fish Life Cycle Tests; Teilnehmer: Dr. Christoph Schäfers

CEN TC 383, Sustainable Produced Biomass for Energy Applications, WG 3, Biodiversity and Environmental Aspects; Mitglied: Karlheinz Weinfurtner

DACH, DAP; Fachgutachter bei den Akkreditierungsstellen DACH und DAP: Dr. Kerstin Hund-Rinke

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

DFG, Arbeitskreis Biodiversitätsforschung; Mitglied: Dr. Christoph Schäfers

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

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

DIN, Normenausschuss Wasserwesen (NAW), Arbeitsausschuss I 1 „Boden-schutz, Altlastensanierung und Entsor-gung“, UA 2 „Entsorgung“; Mitglied: Karlheinz Weinfurtner

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

DIN, Normenausschuss Wasserwesen (NAW); NA 119-01-02-02 UA „Abfall- und Bodenuntersuchungen – Chemi-sche und physikalische Verfahren“, AK 52 „Perfluorierte Verbindungen“ und AK 54 „Polycyclische Moschusverbin-dungen“; Mitglied: Dr. Josef Müller

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

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

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

FBU, Fachbeirat für Bodenuntersuchun-gen; Mitglied: Dr. Werner Kördel

Fachbereit Verbraucherschutz; Mit-glied: Dr. Michael Klein

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

FOCUS (Forum for international coordi-nation of pesticide fate models and their use); Arbeitsgruppen „Version Control“ und „Ground water“; Mit-glied: Dr. Michael Klein

GDCh, Fachgruppe „Umweltchemie und Ökotoxikologie“, Arbeitskreis „Bodenchemie und Boden-ökologie“; Mitglieder: Dr. Michael Klein, Dr. Werner Kördel; Arbeitskreis „Umweltmonitoring“; Leitung: Dr. Heinz Rüdel

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

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

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

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

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

OECD SG4 Drafting Group for Guidance on sample Preparation and Dosimetry (DG-GSPD), Mitglied: Dr. Kerstin Hund-Rinke

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

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

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

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

SETAC, Aquatic macrophyte risk assessment for pesticides (AMRAP)- Workshop, Wageningen; Invited participants: Dr. Udo Hommen, Dr. Christoph Schäfers

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

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

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

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

#### **Präsentation auf Messen und Ausstellungen**

***Presentations at Fairs and Exhibitions***

Expo Alemania, Santiago de Chile, 25.-27.9.2008

#### **Ausrichtung von Veranstaltungen**

***Organization of scientific meetings and courses***

Fortbildungsveranstaltung „Aktuelle Modellentwicklungen in der Europäischen Pflanzenschutzmittelzulassung“, Umweltbundesamt, Dessau, 18.-19.2.2008

Information meeting for a Chinese delegation to discuss future cooperations in the areas of food and product safety, Fraunhofer IME Schmallenberg, 7.3.2008

Workshop „Wirksamkeitsmesstechnik für Beschichtungen mit Nanomaterialien, Fraunhofer IME Schmallenberg, 12.-13.3.2008

Norwegian scientists in front of the building of the environmental specimen bank in Schmallenberg

PlantConAix'08–1<sup>st</sup> Conference on Plant Biotechnology, Fraunhofer IME Aachen, Germany, 16.5.2008; organized by Fraunhofer IME



Fortbildungsveranstaltung „ModelMaker für Anfänger“, Umweltbundesamt, Dessau, 16.-17.9.2008

Fortbildungsveranstaltung „Model-Maker für Fortgeschrittene“, Umweltbundesamt, Dessau, 7.-8.10.2008

Meetings with representatives of environmental specimen banks of European and non-European countries, Fraunhofer IME Schmallenberg, 29.1.2008 (delegation from South Korea) 27.8.2008 (delegation from Australia) 13.11.2008 (delegation from Norway)

Information and discussion meetings with a Latin American Trade Delegation to discuss future cooperations; Fraunhofer IME Schmallenberg, 09.10.2008; Fraunhofer IME Aachen, 10.10.2008

Fortbildungsveranstaltung „Ökotoxikologische Testverfahren“, Fraunhofer IME Schmallenberg, 24.-25.11.2008

Fortbildungsveranstaltung „Analyse des Verhaltens von Stoffen in der Umwelt“, Umweltbundesamt, Dessau, 2.12.2008



# Wissenschaftliche Veröffentlichungen

## Scientific Publications

### Veröffentlichungen Publications

Belanger, S. E., Sanderson, H., Fisk, P. R., Schäfers, C., Mudge, S. M., Willing, A., Kasai, Y., Nielsen, A. M., Dyer, S. D., Toy, R.:  
**Assessment of the Environmental Risk of Long Chain Aliphatic Alcohols.**

Ecotoxicology and Environmental Safety, Online first (2008) doi:10.1016/j.ecoenv.2008.07.013

Bücking, M.:  
**Liquid Chromatography-Mass Spectrometry in food analysis.**  
New Food 2008 (1) 37–40

Chung, W. Y., Sack, M., Carter, R., Spiegel, H., Fischer, R., Hirst, T. R., Williams, N. A., James R. F. L.:  
**Phage-display derived single-chain fragment variable (scFv) antibodies recognizing conformational epitopes of *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin B-subunit.**

Journal of Immunological Methods 339 (2008) No. 2: 115–123

Cogotzi, L., Giampetrucci, A., Nölke, G., Orecchia, M., Elicio, V., Castellano, M. A., Martelli, G., Fischer, R., Schillberg, S., Saldarelli, S.:  
**An assay for the detection of grapevine leafroll-associated virus 3 using a single-chain fragment variable antibody.**

Archives of Virology (2008) DOI: 10.1007/s00705-008-0263-y

Ellinger, S., Arendt, B. M., Fimmers, R., Stehle, P., Sprengler, U., Goerlich, R.:  
**Bolus ingestion but not regular consumption of native or dealcoholized red wine modulates selected immunological functions of leukocytes in healthy volunteers.**

Annals of Nutrition and Metabolism 52 (2008) No. 4: 288–295

Engels, B., Dahm, P., Jennewein, S.:  
**Metabolic engineering of taxadiene biosynthesis in yeast as a first step towards Taxol (Paclitaxel) production.**

Metabolic Engineering 10 (2008) No. 3–4: 201–206

Floss, D. M., Sack, M., Stadlmann, J., Rademacher, T., Scheller, J., Stöger, E., Fischer, R., Conrad, U.:  
**Biochemical and functional characterization of anti-HIV antibody-ELP fusion proteins from transgenic plants.**  
Plant Biotechnology Journal (2008) No. 6: 379–391

Forbes, V. E., Hommen, U., Thorbek, P., Heimbach, F., Van den Brink, P. J., Wogram, J., Thulke, H. H., Grimm, V.:  
**Ecological models in support of regulatory risk assessments of pesticides: developing a strategy for the future.**

Integrated Environmental Assessment and Management IEAM, Online first (2008) DOI: 10.1897/IEAM\_2008-029.1

Fujiki, M., Kaczmarczyk, J. F., Yusibov, V., Rabindran, S.:  
**Development of a new cucumber mosaic virus-based plant expression vector with truncated 3a movement protein.**  
Virology 381 (2008) 136–142

