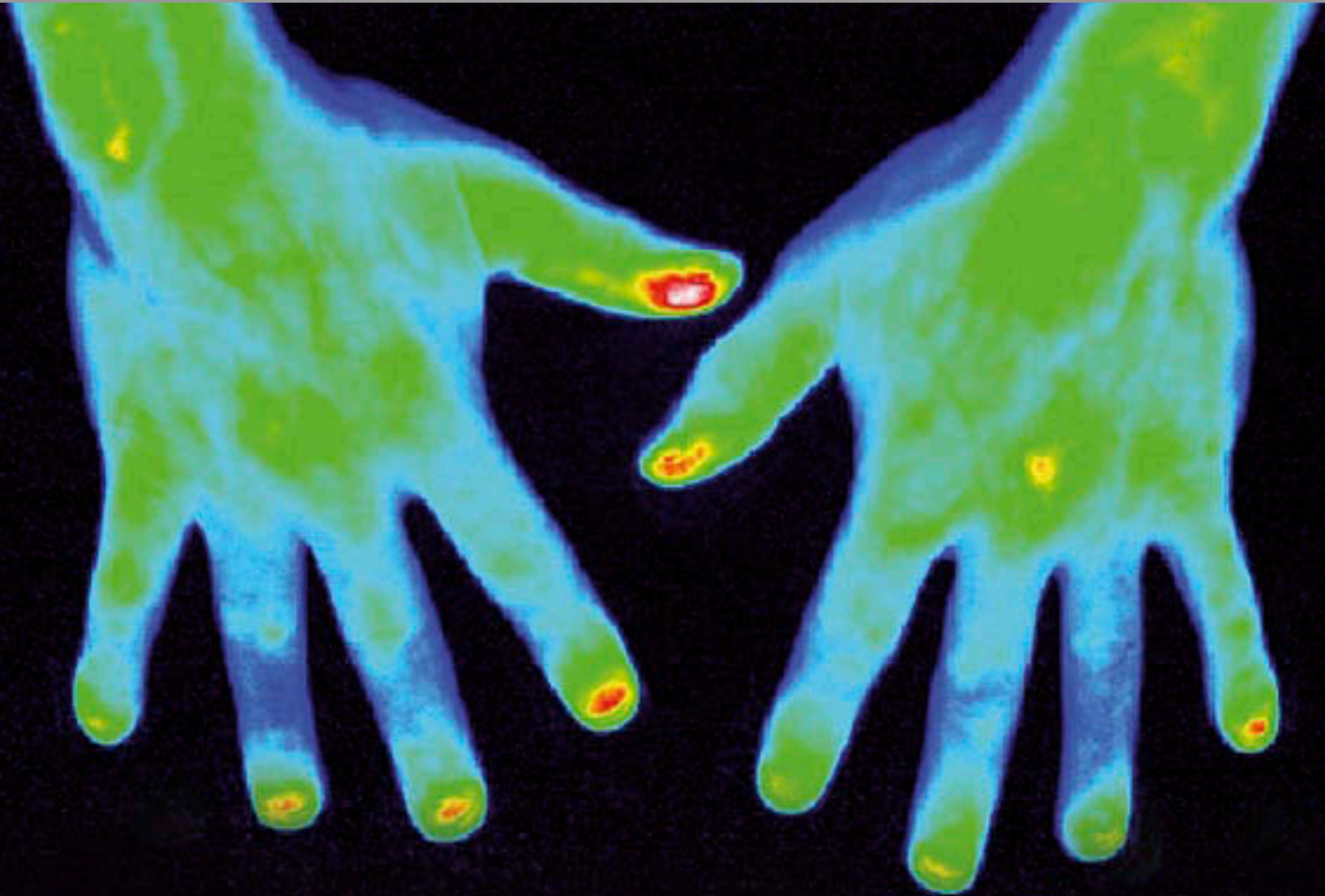




Fraunhofer

IME

FRAUNHOFER-INSTITUT FÜR MOLEKULARBIOLOGIE UND ANGEWANDTE OEKOLOGIE IME



**JAHRESBERICHT
ANNUAL REPORT
2014/2015**

FRAUNHOFER IME

**JAHRESBERICHT
ANNUAL REPORT
2014/2015**

WILLKOMMEN

WELCOME

Als Life Science-Institut für angewandte Forschung bieten wir unseren Partnern alle Stationen entlang der Wertschöpfungskette an – in der Roten, Weißen, Gelben, Blauen und Grünen Biotechnologie sowie in der angewandten Oekologie. Dabei arbeiten wir interdisziplinär, eng verzahnt mit der Grundlagenforschung und international vernetzt. Auch in 2014 haben wir mit hoher Dynamik daran gearbeitet, unser Spektrum in Forschung und Entwicklung zielgerichtet zu erweitern.

Der Betriebshaushalt stieg gegenüber 2013 um rund 4,9 Mio. € auf insgesamt 29,1 Mio. €. Das entspricht einem Wachstum des operativen Geschäfts von 20,4 %. Der Gesamthaushalt erhöhte sich bei einer Steigerung von 25,4 % auf 35,7 Mio. €. Dabei erreichte die Finanzierung aus selbst erwirtschafteten Mitteln den exzellenten Wert von 86,1 %. Der Wirtschaftsanteil (Rho Wi) von 45 % bestätigt die sehr gute Geschäftslage.

Durch die Integration des Fraunhofer IME-ScreeningPort in Hamburg konnten wir den Bereich der pharmazeutischen Wirkstoffforschung erweitern. Unter der Leitung von Prof. Dr. Carsten Claussen und Dr. Phil Gribbon ergänzen wir jetzt mit kleinen Molekülen, Assay-Entwicklung und HT Drug Discovery unsere Kompetenzen im Bereich der Biologika.

Die Bewilligung eines LOEWE-Zentrums für Translationale Medizin und Pharmakologie mit einem Zuwendungsbescheid in Höhe von 20 Mio. € bis 2017 ist ein riesiger Erfolg für unsere Projektgruppe in Frankfurt, geleitet von Prof. Dr. Gerd Geisslinger. Hier steht die Arbeit im Zeichen des effektiven Transfers innovativer Forschungsideen in die medizinische Praxis. Für die großzügige Förderung gilt unser Dank dem Hessischen Ministerium für Wissenschaft und Kultur und allen Beteiligten.

An die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Dirk Prüfer in Münster geht eine doppelte Gratulation: Gemeinsam mit dem Reifenproduzenten Continental starteten das Fraunhofer IME und das Institut für Biologie und Biotechnologie der Pflanzen der Universität Münster ein Projekt zur Herstellung von Autoreifen-Prototypen auf Basis von Löwenzahnkautschuk – und erhielten dafür den renommierten GreenTec Award. Die Nachwuchswissenschaftlerin Dr. Lena Grundmann wurde mit dem Hugo-Geiger-Preis für ihre hervorragende Promotionsarbeit ausgezeichnet, deren Resultate eine enorme Biomasse-Steigerung in Tabakpflanzen ermöglichen. Im Bereich der Antiinfektiva konnten wir 2014 eine viel versprechende Zusammenarbeit mit einem der weltweit führenden

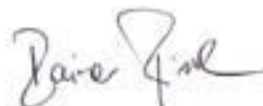
Gesundheitsunternehmen initiieren: Sanofi und das Fraunhofer IME gründeten ein Zentrum für Naturstoffforschung, um gemeinsam die Entwicklung neuer Antibiotika gegen Infektionskrankheiten voranzutreiben. Wissenschaftlicher Leiter vonseiten des IME ist Prof. Dr. Andreas Vilcinskas.