Gatto, P., Vrhovsek, U., Muth, J., Segala, C., Romualdi, C., Fontana, P., Pruefer, D., Stefanini, M., Moser, C., Mattivi, F., Velasco, R.:  
**Ripening and Genotype Control Stilbene Accumulation in Healthy Grapes.**  
Journal of Agricultural and Food Chemistry 56 (24) (2008) 11773–11785

Hennecke, D., Kördel, W., Steinbach, K., Hermann, B.:  
**Transformation processes of explosives in natural water/sediment systems.**

Consoil Proceedings (CD) E 463–472, ISBN 978-3-00-024598-5

Hennecke, D., Hund-Rinke, K., Kördel, W. (Mitglieder des Autorenteams); Joos, A., Knackmuss, H.-J., Spyra, W. (Redaktion):  
**Leitfaden Natürliche Schadstoffminde rung bei sprengstofftypischen Verbindungen. BMBF-Förderschwerpunkt KORA, Themenverbund 5 Rüstungsaltlasten.**  
IABG mbH (Hrsg), Berlin, ISBN 978-3-00-025181-8

Hetzler, C., Bachran, C., Fischer, R., Fuchs, H., Barth, S., Stocker, M.:  
**Small cleavable adapters enhance the specific cytotoxicity of a humanized immunotoxin directed against CD64-positive cells.**  
Journal of Immunotherapy 31 (2008) No. 4: 370–376

Horn, R., Zimmermann, D., Schillberg, S.:  
**Identification of differential protein expression in response to the application of bioregulators that enhance plant productivity and quality.**  
In: U. H. E. Hansmann, J. H. Meinke, S. Mohanty, W. Nadler, O. Zimmermann (eds) From Computational Biophysics to Systems Biology (CBSB08), Proceedings of the NIC Workshop 2008, John von Neumann Institute for Computing, Jülich, NIC Series, Vol. 40 (2008) 235–236

Hund-Rinke, K., Simon, M.:  
**Bioavailability assessment of contaminants in soils via respiration and nitrification tests.**  
Environmental Pollution 153 (2008) No. 2: 468–475

- Kördel, W., Hennecke, D., Hörner, J.: **Effectivity of natural attenuation in contaminated munitions sites.** Consoil Proceedings (CD) E 473–475, ISBN 978-3-00-024598-5
- Kördel, W., Egli, H., Klein, M.: **Transport of pesticides via macropores (IUPAC technical report).** Pure and Applied Chemistry 80 (2008) No. 1: 105–160
- Kördel, W., Peijnenburg, W., Klein, C. L., Kuhnt, G., Bussian, B. M., Gawlik, B. M.: **The reference matrix concept for chemical testing – Introduction and application for soils.** Trends Anal. Chem. (2008), doi:10.1016/j.trac.2008.07.007
- Knauert, S., Dawo, U., Hollender, J., Hommen, U., Knauer, K.: **Effects of photosystem II (PSII) inhibitors and their mixture on freshwater phytoplankton succession in outdoor mesocosms.** Environmental Toxicology and Chemistry, Online first (2008) DOI: 10.1897/08-135.1
- Kösters, J., Rüdel, H., Schröter-Kermani C.: **Bestimmung von Methylquecksilber in Fischproben aus der Umweltprobenbank des Bundes.** Mitteilungen der Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie der Gesellschaft Deutscher Chemiker 14 (2008) 102–105
- Li, H.-P., Bo Zhang, J., Shi, R. P., Huang, T., Fischer R., Liao, Y.-C.: **Engineering Fusarium Head Blight Resistance in Wheat by Expression of a Fusion Protein Containing a Fusarium-Specific Antibody and an Antifungal Peptide.** Molecular Plant-Microbe Interactions 21 (2008) 1242–1248
- Mett, V., Farrance, C. E., Green, B. J., Yusibov, V.: **Plants as biofactories.** Biologicals 36 (2008) No. 6: 354–358
- Mett, V., Musiychuk, K., Bi, H., Farrance, C. E., Horsey, A., Ugulava, N., Shoji, Y., de la Rosa, P., Palmer, G. A., Rabindran, S., Streatfield, S. J., Boyers, A., Russell, M., Mann, A., Lambkin, R., Oxford, J. S., Schild, G. C., Yusibov, V.: **A plant-produced influenza subunit vaccine protects ferrets against virus challenge.** Influenza and Other Respiratory Viruses 2 (2008) No. 1: 33–40
- Munns, W. R., Gervais, J. A., Hoffmann, A. A., Hommen, U., Nacci, D. E., Nakamaru, M., Sibly, R., Topping, C. J.: **Modeling approaches to population-level ecological risk assessment.** In: L. W. Barnthouse (ed.) Population-level ecological risk assessment, Boca Raton: Taylor & Francis (2008) 179–210
- Muth, J., Hartje, S., Twyman, R. M., Hofferbert, H. R., Tacke, E., Prüfer, D.: **Precision breeding for novel starch variants in potato.** Plant Biotechnology Journal 6 (2008) No. 6: 576–584
- Nachreiner, T., Kampmeier, F., Thepen, T., Fischer, R., Barth, S., Stocker, M.: **Depletion of autoreactive B-lymphocytes by a recombinant myelin oligodendrocyte glycoprotein-based immunotoxin.** Journal of Neuroimmunology 195 (2008) No. 1–2: 28–35
- Nestler, A., Terytze, K., Wagner, R., Hund-Rinke, K., Derz, K., Rotard, W., Macholz, R.: **Bewertung von Schadstoffen im Flächenrecycling und nachhaltigen Flächenmanagement auf der Basis der Verfügbarkeit/Bioverfügbarkeit (BioRefine). Ein Verbundprojekt stellt sich vor.** Bodenschutz 13 (1) 2008: 17–23; ISSN: 1432-170X
- Nickel, H., Kawchuk, L., Twyman, R. M., Zimmermann, S., Junghans, H., Winter, S., Fischer, R., Prüfer, D.: **Plantibody-mediated inhibition of the potato leafroll virus P1 protein reduces virus accumulation.** Virus Research 136 (2008) No. 1–2: 140–145
- Nölke, G., Cobanov, P., Uhde-Holzem, K., Reustle, G., Fischer, R., Schillberg, S.: **Grapevine fanleaf (GFLV)-specific antibodies confer GFLV and Arabis mosaic virus (ArMV) resistance in Nicotiana benthamiana.** Molecular Plant Pathology 9 (6) (2008), DOI: 10.1111/j.1364-3703.2008.00510.X
- Nölke, G., Schneider, B., Agdour, S., Drossard, J., Fischer, R., Schillberg, S.: **Modulation of Polyamine Biosynthesis in Transformed Tobacco Plants by Targeting Ornithine Decarboxylase to an Atypical Subcellular Compartment.** The Open Biotechnology Journal 2 (2008) 183–189

- Orecchia, M., Nölke, G., Saldarelli, P., Dell'Orco, M., Uhde-Holzem, K., Sack, M., Martelli, G., Fischer, R., Schillberg, S.: **Generation and characterization of a recombinant antibody fragment that binds to the coat protein of grapevine leafroll-associated virus 3.** Archives of Virology 153 (28008) No. 6: 1075–1084
- Platis, D., Drossard, J., Fischer, R., Ma, J. K., Labrou, NE.: **New downstream processing strategy for the purification of monoclonal antibodies from transgenic tobacco plants.** Journal of Chromatography A 1211 (2008) 80–89
- Preuss, T. G., Hammers-Wirtz, M., Hommen, U., Rubach, M. N., Ratte, H. T.: **Development and validation of an individual based *Daphnia magna* population model: The influence of crowding on population dynamics.** Ecological Modelling, Online first (2008) DOI: 10.1016/j.ecolmodel.2008.09.018
- Rademacher, T., Sack, M., Arcalis, E., Stadtmann, J., Balzer, S., Altmann, F., Quendler, H., Stiegler, G., Kunert, R., Fischer, R., Stoger, E.: **Recombinant antibody 2G12 produced in maize endosperm efficiently neutralizes HIV-1 and contains predominantly single-GlcNAc N-glycans.** Plant Biotechnology Journal 6 (2) (2008) 189–201
- Rossteuscher, S., Schmidt-Posthaus, H., Schäfers, C., Teigeler, M., Segner, H.: **Background pathology of the ovary in a laboratory population of zebrafish *Danio rerio*.** Diseases of Aquatic Organisms 79 (2008) No. 2: 169–172
- Rüdel, H.: **Positionspapier zum stoffbezogenen Umweltmonitoring.** Umweltmedizin in Forschung und Praxis 13 (2008) No. 3: 155–164
- Rüdel, H., Schröder, W., von der Trenck, K. T., Wiesmüller, G.-A.: **Substance-related environmental monitoring: Work group 'Environmental Monitoring' – Position paper.** Environmental Science and Pollution Research International, Online first (2008) DOI 10.1007/s11356-008-0085-1
- Sanderson, H., Belanger, S. E., Fisk, P. R., Schäfers, C., Veenstra, G., Nielsen, A. M., Kasai, Y., Willing, A., Dyer, S. D., Stanton, K., Sedlak, R.: **An Overview of Hazard and Risk Assessment of the OECD High Production Volume Chemical Category – Long Chained Alcohols [C6-C22] (LCOH).** Ecotoxicology and Environmental Safety, Online first (2008) doi.10.1016/j.ecoenv.2008.10.006
- Schäfers, C.: **Umweltrisiko industrieller Wasserbausteine – Vorstellung eines Untersuchungskonzepts.** In: Bundesanstalt für Gewässerkunde (Hrsg.) Veranstaltungen: Umweltaspekte des Einsatzes von industriell hergestellten Wasserbausteinen in Bundeswasserstraßen, 17. Chemisches Kolloquium am 11./12. Juni 2008 in Koblenz: 107–119, ISSN 1866–220X
- Schäfers, C., Frische, T., Stolzenberg, H.-C., Weyers, A., Zok, S., Knacker, T.: **Zur Entwicklung einer Prüfstrategie auf sexual-endokrine Wirksamkeit einer chemischen Substanz bei Fischen.** Umweltwissenschaften und Schadstoffforschung 20 (2008) 229–233
- Schinkel, H., Jacobs, P., Schillberg, S., Wehner, M.: **Infrared picosecond laser for perforation of single plant cells.** Biotechnology & Bioengineering 99 (2008) No. 1: 244–248
- Seidel, B., Böhle, G.: **Echt Kaschmir? – Herkunfts-nachweis von Wolle.** Labor-Praxis 32 (2008) No. 5: 28–30
- Seidel, B.: **The Sleeping Danger.** BIOforum Europe, November 2008: 38–39
- Shoji, Y., Chichester, J. A., Bi, H., Musiychuk, K., de la Rosa, P., Goldschmidt, L., Horsey, A., Ugulava, N., Palmer, G. A., Mett, V., Yusibov, V.: **Plant-expressed HA as a seasonal influenza vaccine candidate.** Vaccine 26 (2008) No. 23: 2930–2934
- Singh, N., Hennecke, D., Hoerner, J., Koerdel, W., Schaeffer, A.: **Degradation of trinitrotoluene in contaminated soils as affected by its initial concentrations and its binding to soil organic matter fractions.** Journal of Environmental Science and Health. Part A, Environmental Science and Engineering 43 (2008) No. 4: 348–356
- Singh, N., Hennecke, D., Hörner, J., Kördel, W., Schäffer, A.: **Mobility and degradation of trinitrotoluene/metabolites in soil columns: Effect of soil organic carbon content.** Journal of Environmental Science and Health. Part A, Environmental Science and Engineering 43 (2008) No. 7: 682–693

- Singh, N., Hennecke, D., Hoerner, J., Koerdel, W., Schaeffer, A.: **Sorption-desorption of trinitrotoluene in soils: Effect of saturating metal cations.** Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, BECT 80 (2008) No. 5: 443–446
- Skarjinskaia, M., Karl, J., Araujo, A., Ruby, K., Rabindran, S., Streatfield, S.J., Yusibov, V.: **Production of recombinant proteins in clonal root cultures using episomal expression vectors.** Biotechnology & Bioengineering 100 (2008) No. 4: 814–819
- Sorrentino, A., Schillberg, S., Fischer, R., Porta, R., Mariniello, L.: **Molecular farming of human tissue transglutaminase in tobacco plants.** Amino Acids (2008), DOI: 10.1111/j.1364-3703.2008.00510.X
- Spök, A., Twyman, R. M., Fischer, R., Ma, J.K.-C., Sparrow, P.A.C.: **Evolution of a regulatory framework for pharmaceuticals derived from genetically modified plants.** Trends in Biotechnology TIBTECH 26 (2008) No. 9: 506–517
- Stahnke, B., Thepen, T., Stöcker, M., Rosinke, R., Jost, E., Fischer, R., Tur, M.K., Barth, S.: **Granzyme B-H22(scFv), a human immunotoxin targeting CD64 in acute myeloid leukemia of monocytic subtypes.** Molecular Cancer Therapeutics MCT 7 (2008) No. 9: 2924–2932
- Stöcker, M., Pardo, A., Hetzel, C., Reutelingsperger, C., Fischer, R., Barth, S.: **Eukaryotic expression and secretion of EGFP-labeled annexin A5.** Protein Expression and Purification 58 (2008) No. 2: 325–331

- Weinfurtner, K., Kördel, W., Bücking, M.: **Untersuchungen zum Übergang von PFT aus belasteten Böden in Pflanzen.** Bodenschutz, 13, 3/08: 88–92
- Wolberg, M., Dassen, B. H. N., Schürmann, M., Jennewein, S., Wubbolts, M. G., Schoemaker, H. E., Mink, D.: **Large-scale synthesis of new pyranoid building blocks based on aldolase-catalysed carbon-carbon bond formation.** Advanced Synthesis & Catalysis 350 (2008) No. 11–12: 1751–1759
- Wöllensteiner, J., Peter, C., Bauersfeld, M.-L., Bruckert, J., Steinhanses, J., Bücking, M.: **Low Cost Gaschromatographie mittels Sensorarray für Lebensmittel-schnelltests.** Automatisierungstechnische Praxis atp, 3 (2008) 36–40
- Wüllner, U., Neef, I., Eller, A., Kleines, M., Tur, M. K., Barth, S.: **Disease-specific induction of apoptosis by rationally designed bivalent aptamer-siRNA transcripts silencing eukaryotic elongation factor 2.** Current Cancer Drug Targets 8 (2008) No. 7: 554–465
- Yusibov, V., Rabindran, S.: **Recent progress in the development of plant derived vaccines.** Expert Review of Vaccines 7 (2008) No. 8: 1173–1183
- Zhang, M. Y., Zimmermann, S., Fischer, R., Schillberg, S.: **Generation and evaluation of movement protein-specific single-chain antibodies for delaying symptoms of Tomato spotted wilt virus infection in tobacco.** Plant Pathology 57 (2008) No. 5: 854–860