In Aachen geht der Bau der Halle für die automatisierte Impfstoffherstellung in Pflanzen nach dem Prinzip des „vertical biological farming“ voran. Die Pilotanlage wird neue Maßstäbe in der Produktion von Biopharmazeutika setzen. Dr. Johannes Buyel erhielt eine Attract-Nachwuchsgruppenförderung.

Durch einen weiteren Zuwachs der Wirtschaftserträge überschritt der Betriebshaushalt der Angewandten Oekologie 2014 erstmals die Marke von 10 Mio. €. Ein Schwerpunkt der Forschungsaktivitäten lag auf der Prüfung von Pharmazeutika: Für Tierarzneimittel wurde eine Methode zum Abbau in Gülle sowie eine Pflanzentestung mit Gülleapplikation entwickelt. Mit Humanarzneimitteln wurden vier Fish Full Life Cycle-Tests durchgeführt. Im Bereich der Risikoabschätzung von Pflanzenschutzmitteln war das IME an der Entwicklung eines neuen Verfahrens zur Abschätzung von Pestizidkonzentrationen in Oberflächengewässern in Deutschland beteiligt. Das große Interesse der Industrie an der Entwicklung und Implementierung von Testsystemen zum Tiermetabolismus und Tierversuchersatzmethoden führte Anfang 2015 zur Einrichtung der Abteilung „Bioakkumulation & Tiermetabolismus“ unter der Leitung von Prof. Dr. Christian Schlechtriem. Die bereits bestehende Vernetzung mit westfälischen Hochschulen wurde in 2014/15 durch die Lehrtätigkeit von Dr. Mark Bücking und Dr. Matthias Kotthoff im Studiengang Lebensmittelchemie an der Bergischen Universität Wuppertal erweitert.

Unseren Geschäfts- und Kooperationspartnern danken wir für die vertrauensvolle Zusammenarbeit und unseren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern für ihren unermüdlichen Einsatz. Alle neuen IME-Kolleginnen und -Kollegen heißen wir ganz herzlich willkommen.

Aachen und Schmallenberg, März 2014



Prof. Dr. Rainer Fischer



Prof. Dr. Christoph Schäfers



The Fraunhofer IME is an applied life sciences research institute covering the entire value chain for our partners in the fields of red, white, yellow, blue and green biotechnology, as well as applied ecology. Our interdisciplinary approach is closely linked with basic research and benefits from a large international network. In 2014, we continued to expand and broaden our horizons and business activities.

Our operational budget increased by 20.4 % in 2014, reaching a total of 29.1 million euro. The overall budget increased by 25.4 % to 35.7 million euro, 86.1 % of which was third-party funding. Our industrial revenue remained at 45 % of our operational budget.

The integration of the Fraunhofer IME-ScreeningPort in Hamburg allowed us to extend our competences in drug discovery and development. Under the direction of Prof. Dr. Carsten Claussen and Dr. Phil Gribbon, we can now complement our established competences in biopharmaceuticals with small-molecule drugs, assay development and high-throughput drug discovery.

The launch of a LOEWE center for translational medicine and pharmacology, with 20 million euro in funding for the next three years, represented a huge success for our Project Group in Frankfurt, led by Prof. Dr. Gerd Geisslinger. The activities of this group focus on the effective transfer of innovative research and product candidates into medical practice. We are indebted to the Hessisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur for this generous funding and to everybody involved.

Our Project Group in Münster, led by Prof. Dr. Dirk Prüfer, had two reasons to celebrate in 2014. Together with the tire manufacturer Continental and the Münster University Institute of Plant Biology and Biotechnology, we launched a project aiming to produce prototype tires from dandelion rubber. The group received the prestigious GreenTec Award for this pioneering work. Dr. Lena Grundmann was honored with the Hugo-Geiger prize for her excellent doctoral thesis on the use of flowering regulators to increase the biomass of tobacco plants.

We also launched a promising collaboration with the leading pharmaceutical company Sanofi to establish a Center for Natural Product Research. Together, we will accelerate the discovery and development of new antibiotics by combining Sanofi's large microbial strain collection with insect-derived compounds provided by Prof. Dr. Andreas Vilcinskas, the IME project leader

representing our Bioresources Project Group in Giessen.

In Aachen, we made further progress in the construction of the automated vertical farm unit for plant-derived vaccines. This pilot system will set new standards for the future production of biopharmaceuticals. Dr. Johannes Buyel received funding for a young investigator group (Fraunhofer Attract).

The operational budget of the Applied Ecology Division exceeded 10 million euro for the first time in 2014, reflecting a further increase in industry revenue. Among our research activities focusing on veterinary medical products, we developed a method to measure the degradation of drugs in manure, and a plant-based test to measure the uptake of veterinary drugs from manure after application. Four full life cycle tests in fish were carried out with human medical products. In the context of risk assessments for plant protection products, we were involved in the development of a new procedure to predict pesticide concentrations in surface waters in Germany.

Industrial interest in the development and implementation of test systems focusing on animal metabolism (and alternative testing methods that reduce animal testing) led to the establishment of the Bioaccumulation and Animal Metabolism department in early 2015, led by Prof. Dr. Christian Schlechtriem. Existing networks with Westfalian Universities were extended with the addition of lectureships in the degree program Food Chemistry at the Bergische Universität Wuppertal provided by Dr. Mark Bücking and Dr. Matthias Kotthoff.

We would like to thank our business and cooperation partners for our continuing fruitful collaborations in 2014 and all of our employees for their tireless efforts and contributions. Last but not least, we cordially welcome all new IME employees.

Aachen and Schmallenberg, March 2014

Prof. Dr. Rainer Fischer

Prof. Dr. Christoph Schäfers

INHALT

■ Vorwort	2
DAS INSTITUT IM PROFIL	
■ Geschäftsfelder	6
■ Organisation	16
■ Kuratorium	18
FORSCHUNGS- UND DIENSTLEISTUNGSANGEBOT	
	20
DAS INSTITUT IN ZAHLEN	
	38
FORSCHUNGSARBEITEN UND ANWENDUNGEN	
	40
Molekularbiologie	
■ TheraSECOURS – Neue Immuntherapeutika zur Behandlung von Krebserkrankungen	42
■ „MultiNaBel“ – Automatisierte Leukämiediagnostik	44
■ Züchtung optimierter Spezialstärken in der Kartoffel	46
■ NGS-basierte Zygotitätsbestimmung bei transgenem Mais	48
■ Hochdurchsatz-Screening von Cellulasen mittels mikrofluidischer Systeme	50
■ Filterhilfsstoffe senken die Kosten in der pflanzenbasierten Wirkstoffproduktion	52
■ Transiente Produktion rekombinanter Proteine in gepackten Pflanzenzellen	54
■ Das ERA-NET Biodiversa fördert Forschungen zum invasiven Asiatischen Marienkäfer	56
■ Das Fraunhofer-Max-Planck-Kooperationsprogramm fördert AIM-Biotech-Projekt	58
■ Metabolic Control Analysis des MEP-Biosynthesewegs	60
■ Metabolic Engineering von Clostridien mittels genomischer Integration	62
■ Das Malariaprojekt der Fraunhofer-Zukunftsstiftung	64
■ Kollagen Typ II-spezifische Autoantikörper als Marker der rheumatoiden Arthritis	66
■ Entwicklung einer neuen Arzneimitteltherapie zur Behandlung der Sepsis	68
■ Datenbionische Arzneimittelforschung	70
■ Vom virtuellen Screen zur aufgeklärten Kristallstruktur	72
■ Neu ² : Innovatives Kompetenzkonsortium für die Multiple Sklerose-Wirkstoffentwicklung	74
■ Verbindungen aus marinen Pilzen als Krebshemmstoffe	76
■ Das FCR-Center für Systembiotechnologie (CSB): Zwei ausgewählte Projekte	78
■ Entwicklung und Implementierung eines in Pflanzen produzierten Gelbfieber-Impfstoffs	80