Nachtrag Publikationen 2007  
Additional publications 2007

- Hund-Rinke, K., Herrchen, M.: **Technisches Vorgehen bei der Testung von Nanopartikeln.** Publikationen des Umweltbundesamtes, FuE-Vorhaben – Förderkennzeichen 206 61 203/03 (2007) 74 Seiten; <http://www.umweltdaten.de/publikationen/fpdf-l/3484.pdf>
- Seidel, B., Kördel, W.: **Bewertung des Vorkommens und der Auswirkung von infektiösen Biomolekülen in Böden unter besonderer Berücksichtigung ihrer Persistenz.** Publikationen des Umweltbundesamtes, FuE-Vorhaben – Förderkennzeichen 202 73 265 / 201 73 241 (2007); <http://www.umweltdaten.de/publikationen/fpdf-l/3474.pdf>

- Teigeler, M., Knacker, T., Schäfers, C.: **Charakterisierung endokrin vermittelten Wirkungen in Fischen: Relevante Parameter für die Entwicklung einer neuen OECD-Testmethode und die Anwendung in der gesetzlichen Umweltrisikobewertung.** Publikationen des Umweltbundesamtes, FuE-Vorhaben – Förderkennzeichen 206 67 470 (2007) 93 pp.
- Weinfurtner, K.: **Changes in Nutrient Status on the Experimental Station Klostergut Scheyern from 1991 to 2001 – Statistical and Geostatistical Analysis.** In: P. Schröder, J. Pfadenhauer, J. C. Munch (ed.): Perspectives for Agroecosystem Management, Elsevier, Amsterdam (2007) 375–406

Patente  
*Patents*

In 2008 erteilte Patente  
*Patents issued in 2008*

Vaquero-Martin, C., Sack, M., Fischer, R.:  
**Complex formation for the stabilisation and purification of proteins of interest.**  
European patent EP 1 529 844 B1 (2008)

Fischer, R., Helgers, Y., Hoffmann, K., Holzem, A., Monecke, M., Nähring, J., Schillberg, S.:  
**Polypeptid-Tag's für den Nachweis und die Aufreinigung von Polypeptiden.**  
European Patent EP 1 092 769 B1 (29.10.2008)

In 2008 angemeldete Patente  
*Patent Applications in 2008*

Ribbert, M., Kampmeier, F., Barth, S.:  
**Selbstkoppelnde rekombinante Antikörperfusionsproteine.**  
Internationale Patentanmeldung PCT EP2008/059831

Dissertationen  
*Doctoral Theses*

Fanken, Tobias:  
**Generierung, Charakterisierung und funktionaler Assay von Antikörpern und Antikörperfragmenten gegen die HCV Strukturproteine core, E1 und E2.**  
RWTH Aachen

Safarnejad, Reza:  
**Antibody-mediated resistance against Tomato yellow leaf curl virus.**  
RWTH Aachen

Diplom-, Bachelor- und Master-Arbeiten  
*Diploma, Bachelor and Master Theses*

Benaiges i Tomàs, David:  
**Market research and market entry strategy for a High-Tech entrepreneurial seed company with the example of "AgroProtect GmbH".**  
RWTH Aachen

Böhmer, Nico:  
**Expression und Charakterisierung von Proteasen aus *Nicotiana tabacum* Suspensionszellen.**  
Fachhochschule Aachen, Abteilung Jülich

Klandt, Sigrun:  
**Design and characterization of autoimmunotoxins for the specific treatment of multiple sclerosis.**  
RWTH Aachen

Koers, Alexander:  
**Potential use of CD30L for therapeutic or diagnostic purposes.**  
RWTH Aachen

Koppe, Christiane:  
**Proteinbasierte Diagnostik von Hepatitis C – Neue Immunisierungsstrategien zur gezielten Beeinflussung der Immunantwort gegen Hepatitis C-Virus-Strukturproteine.**  
RWTH Aachen

Lilenthal, Nils:  
**Eucaryotic expression and characterization of a CD30L based immuno-toxin.**  
RWTH Aachen

Naab, Julia:  
**Optimierung rekombinanter Immuno-toxine durch Modifikation von synthetischen Linkern.**  
RWTH Aachen

Peters, Jenny: <b>Rekombinante HIV-1 Oberflächenproteine aus pflanzenbasierten Produktionssystemen.</b> RWTH Aachen	Song, Xuili: <b>Charakterisierung von pilzlichen Antigenen mittels spezifischer scFv Antikörper.</b> RWTH Aachen	<b>Vorträge und Poster</b> <i>Presentations and Posters</i>
Prass, Sabine: <b>Optimierung der Produktion des tumorspezifischen Vollängenantikörpers M12 in Tabaksuspensionszellen.</b> Fachhochschule Aachen, Abteilung Jülich	Wichmann, Arne: <b>Auswirkungen verschiedener Bedingungen auf das Meiobenthos in Mikrokosmen und den damit verbundenen Verbleib potentieller PBT-Stoffe.</b> Universität Bielefeld	Barth, S.: <b>Zielgerichtete Diagnosen und Therapien.</b> Presentation. AME-Tage, Helmholtz IBMT, Aachen, 9.1.2008
Prodöhl, Jan Martin: <b>Expression von HCV Core Fragmente.</b> RWTH Aachen		Barth, S.: <b>SNAP-Tag antibodies.</b> Presentation. Covalys, Zürich, Schweiz, 8.2.2008
Salermink, Markus: <b>Transformation des Farns <i>Dryopteris ludoviciana</i> und Produktion des rekombinanten Graspollen-Allergens Phl p 1.</b> Fachhochschule Aachen, Abteilung Jülich		Barth, S.: <b>Biological assays and immunizations.</b> Presentation. MAVO Secure Air Meeting, Fraunhofer IPB, Holzkirchen, 18.2.2008
Scheer, Sebastian: <b>Comparative expression of Granzyme-B-based immunotoxins in mammalian and yeast cells.</b> RWTH Aachen		Barth, S.: <b>Immunotherapy of obstructive pulmonary disease with an antibody-based construct.</b> Presentation. MAVO Secure Air Meeting, Fraunhofer IPB, Holzkirchen, 18.2.2008
Schubert, Max: <b>Generierung von anti-Chitosan scFv Antikörperfragmenten und Überprüfung der Funktionalität gegenüber den ursprünglichen IgM-Vollängenantikörpern.</b> Fachhochschule Aachen, Abteilung Jülich		Barth, S.: <b>Imaging strategies: Selection of specific antibodies against internalizing cell-surface antigens using phage display technology.</b> Presentation. MAVO Secure Air Meeting, Fraunhofer IPB, Holzkirchen, 18.2.2008
Schulte, Bianca: <b>New procedures for functionalisation of recombinant ligands/antibodies.</b> RWTH Aachen		Barth, S.: <b>Neue biotechnologische Ansätze zur Diagnose und Therapie von Erkrankungen.</b> Presentation. MAVO Secure Air Meeting, Fraunhofer IPB, Holzkirchen, 18.2.2008