Angewandte Oekologie

■ Vergleich und Weiterentwicklung von Wasser/Sediment-Labortestsystemen	82
■ Inter-Laborvergleich von 10- bis 42-Tage-Tests mit <i>Hyalella azteca</i>	84
■ Stoff- und matrixbezogenes Umweltmonitoring von Bioziden	86
■ GERDA – geobasierte Risikobewertung für Runoff-, Erosions- und Drainageeinträge	88
■ Die minimal detektierbare Differenz und die Aussagekraft von Mesokosmenstudien	90
■ Mechanistische Effektmolelle für die Risikobewertung von Pflanzenschutzmitteln	92
■ Molekularbiologisches Testsystem zur Online-Diagnostik spontan vergorener Weine	94
■ Testsystem zur Risikoabschätzung von Schadstoffen im Kläranlagenauslauf	96
■ Strategische Entwicklungen bei Nanomaterialien und Tiermetabolismus	98

SONDERBEITRÄGE

■ Strategieprozess Fraunhofer IME 2020	100
■ LOEWE-Zentrum Translationale Medizin und Pharmakologie	106
■ Sanofi-Fraunhofer-Exzellenzzentrum für Naturstoffe	110
■ Kompetenzerweiterung mit dem IME-ScreeningPort	114

NAMEN, DATEN, EREIGNISSE

■ Konferenz „Current findings in plant pathology“	120
■ Highlights des Fraunhofer Chile Research-Centers for Systems Biotechnology (FCR-CSB)	122
■ Sichere Lebensmittel: Fraunhofer und das Bundesinstitut für Risikobewertung intensivieren Kooperation	124
■ Deutsche Biotechnologietage 2014	126
■ Jugend forscht Regionalwettbewerb HH Volkspark 2014	127
■ Hugo-Geiger-Preis für die Nachwuchswissenschaftlerin Lena Grundmann	128
■ Erstes „All IME Summer Meeting“	129

NETZWERKE UND KOOPERATIONEN	130
VERÖFFENTLICHUNGEN	148

■ Impressum	164
-------------------	-----

CONTENTS

■ Preface	3
-----------------	---

FRAUNHOFER IME PROFILE

■ Business areas	7
■ Organization	17
■ Advisory Board	19

RESEARCH, DEVELOPMENT AND SERVICES	21
--	----

INSTITUTE DATA	39
----------------------	----

RESEARCH ACTIVITIES AND APPLICATIONS	41
--	----

Molecular Biology

■ TheraSECURE – Novel immunotherapeutics for targeted cancer therapy	43
■ “MultiNaBel” – Automated diagnosis of leukemia	45
■ Breeding potato for optimized specialty starches	47
■ NGS-based zygosity detection in transgenic maize	49
■ High-throughput screening system for cellulases based on microfluidic devices	51
■ Filter aids reduce production costs for plant-derived biopharmaceuticals	53
■ Transient expression of recombinant proteins in packed plant cells	55
■ ERA-NET Biodiversa EXOTIC project on the invasive harlequin ladybird	57
■ AIM-Biotech supported by the Fraunhofer-Max Planck Cooperation program	59
■ Metabolic control analysis of the MEP pathway	61
■ Metabolic engineering of <i>Clostridium</i> spp. by genomic integration	63
■ The Fraunhofer Future Foundation malaria project	65
■ Autoantibodies to type II collagen as biomarkers of rheumatoid arthritis	67
■ Development of a new drug for the treatment of sepsis	69
■ Databionic drug research	71
■ Structure-based drug design	73
■ Neu ² : competence consortium for multiple sclerosis drug development	75
■ Natural compounds from marine fungi for the treatment of cancer	77
■ FCR Center for Systems Biotechnology (CSB): Two selected projects	79
■ Development and implementation of a plant-derived vaccine against yellow fever	81

Applied Ecology

■ Comparison and improvement of laboratory water/sediment test systems	83
■ Inter-laboratory comparison of <i>Hyalella azteca</i> exposure tests lasting 10-42 days	85
■ Substance- and matrix-related environmental monitoring of biocides	87
■ GERDA – geobased runoff, erosion and drainage risk assessment	89
■ The minimum detectable difference and reliability of mesocosm studies	91
■ Mechanistic effect models for the ecological risk assessment of pesticides	93
■ Molecular biology test for the online analysis of spontaneously-fermented wines	95
■ Coupling two test systems to determine the effect of wastewater-borne contaminants	97
■ Test strategies for nanomaterials in the environment and metabolism in animals	99

FEATURE ARTICLES

■ Strategy process Fraunhofer IME 2020	101
■ LOEWE Center for Translational Medicine and Pharmacology	107
■ Sanofi-Fraunhofer Natural Products Center of Excellence	111
■ IME-ScreeningPort adds competences in small molecule drug discovery	115

NAMES, DATES, EVENTS

■ Conference: Current findings in plant pathology	121
■ Highlights from the Fraunhofer Chile Research Center for Systems Biotechnology (FCR-CSB)	123
■ Safe Food: Fraunhofer Food Chain Management Alliance to become a new BFR research partner	125
■ German Biotechnology Days, 2014	126
■ Youth in Science regional competition, Hamburg Volkspark 2014	127
■ Hugo Geiger Award for young researcher Lena Grundmann	128
■ First “All IME Summer Meeting”	129

NETWORKS AND COOPERATIONS	130
---------------------------------	-----

PUBLICATIONS	148
--------------------	-----

■ Editorial notes	164
-------------------------	-----

DAS INSTITUT IM PROFIL

FRAUNHOFER IME PROFILE

AUFGABEN UND GESCHÄFTSFELDER

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

MOLEKULARBIOLOGIE

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

Funktionelle und Angewandte Genomik

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

Pharmazeutische Produktentwicklung

Seit der Erstbeschreibung der Antikörpertechnologie sind zirka 35 Jahre vergangen. Heute nehmen Antikörper eine Schlüsselstellung in der stetig wachsenden biotechnologisch ausgerichteten Industrie ein. Nahezu 50 pharmazeutische Antikörper wurden inzwischen weltweit zugelassen bzw. werden derzeit geprüft; einige haben einen Blockbuster-Status erreicht, mit Erträgen, die die Milliardengrenze überschritten haben. Basierend auf soliden Erfahrungen zur Expression schwieriger Fusionsproteine in Bakterien und Säugerzellen sind die Hauptschwerpunkte des Geschäftsfelds neben der Generierung neuer Antikörper sowohl die Entwicklung neuer antikörperbasierter Pharmazeutika für den klinischen Einsatz am Menschen als auch die Optimierung wirtschaftlich etablierter bzw. pharmazeutisch relevanter Diagnostika und Therapeutika. Antigen-spezifische und potenziell neue Wirksubstanzen werden aus immunisierten Tieren vor allem über die Hybridomtechnologie isoliert. Zur Produktoptimierung werden rekombinante Methoden eingesetzt, die ein rationales Proteindesign über molekulare Evolution ermöglichen. Die biologische Effizienz der Moleküle wird in *in vitro*- und *in vivo*-Testsystemen inkl. molekularer Bildgebung dokumentiert. Nach Abschluss dieser Versuche werden die rekombinanten Proteine z. B. für den Einsatz in Proteinchips optimiert, in diagnostische Kits zur Detektion humaner bzw. tierischer Krankheitsmarker integriert oder als diagnostisch oder therapeutisch applizierbare Produkte, insbesondere für klinische Studien, weiterentwickelt.

Pflanzenbiotechnologie

Mit Hilfe der Biotechnologie können Pflanzen so modifiziert werden, dass sie verbesserte agronomische Eigenschaften aufweisen, wie z. B. Resistenz gegen Pflanzenpathogene oder Toleranz gegen abiotische Stressfaktoren. Biosynthesewege können auf gentechnischem Wege moduliert werden, um definierte Sekundärmetabolite anzureichern oder deren Konzentration zu reduzieren. Dies dient etwa der Produktion pflanzlicher Metabolite oder der Steigerung des Nährwerts

MOLECULAR BIOLOGY

Pharmaceutical Biotechnology	Industrial Biotechnology	Plant Biotechnology	Insect Biotechnology and Bioresources	Translational Medicine and Pharmacology	ScreeningPort
Quality Assurance	Trace Analysis	¹⁴ C Studies	Ecotoxicological Studies	Statistics and Modeling	Cryobanking

APPLIED ECOLOGY

OPERATIONAL AND SCIENTIFIC APPROACH, BUSINESS AREAS

The activities of the Fraunhofer IME cover two main areas: Molecular Biology and Applied Ecology. This interdisciplinary organization allows us to integrate our expertise in relevant scientific disciplines covering both areas, in cooperation with external institutions and partners, providing a basis for the successful completion of complex projects.

MOLECULAR BIOLOGY DIVISION

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

Functional and Applied Genomics

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

Pharmaceutical Product Development

Nearly 35 years have passed since the creation of the first monoclonal antibodies (mAbs). Today, nearly 50 mAbs are approved or under review, representing the front line of the burgeoning biopharmaceuticals industry. Some mAbs have achieved blockbuster status with sales exceeding \$US 1 billion per year. The Pharmaceutical Product Development business area provides expertise in the production of challenging recombinant fusion proteins using bacteria and mammalian cells. We focus on the development of new antibody-based diagnostic and therapeutic reagents for human applications and the optimization of commercially-established and pharmaceutically-relevant diagnostic and therapeutic products. New antigen-specific reagents can be isolated from immunized animals using hybridoma technology, but combinatorial approaches involving molecular evolution can then be used to optimize these reagents either randomly or by rational protein design. The biological efficacy of these reagents can be established using different *in vitro* and *in vivo* test systems, including molecular imaging. The recombinant proteins can also be optimized for use in protein chips, or integrated into diagnostic kits for the detection of human and animal disease markers. They may also be developed as diagnostic or therapeutic products (especially for clinical studies).

Plant Biotechnology

Biotechnology can be used to modify plants and improve their agronomic performance, e.g. by conferring pathogen resistance or stress tolerance. The same techniques can be used to modulate metabolic pathways so that defined secondary metabolites are either enriched or depleted in plant tissues. This allows the production of specific plant metabolites in large quantities, and can improve the nutritional value of foods. Plants and plant cell cultures can also be used as biofactories to produce pharmaceutical and industrial proteins in large amounts. This technique is known as molecular farming, and could be developed as an alternative production system for



von Pflanzen. Zudem können Pflanzen oder pflanzliche Zellkulturen auch als Biofabrik genutzt werden, um technische Enzyme oder pharmazeutisch wichtige Proteine in großen Mengen zu produzieren. Diese als Molekulares Farming bezeichnete Technik hat sich als alternatives Protein-Produktionssystem bewährt, was durch eine Vielzahl in Pflanzen produzierter Wirkstoffe wie Antikörper, Blutersatzstoffe, Impfstoffe und Enzyme belegt wird. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Erhöhung der Produktion und Stabilität rekombinanter Proteine in pflanzlichen Zellen durch neue molekularbiologische Ansätze, die Verbesserung der Kultivierungsbedingungen durch statistische Versuchsplanung und das High-Content Screening nach hochproduzierenden Linien. Eine wichtige Rolle spielt dabei auch die Aufklärung molekularer und zellulärer Mechanismen, die an der Proteinproduktion beteiligt sind, durch Transkriptom-, Proteom- und Metabolomanalysen. Ein weiteres Arbeitsgebiet des Geschäftsfeldes betrifft die Etablierung neuer Ansätze zur Steigerung und Nutzung von pflanzlicher Biomasse und die Bereitstellung von pflanzlichen Stammzellen für die kosmetische Industrie.

Industrielle Biotechnologie

Eine Vielzahl von Mikroorganismen und Pflanzen besitzt die Fähigkeit zur Synthese von komplexen, chemisch äußerst anspruchsvollen Naturstoffen. Die Natur entwickelte hierfür in den produzierenden Organismen oft aufwändige Biosynthesewege, nicht selten mit chemischen Reaktionen, die selbst im Vergleich zu modernen chemischen Synthesemethoden beispieldlos sind. Naturstoffe finden in vielen Bereichen eine breite Anwendung, z. B. als Geruchs- und Geschmacksstoffe oder als Pharmazeutika. Zumeist ist die Verfügbarkeit dieser Naturstoffe in der Natur sehr begrenzt und eine chemische Synthese aufgrund anspruchsvoller chemischer Strukturen schwierig und damit unökonomisch. Das Metabolic Engineering und die Biokatalyse (unter Verwendung isolierter Enzyme) bieten eine attraktive Lösung zur Behebung dieser Problematik. Das Geschäftsfeld Industrielle Biotechnologie beschäftigt sich mit der biotechnologischen Herstellung von Naturstoffen

und anderer chemischer Moleküle mittels Metabolic Engineering von ganzen Mikroorganismen oder unter Verwendung von isolierten Enzymen.

Integrierte Produktionsplattformen

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

Basierend auf unserer langjährigen Erfahrung mit den relevanten Expressionssystemen im Pilotmaßstab und mit einer Vielzahl unterschiedlichster Proteine steht das Geschäftsfeld Integrierte Produktionsplattformen (IPP) Industriekunden und Kooperationspartnern in diesem Aufgabenfeld planerisch und praktisch zur Seite. Wir betreiben die GMP-Anlage des IME, für die seit 2009 eine Herstellungserlaubnis gem. § 13 AMG für biopharmazeutische Wirkstoffe für klinische Prüfungen (Phase I) vorliegt. Nach erfolgreich verlaufener Reinspektion im April 2012 wurde diese Herstellungserlaubnis auf Wirkstoffe für klinische Prüfungen der Phase II sowie auf Prüfaktivitäten (chemisch/physikalisch, biologisch sowie mikrobiologisch für nicht-sterile Produkte) erweitert.

Insektenbiotechnologie

Die Fraunhofer-Projektgruppe Bioressourcen ist am Technologie- und Innovationszentrum Gießen (TIG) untergebracht und erweitert das Portfolio des IME, indem sie sich als erste operative Einheit in Deutschland der Insektenbiotechnologie widmet. Diese junge und weltweit prosperierende Disziplin mit hohem Wertschöpfungspotenzial fokussiert auf die Erschließung von Insekten als biologische Ressource für neue Leitstrukturen und auf die Entwicklung von innovativen Strategien für



antibodies, blood substitutes, vaccines and enzymes. We also focus on the establishment of new strategies to increase the production and stability of recombinant proteins in plant cells through novel molecular biology approaches, improved cultivation conditions based on statistical experimental designs, and the high-content screening of plant lines. In this context, we aim to determine the molecular and cellular mechanisms affecting protein production using transcriptomics, proteomics and metabolomics. Finally, the business area focuses on the establishment of novel techniques to enhance plant growth, allowing the exploitation of plant biomass and the development of plant stem cell lines for the cosmetics industry.

Industrial Biotechnology

Many microbes and plants can synthesize complex natural products that are difficult to produce by chemical synthesis. In this context, nature has provided elaborate biochemical factories often involving reactions that cannot be replaced by modern chemical synthesis methods. Humans use these complex molecules in many ways, e.g. as spices, flavors, fragrances and pharmaceuticals. However, such molecules are produced naturally in tiny amounts, often among many similar molecules, making them expensive and difficult to isolate. These challenges can be addressed by metabolic engineering (using recombinant cells) and bio-organic synthesis (using isolated enzymes). The Industrial Biotechnology business area focuses on the production of natural products and other valuable molecules using metabolically-engineered microbes and isolated enzymes, helping to reduce the cost and increase the availability of useful and valuable compounds.