- Bauersfeld, M., Peter, C., Bücking, M., Bruckert, J., Steinhanses, J., Wöllensteiner, J.:  
**Low-cost Gas Chromatography with Gas Sensor Array for Rapid Tests in Food Industry Processes.**  
Presentation. IEEE SENSORS 2008 Conference, Lecce, Italy, 26.-29.10.2008
- Bruch, H., Bektas, N., Klockenbring, T., ten Haaf, A., Kiefer, H., Dahl, E., Barth, S.:  
**Generation of monoclonal antibodies against RAI3 – a potential prognostic marker in breast cancer.**  
Poster. Biomedica Maastricht: P16 (2008), Maastricht, The Netherlands, 16.-17.4.2008
- Bücking, M.:  
**Food Chain Management in der Fraunhofer-Gesellschaft – die Studie.**  
Kamingespräch Food Chain Management, Berlin, 22.-23.1.2008
- Bücking, M., Jürling, H., Müller, J.:  
**Analysis of perfluorinated organic compounds in soil by LC-MS/MS.**  
HTC-10 (Tenth International Symposium on Hyphenated Techniques in Chromatography and Hyphenated Chromatographic Analyzers), Bruges, Belgium, 28.1.-1.2.2008
- Bücking, M., Hengse, A.:  
**Die Bedeutung des Food Chain Managements für das AAL.**  
Erster deutscher Kongress für Ambient Assisted Living (AAL), dbb Forum, Berlin, 30.1.-1.2.2008
- Bücking, M.:  
**Fraunhofer Food Chain Management Alliance.**  
Presentation. Beijing Center of Physical and Chemical Analysis (BCPCA), Beijing, China, 16.10.2008
- Bücking, M., Jürling, H., Müller, J.:  
**Right data – Wrong data: The power of sample preparation – Challenges in the chemical analysis of perfluorinated surfactants.**  
1<sup>st</sup> International Workshop "Fluorinated Surfactants: New Developments", Idstein, 26.-28.6.2008
- Bücking, M.:  
**Fraunhofer Allianz Food Chain Management.**  
„Fleischgipfel“ NRW, Expertengespräch „Innovation durch Qualitätskommunikation“, Bonn, 17.7.2008
- Bücking, M.:  
**Low-cost gas chromatography with gas sensor array for rapid tests in food industry processes.**  
Presentation. Beijing Center of Physical and Chemical Analysis (BCPCA), Beijing, China, 16.10.2008
- Fenske, M., Di Fiore, S., Goerlich, R., Reuter, M., Schiller, V., Söker, T., Wichmann, A., Schäfers, C.:  
**In-vitro scale vertebrate embryo assays as versatile tools for target and non-target screening of active compounds, food additives, toxicants and pharmaceutical products.**  
Poster, SETAC North America 29<sup>th</sup> Annual Meeting, Session: Molecular and Genetic Approaches to Environmental Toxicology, Tampa, Florida, USA, 16.-20.11.2008
- Fischer, R.:  
**Moving Plant Made Pharmaceuticals towards clinical trials.**  
Presentation. Pharma Planta Meeting, Maynooth, Ireland, 9.-12.1.2008
- Fischer, R.:  
**Disposables für Zellkulturen.**  
Presentation. ETH Zürich, Lausanne, Schweiz, 14.1.2008
- Fischer, R.:  
**Entwicklung einer RQ-geregelten FED-Batch-Strategie für Zellkulturen.**  
Presentation. FH Jülich, 18.1.2008
- Fischer, R.:  
**Einführung in das Food Chain Management.**  
Presentation. Kamingespräch Food Chain Management, Berlin, 22.-23.1.2008
- Fischer, R.:  
**Opportunities and Challenges for Biopharmaceuticals from Plant Cells.**  
Presentation. EPFL SV IBI LBTC, Faculty of Life Sciences, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Lausanne, Schweiz, 22.2.2008
- Fischer, R.:  
**Use of plant cells for the manufacturing of biopharmaceuticals.**  
Presentation. Cell Line Development and Engineering Conference, Prague, Czech Republic, 3.3.2008
- Fischer, R.:  
**Insect Biotechnology.**  
Presentation. Universität Gießen, 7.3.2008
- Fischer, R.:  
**Germany: Land of Research.**  
Presentation. University of San Sebastian, Portto Montt, Chile, 26.3.2008
- Fischer, R.:  
**Executive MBA für Technologiemanager, Chancen und Herausforderungen der Modernen Biotechnologie.**  
Presentation. RWTH Aachen, 1.4.2008
- Fischer, R.:  
**Autoantibody – dependent axonal injury: A new facet in the pathogenesis of multiple sclerosis.**  
Presentation. University of Glasgow, Glasgow, U. K., 14.4.2008