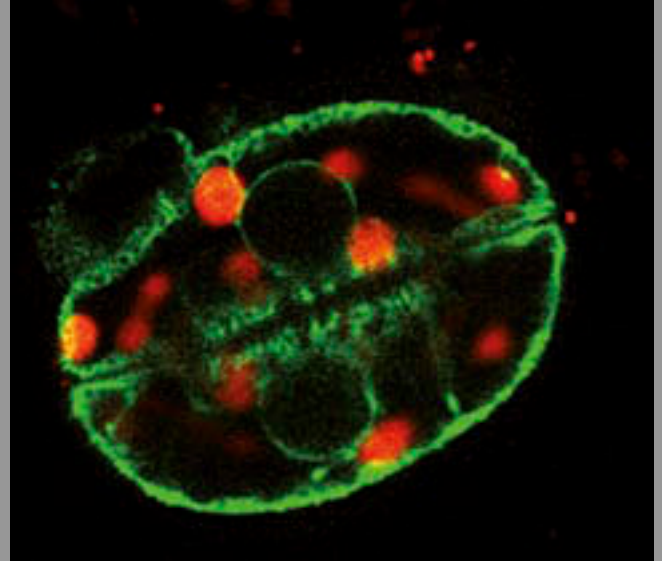
Integrated Production Platforms

The production of recombinant proteins for industrial, diagnostic or therapeutic applications can be accomplished using a wide range of expression platforms. Each platform has fundamentally different biological properties and differs in its suitability for certain proteins, processes, markets and regulatory

requirements. These expression systems must therefore be evaluated during early product development or at the proof-of-concept stage, in order to avoid delays and attrition later on. We have used different expression platforms at the pilot and feasibility-assessment scales to produce a wide range of proteins, and we can therefore provide expertise based on extensive hands-on experience. We can provide industrial and academic partners with expert assistance from the early stages of product development through to the final stages of process engineering. The Integrated Production Platforms business area operates a multi-purpose GMP facility featuring two independent production suites, each with a working volume of up to 350 L. In 2009, a manufacturing license was granted by the competent authorities in Germany for the production of active pharmaceutical ingredients for phase I clinical trials. After a successful re-inspection of the facility in April 2012, the manufacturing authorization was extended to include active pharmaceutical ingredients for phase II clinical trials and contract quality control services (chemical/physical, biological and microbiological control for non-sterile products).

Bioresources and Insect Biotechnology

The Fraunhofer Bioresources and Insect Biotechnology project group is located at the Technology and Innovation Center in Giessen (TIG). This is the first group in Germany dedicated to insect biotechnology, therefore enlarging the IME portfolio of cutting-edge technologies. As an emerging and globally prospering research field with enormous value-creation potential, insect biotechnology uses insects as a source of new lead structures for the development of innovative applications in medicine, agriculture and industrial biotechnology. There are more than 1 million known insect species, making them the most diverse and evolutionarily successful group of organisms in the world. State-of-the-art analytical tools covering genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics and bioinformatics are used to identify new antimicrobial peptides, low-molecular-weight compounds and enzymes, thus making the impressive molecular diversity of insects accessible to the red,



ihre Anwendung in der Medizin, im Pflanzenschutz oder in der industriellen Biotechnologie. Insekten repräsentieren mit über einer Million bekannter Arten im Hinblick auf die Biodiversität die erfolgreichste Organismengruppe, welche die Evolution hervorgebracht hat. Um ihre ebenso beeindruckende biologische Vielfalt auf molekularer Ebene für die Rote, die Grüne und die Weiße Biotechnologie nutzbar machen zu können, werden neue Leitstrukturen wie antimikrobiell wirksame Peptide oder Enzyme mit proteomischen, transkriptomischen und bioinformatischen Methoden in Insekten identifiziert und anschließend in rekombinanter oder synthetischer Form dargestellt. Weiterhin widmet sich die Fraunhofer-Projektgruppe der Entwicklung von geeigneten Insektenarten (z. B. der Rotbraune Reismehlkäfer *Tribolium castaneum*) als Modell- bzw. Indikatororganismen für die Evaluierung des Risikopotenzials von Chemikalien (REACH), für ökotoxikologische Studien oder die Überwachung von Lebens- und Futtermitteln.

Translationale Medizin und Pharmakologie

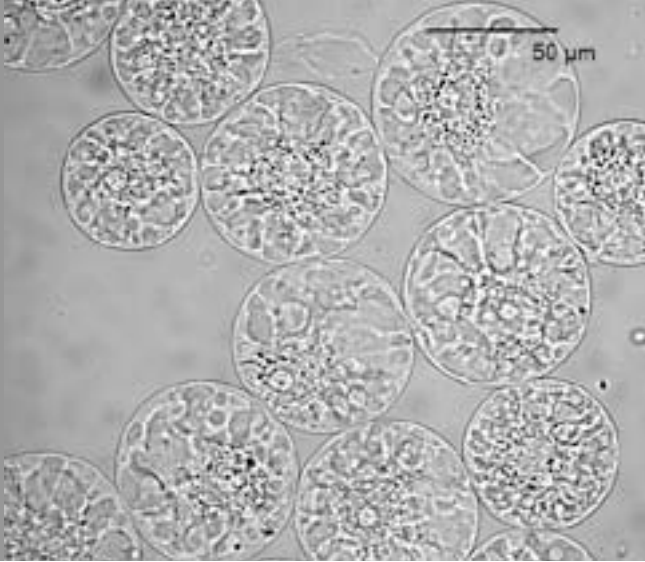
Die Projektgruppe Translationale Medizin und Pharmakologie arbeitet auf den Gebieten Wirkstoffforschung, präklinische und klinische Modellentwicklung und klinische Forschung. Das übergeordnete Ziel ist die Entwicklung prädiktiver pharmakologischer Modelle, um frühestmögliche Aussagen über die Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneistoffen treffen zu können, um Fehlentwicklungen und Nebenwirkungen schon vor Beginn kostenintensiver klinischer Phasen zu erkennen und hohe Ausfallraten zu vermeiden. Auf der Basis pathophysiologisch relevanter Signalnetzwerke wird nach innovativen neuen Therapieansätzen geforscht (Systemmedizin). Die Indikationsschwerpunkte der Projektgruppe orientieren sich an der historisch gewachsenen Expertise der Goethe-Universität auf den Therapiefeldern Entzündung, Schmerz, Autoimmunerkrankheiten und neurodegenerative Krankheiten. Mit der Projektgruppe Translationale Medizin und Pharmakologie verfügt das IME über ein komplettes Technologieportfolio für Arzneimittelentwicklungen entlang der Wertschöpfungskette.

ScreeningPort

Der ScreeningPort ist im Bereich der pharmazeutischen Wirkstoffforschung tätig und hat sich hierfür an seinem Standort in Hamburg als eine der international führenden Einrichtungen an der Schnittstelle zwischen Grundlagenforschung und industrieller Umsetzung positioniert. Aufgrund der weitreichenden Erfahrung in der Arbeitsweise der pharmazeutischen Industrie, seiner exzellenten Infrastruktur und seiner innovativen Technologien können für eine Vielzahl von „Target“-Klassen und Indikationsgebieten „small molecule screens“ angeboten werden. Dabei liegt die Expertise des ScreeningPort in der Entwicklung biologischer Assaysysteme, der hochautomatisierten Wirkstoffsuche (High-Throughput Screening, High-Content Screening und virtuellem Screening), der Identifizierung von Biomarkern für die Diagnose von Krankheiten und die Begleitung präklinischer sowie klinischer Studien und in der pharmakologischen Bioinformatik.

Auftragsarbeiten

Die Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten innerhalb der Geschäftsfelder des IME erfordern bestimmte Plattforttechnologien, die aufgrund der apparativen Ausstattung und der notwendigen Betreuung durch erfahrenes Personal als Servicebereich von einzelnen Geschäftsfeldern entkoppelt organisiert werden. Dieser Servicebereich steht sowohl den Arbeitsgruppen des IME als auch externen Auftraggebern zur Verfügung. Zu ihm gehören gehören Sequenzierung, Chiptechnologien, Proteomics, Metabolomics, Produktion rekombinanter Proteine, Reinigung und Strukturaufklärung von Proteinen, Antikörperherstellung, Proteinanalytik und Hochdurchsatz-Imagingverfahren.



green and white biotechnology fields. Furthermore, the group also focuses on development of new model or indicator organisms, such as the red flour beetle *Tribolium castaneum* which can be used for the assessment of chemicals in line with the European Community REACH regulations, ecotoxicological studies or the analysis of food and animal feed.

Translational Medicine and Pharmacology

The Translational Medicine and Pharmacology group focuses on drug research, the development of predictive preclinical and clinical models of disease, and clinical research. The synergy generated by housing predictive preclinical and clinical models under one roof makes it easier to take early go/no-go project decisions. We have developed validated disease models covering the fields of cardiovascular, neurodegenerative and chronic inflammatory gastrointestinal diseases, acute inflammation and pain (including neuropathic, oncological and post-operative pain), arthritic diseases and skin disorders. Our expertise in the field of pathophysiological signaling pathways allows us to carry out research on novel and innovative therapeutic approaches based on systems medicine. Drawing on cutting-edge research activities and intellectual property within Goethe University Frankfurt, we apply the latest technology and research concepts to our collaborative projects, with pre-competitive research focusing on the treatment of chronic inflammatory joint disease, pain, autoimmune-mediated and neurodegenerative disorders. The project group has developed a portfolio of technologies for drug research and development across the value chain.

ScreeningPort

ScreeningPort has a strong focus on early drug discovery and positioned itself as a world-leading contract research organization for small-molecule screening, at its location in Hamburg. Due to its wide ranging experience in pharmaceutical industry R&D, its state-of-the-art infrastructure and innovative technologies, established processes can be offered covering multiple target classes and therapeutic areas. ScreeningPort directs its efforts into the development of biological assay systems, high-throughput drug discovery (i.e. high-throughput screening, high-content screening and virtual screening), the identification of diagnostic biomarkers (including those used for companion diagnostics in preclinical/clinical studies) and pharmacological bioinformatics.

Contract Services

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



ANGEWANDTE OEKOLOGIE

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

Chemikalien- und Produktsicherheit

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

Verbleib und Wirkung von Agrochemikalien

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

Aufnahme und Metabolismus von Agrochemikalien

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



APPLIED ECOLOGY

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

Chemical and Product Safety

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

Fate and Effect of Agrochemicals

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

Uptake and Metabolism of Agrochemicals

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



Lebens- und Futtermittelsicherheit

Dieses Geschäftsfeld umfasst die Untersuchung und Bewertung von Lebens- und Futtermitteln sowie Bedarfsgegenständen im Kontext national und international vorgegebener gesetzlicher Normen. Einen weiteren Schwerpunkt stellt die Entwicklung innovativer Detektionsverfahren dar, die zur Analytik von Kontaminanten und Aromastoffen eingesetzt werden können. Die Entwicklung verbesserter oder neuer Nachweismethoden soll helfen, eine hohe Qualität und Sicherheit für den Verbraucher zu gewährleisten. Beispiele sind etwa der am Fraunhofer IME erarbeitete Ansatz zur Tierartendifferenzierung in Nahrungsmitteln und Bedarfsgegenständen oder die Entwicklung schneller Gassensoren zur Sicherung der Produktionsqualität von Lebensmitteln. Durch diese Expertise kann das IME mit seinen Partnern in der Fraunhofer-Allianz Food Chain Management FCM (siehe S. 136) umfassende Lösungen für alle Beteiligten der Lebensmittelkette anbieten.

Umweltmonitoring

Grundlage vieler umweltpolitischer Entscheidungen ist die Kenntnis des Vorkommens und der Verteilung von Stoffen in der Umwelt. Das Fraunhofer IME verfügt über jahrzehntelange Erfahrungen in der Erfassung von Zielsubstanzen in allen Umweltmatrizes. Moderne Geräte und Verfahren der Spurenanalytik erlauben uns die Bestimmung von Elementen und organischen Verbindungen im Spurenbereich. Wir sind für die Prüfmethode Atomspektrometrie (inkl. Element-Massenspektrometrie), Hochleistungsflüssigkeits- und Gaschromatographie (inkl. Kopplungen mit Massenspektrometern) sowie Probenvorbereitung akkreditiert.

Mit dem Betrieb der Umweltprobenbank des Bundes im Auftrag des Umweltbundesamtes ist das Institut zudem an einem zentralen Element der ökologischen Umweltbeobachtung in Deutschland beteiligt. Daneben werden auch Monitoringprogramme für Partner aus der Industrie erarbeitet und umgesetzt, beispielsweise zur Überprüfung des Erfolgs von freiwilligen Maßnahmen im Rahmen der Chemikaliennutzung.

Boden- und Gewässerschutz

Der Fokus dieses Geschäftsfeldes liegt auf der Bewertung der chemischen und biologischen Qualität von Boden und Gewässern. Den gesetzlichen Rahmen bildet zum einen das Bundesbodenschutzgesetz, zum anderen die Europäische Wasserrahmenrichtlinie. Wir entwickeln und nutzen Strategien zur Erfassung der aktuellen oder möglichen Gefährdung natürlicher Bodenfunktionen durch anthropogene Einträge. Dabei wird auch der Aspekt der (Bio-)Verfügbarkeit adressiert, etwa durch die analytische Erfassung bioverfügbarer Stofffraktionen. Zur Bewertung von Wasser- und Sedimentqualität werden unter anderem Biomarker und Bioassays eingesetzt und Methoden des ökologischen Monitorings weiterentwickelt. In unmittelbarem Zusammenhang mit der Umsetzung der Europäischen Wasserrahmenrichtlinie stehen Arbeiten zur Festsetzung von Qualitätsstandards für Wasser, Sediment und Biota.



Food and Feed Safety

This business area focuses on the examination and assessment of food, feed and commodities in the context of national and international legal standards as well as related expert opinions. One of our main activities is the development of innovative detection procedures for food and feed analysis. The objective is to improve or complement existing detection methods, thus ensuring high quality standards and safety levels for the consumer. Examples include a system we developed to distinguish animal species in food, and rapid gas sensors to ensure food production quality. This expertise provides an important contribution to food chain management. The IME, together with its partners in the Fraunhofer Food Chain Management Alliance FCM (see page 137) provides comprehensive solutions for all stakeholders in the food chain.

Environmental Monitoring

Many environmental policy decisions are based on knowledge concerning the occurrence and distribution of chemical substances in the environment. We have extensive experience in the detection of target compounds in all environmental matrices. Modern devices and procedures for trace analysis enable us to identify elements and organic compounds at the lowest detection levels. For quality assurance, we hold accreditations for sample preparation, atomic spectrometry (including elemental mass spectrometry) and high performance liquid and gas chromatography (coupled to mass spectrometry). The Fraunhofer IME also maintains the German Federal Environmental Specimen Bank on behalf of the Federal Environment Agency, and in this context we participate in a central component of the ecological environmental observation program in Germany. We also develop and implement monitoring programs for industry partners, e.g. to check the success of voluntary measures in the framework of chemical applications.