- Fischer, R.:  
**2G12-Production in Tobacco Cells.**  
Presentation. MHRA, London, U.K.,  
15.5.2008
- Fischer, R.:  
**Plant-derived antibodies and how to overcome current challenges.**  
Presentation. Eufebs Antibody Technologies Conference, Heidelberg,  
3.6.2008
- Fischer, R.:  
**How Fraunhofer-Gesellschaft Grows its Applied R & D Contract Organization by Innovation Policies and Global Networking.**  
Presentation. International Networking and Innovation Millenium Conference, Seoul National University, Seoul, Korea,  
24.7.2008
- Fischer, R.:  
**Plant-based production platforms.**  
Presentation. Agricultural Biotechnology International Conference, Cork, Ireland, 26.8.2008
- Fischer, R.:  
**Plant-based ANTI-hiv antibody production platforms.**  
Presentation. New Cells for Vaccines III Conference, Wilmington, Delaware, USA, 30.9.2008
- Fischer, R.:  
**Plant-derived biopharmaceuticals.**  
Presentation. 3<sup>rd</sup> IBS Conference, Dalian, China, 16.10.2008
- Frechen, C., Kraus, S., Nähring, J., Barth, S.:  
**Monoclonal antibodies against HCV E2 as a possible tool for genotyping.**  
Poster. Biomedica, Maastricht: P31 (2008), Maastricht, The Netherlands, 16.-17.4.2008
- Galic, N., Baveco, J. M., Hommen, U., Schaefers, C., Van den Brink, P.:  
**Do existing population models meet the needs of current risk assessment schemes?**  
Poster. SETAC Europe 18<sup>th</sup> Annual Meeting, Warsaw, Poland, 25.-29.5.2008
- Galic, N., van den Brink, P. J., Baveco, H., Hommen, U., Schaefers, C.:  
**Do existing population models meet the needs of current risk assessment schemes for pesticides and biocides?**  
Poster. SETAC Europe 18<sup>th</sup> Annual Meeting, Warsaw, Poland, 25.-29.5.2008
- Galic, N., van den Brink, P. J., Baveco, H., Hommen, U., Schaefers, C.:  
**Population models in ecological risk assessment – current results and potential for future use.**  
Poster. 5<sup>th</sup> SETAC World Congress, Sydney, Australia, 3.-7.8.2008
- Hennecke, D., Kördel, W., Hund-Rinke, K., Hörner, J., Singh, N.:  
**Behaviour of TNT and related compounds in the unsaturated soil layer of munitions contaminated sites.**  
Presentation. Aresa Symposium, Dansk Royal Library, Copenhagen, Denmark, 16.1.2008
- Hennecke, D., Herrchen, M.:  
**Problemangepasste Teststrategien zur Bestimmung von Effektivität und Umweltauswirkungen photokatalytischer Beschichtungen.**  
Workshop „Wirksamkeitsmesstechnik für Beschichtungen mit Nanomaterialien“, Schmallenberg, 12.-13.3.2008
- Hennecke, D., Kördel, W., Herrmann, B., Steinbach, K.:  
**Transformation processes of explosives in natural water/sediment systems.**  
Presentation. Consoil, Mailand, Italy, 3.-6.6.2008
- Hennecke, D., Kördel, Hörner, J.:  
**Effectivity of Natural Attenuation in contaminated munitions sites.**  
Presentation. Consoil, Mailand, Italy, 3.-6.6.2008
- Hennecke, D., Kördel, W., Hörner, J., Singh, N., Bauer, A., Bergendahl, E.:  
**Effektivität von Natural-Attenuation in der ungesättigten Zone.**  
Presentation. KORA Abschlussseminar, Berlin, 16.6.2008
- Hennecke, D., Kördel, W., Hund-Rinke, K.:  
**Erfassung/Prognose von NA-Prozessen in der wasserungesättigten Zone.**  
Poster. KORA Abschlussseminar Berlin, 16.6.2008
- Hennecke, D.:  
**Photoabbau von STV in Oberflächengewässern.**  
Poster. KORA Abschlussseminar Berlin, 16.6.2008
- Hennecke, D.:  
**Umweltkompartimente und Stoffbewegungen, Eintragspfade: Luft, Boden, Wasser, Transportvorgänge, Akkumulation, Persistenz.**  
Presentation. DGPT-Kurs „Grundlagen der Ökotoxikologie“, Universität Frankfurt, 6.10.2008
- Herrchen, M., Tischer, W.:  
**Photocatalytic pavement significantly improves air quality.**  
Poster. SETAC Europe 18<sup>th</sup> Annual Meeting., Warsaw, Poland, 26–30.5.2008
- Hetzl, C., Fischer, R., Barth, S., Stöcker, M.:  
**H22(scFv)-Ang, a humanized high potent immunotoxin specific for the treatment of CD64-positive diseases.**  
Poster. Biomedica Maastricht: P18 (2008), Maastricht, The Netherlands, 16.-17.4.2008

Hommen, U.: <b>Probabilistische Risikoanalyse.</b> Presentation. RWTH Aachen, 17.2.2008	Hund-Rinke, K.: <b>Ökotoxikologische Untersuchungen – Ergebnisse für STV, Anwendbarkeit und Aussagekraft.</b> Presentation. BMBF Statusseminar des TV 5 „Rüstungsaltlasten“; „Nutzung von Natural Attenuation Potenzialen in mit sprengstofftypischen Verbindungen (STV) belasteten Böden und Grundwässern“, Berlin, 17.-18.6.2008	Jennewein, S.: <b>From Taxol phytochemistry to metabolic pathway engineering and a yet unsolved evolutionary mystery.</b> Presentation. Technische Universität Kaiserslautern, 12.6.2008; Fachhochschule Jülich, 8.7.2008
Hommen, U.: <b>Ecological Modelling at the Fraunhofer IME.</b> Presentation. BASF, Limburgerhof, 23.4.2008	Hund-Rinke, K.: <b>Rahmenvortrag – Auswirkungen synthetischer Nanomaterialien auf die Umwelt.</b> Presentation. BMBF-Partnerfindungstag, DECHEMA, Frankfurt, 26.8.2008	Jennewein, S.: <b>From Taxol phytochemistry to metabolic pathway engineering.</b> Presentation. Universität Frankfurt, 25.11.2008
Hommen, U.: <b>Modellierung des Wiedererholungspotentials von Räderieren.</b> Presentation. 3. Gemeinsame Tagung von SETAC GLB und GDCh, Frankfurt, 23.-26.9.2008	Hund-Rinke, K., Herrchen, M., Leuschner, C., Rappolder, M.: <b>Testing fate and effect of nanomaterials needs harmonized methodology to achieve maximum synergism of results in this new area.</b> Poster. SETAC Europe 18 <sup>th</sup> Annual Meeting, Warsaw, Poland, 26.-30.5.2008	Klein, M.: <b>Environmental Fate Modelling.</b> Presentation. University of Ljubljana, Slowenia, 9.1.2008
Hommen, U.: <b>Statistical evaluation of mesocosm studies (and other community level studies).</b> Presentation. Bayer CropScience, Leverkusen-Monheim, 20.11.2008	Hund-Rinke, K., Marscheider-Weidemann, F., Kock, M.: <b>Does the application of silver in products of everyday use result in intolerable environmental effects?</b> Poster. SETAC Europe 18 <sup>th</sup> Annual Meeting, Warsaw, Poland, 26.-30.5.2008	Klein, M.: <b>Developing PELMO Scenarios for Higher Tier Risk Assessment.</b> Presentation. University of Ljubljana, Slowenia, 10.1.2008
Horn, R., Zimmermann, D., Schillberg, S.: <b>Identification of differential protein expression in response to the application of bioregulators that enhance plant productivity and quality.</b> Poster. From Computational Biophysics to Systems Biology (CBSB08), Jülich, 19.-21.5.2008	Hund-Rinke, K., Marscheider-Weidemann, F., Kock, M.: <b>Führt die Anwendung von Silber in Vebrauchsgütern zu untolerierbaren Effekten in der Umwelt?</b> Poster. Gemeinsame Jahrestagung der SETAC-GLB und der GDCh-FG „Umweltchemie und Ökotoxikologie“, Neue Problemstoffe in der Umwelt: Erfassung, Wirkungen und Lösungsmöglichkeiten, Frankfurt, 23.-26.9.2008	Klein, M.: <b>Aktuelle Entwicklungen bei der Berechnung der Pflanzenschutzmittelexposition mit Hilfe der FOCUS-Szenarien.</b> Presentation. Umweltbundesamt, Dessau, 18.2.2008
Hund-Rinke, K.: <b>Verbleib und Wirkung von technischen Nanomaterialien in der Umwelt.</b> Presentation. BMBF-Expertengespräch NanoNature, Bonn, 18.2.2008	Hund-Rinke, K., Marscheider-Weidemann, F., Kock, M.: <b>Erfahrungen und Probleme mit den aktuellen Oberflächenwasserszenarien im Pflanzenschutz.</b> Presentation. 56. Deutsche Pflanzenschutztagung, Kiel, 22.-25.9.2008	Knauert, S., Hollender, J., Dawo, U., Hommen, U., Knauer, K.: <b>Mixture toxicity of three photosystem II inhibitors, atrazine, isoproturon and diuron, to freshwater phytoplankton studied in outdoor mesocosms.</b> Presentation. SETAC Europe 18 <sup>th</sup> Annual Meeting, Warsaw, Poland, 25.-29.5.2008
Hund-Rinke, K.: <b>Benefit of ecotoxicological tests for the characterization of composts.</b> Keynote lecture. CODIS 2008 compost and digestates, sustainability, benefits and impacts for the environment and plant production, Solothurn, Schweiz, 26.-29.2.2008		

- Knauert, S., Hollender, J., Dawo, U., Hommen, U, Knauer, K.: **Ökotoxikologisch basierte Qualitätsziele für Pestizide in Schweizer Oberflächengewässern.** Poster. 3. Gemeinsame Tagung von SETAC GLB und GDCh, Frankfurt, 23.-26.9.2008
- Kördel, W.: **Beiträge des Fraunhofer IME zum Umweltprobenbank-Programm.** Presentation. Ministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit, Bonn, 15.12.2008
- Kördel, W., Weinfurtner, K., Körner, A.: **Studies on the homogeneity of soil sampling areas of the German Environmental Specimen Bank.** Presentation. 5<sup>th</sup> SETAC World Congress, Sydney, Australia, 3.-7.8.2008
- Kösters, J., Rüdel, H., Schröter-Kermani, C.: **Monitoring of Methylmercury Compounds in Samples of the German Environmental Specimen Bank.** Poster. 5<sup>th</sup> SETAC World Congress, Sydney, Australia, 3.-7.8.2008
- Kraus, S., Frechen, C., Nähring, J., Barth, S.: **Monoclonal antibodies against HCV core – a protein-based approach for HCV detection.** Poster. Biomedica Maastricht: P33 (2008), Maastricht, The Netherlands, 16.-17.4.2008
- Nachreiner, T., Kampmeier, F., Thepen, T., Fischer, R., Barth, S., Stöcker, M.: **B cell receptor-mediated binding and internalization of fluorescently labelled antigens on autoreactive B cells in autoimmune diseases.** Poster. Biomedica Maastricht: P43 (2008), Maastricht, The Netherlands, 16.-17.4.2008
- Neef, I., Tur, M. K., Jost, E., Galm, O., Jäger, G., Klinge, U., Fischer, R., Osieka, R., Barth, S.: **Selective induction of apoptosis by specific reconstitution of the tumor suppressor gene product DAPK2 using a constitutively active human immunokinase.** Poster. Biomedica Maastricht: P20 (2008), Maastricht, The Netherlands, 16.-17.4.2008
- Pardo, A., Hetzel, C., Reutelingsperger, C., Fischer, R., Barth, S., Stöcker, M.: **Eucaryotic expression and characterization of recombinant annexin A5-eGFP.** Poster. Biomedica Maastricht: P21 (2008), Maastricht, The Netherlands, 16.-17.4.2008
- Paulus, M., Teubner, D., Ball, M., Kördel, W., Kreft, D., Pekdeger, A., Ricking, M., Rüdel, H., Körner, A.: **The German Environmental Specimen Bank – Part II: Environmental Specimens.** Poster. 5<sup>th</sup> SETAC World Congress, Sydney, Australia, 3.-7.8.2008
- Peschen, D., Schleker, S., Schillberg, S., Fischer, R.: **The dream of a new company: AgroProtect GmbH.** Poster. GO-Bio Congress, Berlin, 28.-29.1.2008
- Peschen, D.: **AgroProtect GmbH.** Presentation. GO-Bio Congress, Berlin, 28.-29.1.2008
- Ranft, K., Barth, S., Stöcker, M.: **Targeted phagocytosis of CD30+ lymphoma cells by CD64+ monocytes.** Poster. Biomedica Maastricht: P22 (2008), Maastricht, The Netherlands, 16.-17.4.2008
- Raven, N.: **Use of plant cells for the production of biopharmaceuticals.** Presentation. Cell Line Development and Engineering, Prague, Czech Republic, 3.-7.3.2008
- Rüdel, H.: **Chemisches Monitoring und Umweltprobenbank.** Presentation. Teil des Kurses „Biomonitoring und Strategien zur retrospektiven Bewertung“ im Postgradualstudiengang (PGS) „Ökotoxikologie“ von GDCh und SETAC-GLB, Frankfurt, 25.2.2008
- Rüdel, H., Schröter-Kermani, C.: **The German Environmental Specimen Bank as a Tool for the Retrospective Monitoring and Assessment of Emerging Chemicals.** Presentation. 4<sup>th</sup> NORMAN Workshop “Integrated chemical and biomonitoring strategies for risk assessment of emerging substances”, FP6 NORMAN Project at CEMAGREF, Lyon, France, 17.-18.3.2008
- Rüdel, H., Böhmer, W., Schröter-Kermani, C.: **Retrospective Monitoring of Ingredients of Personal Care Products and Their Degradation Products in Fish 1992–2007.** Poster. 5th SETAC World Congress, Sydney, Australia, 3.-7.8.2008; Gemeinsame Tagung von SETAC GLB und GDCh, Frankfurt am Main, 23.-26.9.2008
- Rüdel, H., Steinhanses, J., Müller, J., Schröter-Kermani, C.: **Retrospective Monitoring of Organotin Compounds in Marine Biota 1985–2006: Is the ban of Organotin-antifoulings effective?** Presentation. 5<sup>th</sup> SETAC World Congress, Sydney, Australia, 3.-7.8.2008