Soil and Water Protection

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

ORGANISATION



**Institutsleitung /
Senior Executive Director**
Prof. Dr. Rainer Fischer
Tel +49 241 6085-11020
rainer.fischer@ime.fraunhofer.de



Innere Dienste / Administration
Franz-Josef Albers
Tel +49 2972 302 - 207
franz-josef.albers@ime.fraunhofer.de

**Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology
Newark, Delaware, USA**



Prof. Dr. Vidadi M. Yusibov
Tel: +1 302 369 36 35
vyusibov@fraunhofer-cmb.org

**FCR – Center for Systems Biotechnology
Santiago de Chile, Chile**



Dr. Wolfgang Schuch
Tel: + 56 2378-1652
wolfgang.schuch@fraunhoferchile.cl

**Bereich Molekularbiologie / Molecular Biology Division
Head: Prof. Dr. Stefan Schillberg**

Standort / Location: Aachen



**Pflanzenbiotechnologie /
Plant Biotechnology**
Prof. Dr. Stefan Schillberg
Tel: +49 241 6085 - 11050
stefan.schillberg@ime.fraunhofer.de



**Pharmazeutische Produktentwicklung /
Pharmaceutical Product Development**
Prof. Dr. Rainer Fischer
Tel +49 241 6085-11020
rainer.fischer@ime.fraunhofer.de



**Industrielle Biotechnologie /
Industrial Biotechnology**
Dr. Stefan Jennewein
Tel: +49 241 6085 - 12120
stefan.jennewein@ime.fraunhofer.de



**Integrierte Produktionsplattformen /
Integrated Production Platforms**
Dr. Stephan Hellwig
Tel: +49 241 6085 - 13070
stephan.hellwig@ime.fraunhofer.de



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

ORGANIZATION

Standort / Location: Münster



Funktionelle & Angewandte Genomik / Functional and Applied Genomics

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

Standort / Location: Gießen



Insektenbiotechnologie & Bioressourcen / Insect Biotechnology and Bioresources

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

Standort / Location: Frankfurt



Translationale Medizin & Pharmakologie / Translational Medicine and Pharmacology

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

Standort / Location: Hamburg



ScreeningPort / ScreeningPort

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

Bereich Angewandte Oekologie / Applied Ecology Division Head: Prof. Dr. Christoph Schäfers

Standort / Location: Schmallenberg



Ökotoxikologie / Ecotoxicology

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



Bioakkumulation & Tiermetabolismus / Bioaccumulation and Animal Metabolism

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



Ökologische Chemie / Ecological Chemistry

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



Umwelt- und Lebensmittelanalytik / Environmental and Food Analysis

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



Umweltprobenbank & Elementanalytik / Environmental Specimen Bank and Elemental Analysis

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



Qualitätssicherung / Quality Assurance

Dr. Gerd Wasumus
Tel: +49 2972 302-236
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:

Dr. Harald Seulberger (Vorsitzender)

BASF SE, Limburgerhof

Dr. Carl Bulich

Bundesverband Deutscher Pflanzenzüchter e.V., Bonn

Dr. Terry Clark

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

Dr. Friedrich Dechet

Industrieverband Agrar (IVA), Frankfurt

Dr. Gerhard Görlitz

Bayer CropScience AG, Monheim

Prof. Dr. Heyo Kroemer

Georg-August-Universität Göttingen, Göttingen

Prof. Dr. Roland Kubiak

RLP AgroScience GmbH, Neustadt a. d. Weinstraße

Dr. Henk van Liempt

Bundesministerium für Bildung und Forschung, Berlin

Prof. Dr. Karl-Heinz Maurer

AB-Enzymes, Darmstadt

Dr. Hans-Gerd Nolting

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit,
Braunschweig

Dr. Dr. Christian Patermann

ehemals Direktor Generaldirektion Forschung der
Europäischen Kommission, Bonn

Dr. Thomas Reichelt

Bundesministerium der Verteidigung, Bonn

Prof. Dr. Joachim Schiemann

Julius Kühn-Institut, Bundesforschungsinstitut für
Kulturpflanzenforschung, Braunschweig

Prof. Dr.-Ing. Ernst Schmachtenberg

Rektor, RWTH Aachen University

Dr. Klaus Günter Steinhäuser

Umweltbundesamt, Dessau

Dr. Hans-Ulrich Wiese

ehemals Fraunhofer-Vorstand (ständiger Gast im Kuratorium)

Die jährliche Kuratoriumssitzung wurde am 10. April 2014
am Fraunhofer IME, Bereich Angewandte Oekologie in
Schmallenberg abgehalten. Der Vorstand der Fraunhofer-
Gesellschaft wurde durch Prof. Dr. Alexander Verl vertreten.

ADVISORY BOARD

In 2014, the following representatives from government, industry and academia were members of the Advisory Board:

Dr. Harald Seulberger (Chairman)

BASF SE, Limburgerhof

Dr. Carl Bulich

German Plant Breeders' Association, Bonn

Dr. Terry Clark

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

Dr. Friedrich Dechet

Industrial Association Agrar, Frankfurt

Dr. Gerhard Görlitz

Bayer CropScience AG, Monheim

Prof. Dr. Heyo Kroemer

Georg-August-Universität Göttingen, Göttingen

Prof. Dr. Roland Kubiak

RLP AgroScience GmbH, Neustadt a. d. Weinstraße

Dr. Henk van Liempt

Federal Ministry of Education and Research, Berlin

Prof. Dr. Karl-Heinz Maurer

AB-Enzymes, Darmstadt

Dr. Hans-Gerd Nolting

Federal Office of Consumer Protection and Food Safety,
Braunschweig

Dr. Dr. Christian Patermann

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

Dr. Thomas Reichelt

Federal Ministry of Defense, Bonn

Prof. Dr. Joachim Schiemann

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

Prof. Dr.-Ing. Ernst Schmachtenberg

Rector, RWTH Aachen University

Dr. Klaus Günter Steinhäuser

German Federal Environment Agency, Dessau

Dr. Hans-Ulrich Wiese

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

The annual meeting of the Advisory Board was held on April 10, 2014, at the Fraunhofer IME Applied Biology Division in Schmallenberg. The Executive Board of the Fraunhofer-Gesellschaft was represented by Prof. Dr. Alexander Verl.

FORSCHUNGS- UND DIENSTLEISTUNGSANGEBOT

RESEARCH, DEVELOPMENT AND SERVICES

Funktionelle & Angewandte Genomik

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

Ansprechpartner

Prof. Dr. Dirk Prüfer

Tel: +49 251 8322-302

dirk.pruefer@ime.fraunhofer.de

Pharmazeutische Produktentwicklung

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

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

Ansprechpartner

Prof. Dr. Rainer Fischer

Tel: +49 241 6085-11020

rainer.fischer@ime.fraunhofer.de

Pflanzenbiotechnologie

- Identifizierung, Klonierung und Verbesserung von Targetgenen
- Pflanzentransformation und Herstellung von Pflanzen mit verbesserten agronomischen Eigenschaften
- Metabolic Engineering zur Verbesserung pflanzlicher Stoffwechselwege
- Molecular Farming: Produktion technischer Proteine und rekombinanter Pharmazeutika in Pflanzen und Pflanzensuspensionszellen
- Zellfreie Biosynthese von Proteinen und Metaboliten
- Optimierung von Prozess- und Kultivierungsbedingungen durch statistische Versuchsplanung
- Entwicklung neuer Reinigungsstrategien
- Charakterisierung rekombinanter Proteine
- Produktion rekombinanter Proteine in alternativen Expressionssystemen (Bakterien, Hefen, tierische Zellkulturen)
- Proteomics
- High-Content Screening-Verfahren für pflanzliche und tierische Zellen
- Etablierung und Produktion von pflanzlichen Stammzellen