- Rüdel, H., Weinfurtner, K., Körner, A., Schröter-Kermani, C.: **Standardized Cryo-Homogenization of Samples for the Long-term Storage in the German Environmental Specimen Bank.** Poster. 5<sup>th</sup> SETAC World Congress, Sydney, Australia, 3.-7.8.2008
- Rüdel, H.: **Monitoring-Ergebnisse des Fraunhofer IME im Rahmen des Umweltprobenbank-Programms.** Presentation. Umweltprobenbank-Jahrestagung, Berlin, 16.-17.9.2008
- Saldarelli, P., Cogotzi, L., Giampetrucci, A., Elicio, V., Nölke, G., Orecchia, M., Martelli, G., Fischer, R., Schillberg, S.: **Diagnosis of Grapevine leafroll-associated virus 3 by recombinant antibodies.** Poster. 9<sup>th</sup> International Congress of Plant Pathology, Torino, Italy, 24.-27.8.2008
- Schäfers, C.: **Umweltrisiko industrieller Wasserbausteine – Vorstellung eines Untersuchungskonzepts.** Presentation. 17. Chemisches Kolloquium „Umweltaspekte des Einsatzes von industriell hergestellten Wasserbausteinen in Bundeswasserstraßen“, Bundesanstalt für Gewässerkunde, Koblenz, 11.-12.6.2008
- Schiermeyer, A.: **Introduction to Molecular Farming. Production of pharmaceuticals using plants.** Presentation. XVI<sup>th</sup> Session of the Eurofins International Seminar, Paris, France, 20.2.2008
- Schiermeyer, A., Hartenstein, H., Mandal, M.K., Otte, B., Wahner, V., Schillberg, S.: **Klonierung einer pathogeninduzierbaren Matrix-Metalloproteinase aus Tabak BY-2 Zellen.** Poster. 21. Tagung Molekularbiologie der Pflanzen, Dabringhausen, 26.-29.2.2008
- Schillberg, S.: **Strategies and development in genetic engineering of Jatropha plants.** Presentation. Jatropha World 2008, Jakarta, Indonesia, 23.-24.1.2008
- Schillberg, S.: **Plant biotechnology at the Fraunhofer IME.** Presentation. Malaysian University of Science and Technology, Kuala Lumpur, Malaysia, 28.1.2008
- Schillberg, S.: **Antibodies – Magic tools in plant biotechnology.** Presentation. V<sup>th</sup> International Symposium "EU-Russia, Cooperation in Biotechnology, Agriculture, Forestry, Fisheries and Food in the 7<sup>th</sup> Framework programme", Pushchino, Russia, 1.-3.10.2008
- Seidel, B.: **Aktuelle Trends der Real-Time-Polymerasekettenreaktion in der Lebensmittelanalytik.** Presentation. GDCH-Veranstaltung, Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt Freiburg, 28.-29.2.2008
- Seidel, B.: **Der Konsument der Zukunft.** Presentation. EXPO-Alemania, Santiago de Chile, Chile, 25.9.2008
- Seidel, B.: **Consumers of the Future: Healthy Nutrition and Food Safety – The Role of Food Chain Management.** Presentation. Beijing Center of Physical and Chemical Analysis (BCPCA), Beijing, China, 13.10.2008
- Seidel, B.: **Detection of Fake Products Made of Cashmere Wool.** Presentation. Beijing Center of Physical and Chemical Analysis (BCPCA), Beijing, China, 13.10.2008
- Seidel, B.: **Food and feed safety at the IME.** Presentation. China Agricultural University, Beijing, China, 15.10.2008
- Seidel, B.: **Food and feed safety at the IME – Fast detection methods.** Presentation. Tianjin SF-Bio Industrial Biotec Co. Ltd., Tianjin, China, 16.10.2008
- Seidel, B.: **Food and feed safety – aquaculture at the IME.** Presentation. Chinese Academy of Fishery Sciences (CAFS), Beijing, China, 17.10.2008
- Stahnke, B., Thepen, T., Fischer, R., Barth, S.: **Granzyme B-H22 (scFv) triggers programmed cell death of patient-derived leukaemia cells.** Poster. Biomedica, Maastricht: P46 (2008), Maastricht, The Netherlands, 16.-17.4.2008
- Teigeler, M., Schäfers, C.: **Full Life Cycle testing to detect endocrine disruption in fish: Characterization of mode-of-action specific endpoints.** Presentation. SETAC Europe 18<sup>th</sup> Annual Meeting, Warsaw, Poland, 26.-29.5.2008

- Thorbek, P., Hommen, U., Grimm, V., Thulke, H.H., Heimbach, F., Van den Brink, P.J., Wogram, J., Forbes, V.E.: **Ecological Models in Support of Regulatory Risk Assessments of Pesticides: Developing a Strategy for the Future.** Presentation. SETAC North America 29<sup>th</sup> Annual Meeting, Tampa, Florida, USA, 16.-20.11.2008
- Weinfurtner, K., Kördel, W., Bussian, B.: **Implementation of the Concept of Reference Soils (RefeSols).** Presentation. Eurosoil 2008, Wien, 25.-29.8.2008
- Weinfurtner, K.: **Untersuchungen zum PFT-Transfer „Boden-Pflanze“.** Presentation. BEW Forum Altlasten/Bodenschutz, Duisburg, 25.9.2008
- Weinfurtner, K., Gäth, S.-A., Kördel, W., Waida, C.: **Chemische und ökologische Charakterisierung von Produkten aus dem P-Recycling – Vorgehensweise und erste Ergebnisse zur Düngewirkung.** Poster. Symposium „Ressourcen schonender Einsatz von Phosphor in der Landwirtschaft“, Braunschweig, 10.-11.11.2008
- Wichmann, A., Schäfers, C.: **Auswirkungen verschiedener Bedingungen auf das Meiobenthos in Mikrokosmen und den damit verbundenen Verbleib potentieller PBT-Stoffe.** Poster. 3. Gemeinsame Tagung von SETAC GLB und GDCh, Frankfurt am Main, 23.-26.9.2008
- Wiesmüller, G., Eckard, R., Ball, M., Kreft, D., Jürling, H., Müller, J., Wittassek, M., Angerer, J., Schröter-Kermani, C.: **The German Environmental Specimen Bank – Part I: Human specimens.** Poster. 5<sup>th</sup> SETAC World Congress, Sydney, Australia, 3.-7.8.2008
- Wiesmüller, G., Dobler, L., Eckard, R., Jürling, H., Müller, J., Bücking, M., Schröter-Kermani, C., Gies, A.: **Retrospective analysis of body burden of perfluorinated compounds in German young adults: Time trend between 1982 and 2007.** Poster. 5<sup>th</sup> SETAC World Congress, Sydney, Australia, 3.-7.8.2008
- Wöllensteiner, J., Peter, C., Bauersfeld, M.-L., Bruckert, J., Steinhanses, J., Bücking, M.: **Low Cost Gaschromatographie mittels Sensorarray für Lebensmittelschnelltests.** Presentation. 14. GMA/ITG-Fachtagung „Sensoren und Messsysteme“, Forum am Schlosspark, Ludwigsburg, 11.-12.3.2008

# Impressum

## *Editorial Notes*

### **Redaktion/Editors**

Prof. Dr. Rainer Fischer  
Dr. Christoph Schäfers

### **Kordination und Gestaltung/ *Coordination and Layout***

Brigitte Peine, Dr. Udo Hommen

### **Satz/DTP**

Dörr + Schiller GmbH, Stuttgart

### **Druck/Production**

Fraunhofer IRB Mediendienstleistungen, Stuttgart

### **Ansprechpartner/Contact**

#### **Molecular Biology**

**Prof. Dr. Rainer Fischer**  
Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie  
Forckenbeckstr. 6  
52074 Aachen, Germany  
Tel: +49 241 6085-11010  
Fax: +49 241 6085-10000  
rainer.fischer@ime.fraunhofer.de

#### **Applied Ecology**

**Dr. Christoph Schäfers**  
Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie  
Auf dem Aberg 1  
57392 Schmallenberg, Germany  
Tel: +49 2972 302-270  
Fax: +49 2972 302 319  
christoph.schaefers@ime.fraunhofer.de

#### **Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology CMB**

**Dr. Vidadi M. Yusibov**  
9 Innovation Way, Suite 200  
Newark, DE 19711, USA  
Tel: +1 302 369 3766  
vyusibov@fraunhofer-cmb.org

### **Herausgeber/Published by**

Fraunhofer-Institut für  
Molekularbiologie und  
Angewandte Oekologie IME

Alle Rechte vorbehalten.  
Nachdruck nur mit Genehmigung des  
Fraunhofer IME.

**Fraunhofer Institute for Molecular  
Biology and Applied Ecology IME**

*All rights reserved.  
Reproduction only with permission  
from Fraunhofer IME.*

### **Titelfotos**

Links: Gewächshäuser Fraunhofer IME,  
Standort Aachen  
Rechts: Lysimeter mit verschiedenen  
Nutzpflanzen, Gewächshaus IME  
Schmallenberg

### **Photos Coverpage**

*Left: Green houses Fraunhofer IME  
Aachen*

*Right: Lysimeters with different crop  
cultures in the green house, IME  
Schmallenberg*