Ansprechpartner

Prof. Dr. Stefan Schillberg

Tel: +49 241 6085-11050

stefan.schillberg@ime.fraunhofer.de

MOLEKULARBIOLOGIE

MOLECULAR BIOLOGY

Functional and Applied Genomics

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

Contact

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

Pharmaceutical Product Development

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

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

Contact

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

Plant Biotechnology

- Identification, cloning and optimization of target genes
- Plant transformation and development of crops with improved stress tolerance and agronomic traits
- Metabolic engineering to improve metabolic pathways
- Molecular Farming: the production of recombinant pharmaceuticals and technical proteins in plants and plant cell suspension cultures
- Cell-free biosynthesis of proteins and metabolites
- Optimization of process and cultivation conditions through statistical experimental design
- Development of novel purification strategies
- Characterization of recombinant proteins
- Production of recombinant proteins in alternative expression systems (bacteria, yeast, animal cell cultures)
- Proteomics
- High-content screening of plant and animal cells
- Development and production of plant stem cell lines

Contact

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



Industrielle Biotechnologie

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

Ansprechpartner

Dr. Stefan Jennewein

Tel: +49 241 6085-12120

stefan.jennewein@ime.fraunhofer.de

Integrierte Produktionsplattformen

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

Ansprechpartner

Dr. Stephan Hellwig

Tel: +49 241 6085-13070

stephan.hellwig@ime.fraunhofer.de

Dr. Jürgen Drossard

Tel: +49 241 6085-13060

juergen.drossard@ime.fraunhofer.de

Bioressourcen & Insektenbiotechnologie

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

Ansprechpartner

Prof. Dr. Andreas Vilcinskas

Tel: +49 641 9939-500

andreas.vilcinskas@ime.fraunhofer.de

Molecular Biotechnology (Fraunhofer CMB, USA)

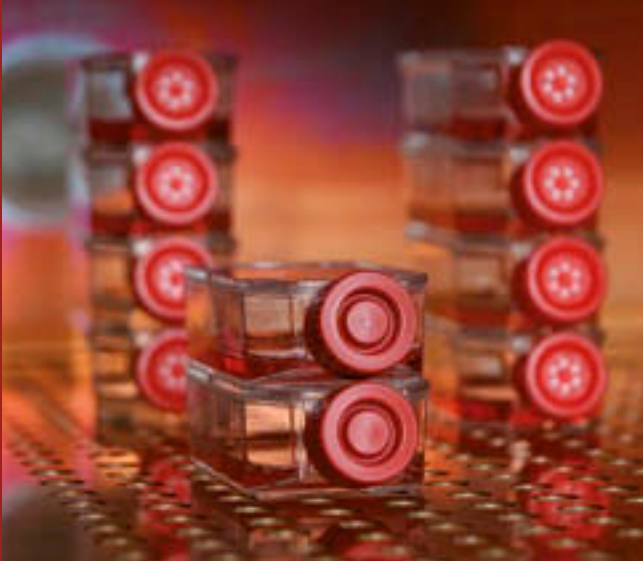
- Impfstoffentwicklung und Herstellung
- Transiente Genexpression
- Funktionale Genomik mithilfe von Virus-induziertem Gene Silencing
- Real-time PCR
- Gerichtete Evolution
- Entwicklung viraler Vektoren
- Entwicklung industrieller Biokatalysatoren

Ansprechpartner

Prof. Dr. Vidadi M. Yusibov

Tel: +1 302 369 37 66

vyusibov@fraunhofer-cmb.org



Industrial Biotechnology

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

Contact

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

Integrated Production Platforms

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

Contact

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

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

Bioresources and Insect Biotechnology

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

Contact

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

Molecular Biotechnology (Fraunhofer CMB, USA)

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

Contact

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



Translationale Medizin & Pharmakologie

- Medizinalchemie und Drug Design
- *In vitro*-Pharmakologie und Screening
- Tiermodelle für neuropathische, akute und entzündliche Schmerzen, neurodegenerative Erkrankungen, akute und chronische Entzündung, Sepsis, Gefäßverletzungen, Autoimmunerkrankungen und Wundheilung
- Entwicklung tieralternativer Modelle mit Zebrafisch-embryonen und -larven
- Schmerz- und Analgesiemodelle und quantitative sensorische Testung im Menschen
- Präklinisches und klinisches PK/PD Modellierung
- Planung, Durchführung und Analyse von klinischen Studien (Phase I-III)
- Repurposing von Wirkstoffen
- Biobanking/Biosampling
- Zebrafisch whole-animal Pharmakologie, Toxikologie und Screening

Ansprechpartner

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

Präklinische Wirkstofffindung – Small Molecules

- Phenotypisches und targetbasiertes Hochdurchsatz-Screening
- Diverse small molecules-Substanzbibliotheken
- Assayentwicklung für zelluläre und biochemische Anwendungen
- Mini Screens und Tool Compound-Studien
- Biomarker-Untersuchungen
- iPS Stammzelllabor
- Strukturbasiertes Wirkstoffdesign, Computerchemie
- Big Data Repository
- Technologie-Assessments

- Workshops und Ausbildungsprogramme
- Visting Scientist Programm

Ansprechpartner

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

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

Auftragsarbeiten

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



Translational Medicine and Pharmacology

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

Contact

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

Preclinical Drug Discovery – small molecules

- Phenotypic and target based high-throughput screening
- Access to various small molecule libraries
- Assay development for cellular and biochemical applications
- Mini screens and tool compound studies
- Biomarker studies
- iPS Stemcell lab
- Structure-based drug design, computational chemistry
- Big data repository
- Technology assessments
- Practical workshops and dedicated education programs
- Visiting scientists program

Contact

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

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

Contract Services

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



Contact / Ansprechpartner

DNA sequencing / DNA fragment analysis

Dr. Jost Muth
Tel: +49 241 6085-12051
jost.muth@ime.fraunhofer.de

Proteomics, protein bioanalytics, protein crystallization and structural prediction

Dr. Kurt Hoffmann
Tel: +49 241 6085-12031
kurt.hoffmann@ime.fraunhofer.de

Metabolic engineering and natural products

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

Flow cytometry

Simon Vogel
Tel: +49 241 6085-13161
simon.vogel@ime.fraunhofer.de

High-throughput imaging

Dr. Stefano di Fiore
Tel: +49 241 6085-10460
stefano.difiore@ime.fraunhofer.de

Plant transformation / antibody generation

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

Biacore interaction analysis (SPR)

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

Production of recombinant proteins / Biotechnology process development

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

Recombinant antibody technologies / bioassay development

Dr. Jörg Nähring
Tel: +49 241 6085-12041
joerg.naehring@ime.fraunhofer.de

Recombinant immunodiagnostics and immunotherapeutics

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

Animal models / *in vivo* imaging

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

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

Immunization strategies

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

Downstream processing / endotoxin analysis

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



cGMP-compliant production of clinical-grade APIs

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

Medicinal chemistry and drug design

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

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

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

LC-MS/MS drug analysis and biomarker discovery

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

Clinical research

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

Screening and assay development, small molecules

Dr. Philip Gribbon
Tel: +49 40 303764-277
philip.gribbon@ime.fraunhofer.de

Biomarker studies

Dr. Ole Pless
Tel: +49 40 741056-554
ole.pless@ime.fraunhofer.de

Stem cell biology

Dipl. Biol. Oliver Keminer
Tel: +49 40 303764-288
oliver.keminer@ime.fraunhofer.de

Life science data solutions

Dr. Manfred Kohler
Tel: +49 40 303764-277
manfred.kohler@ime.fraunhofer.de

Structure-based drug design, computational chemistry

Dr. Björn Windshügel
Tel: +49 40 303764-286
bjoern.windshuegel@ime.fraunhofer.de

ANGEWANDTE OEKOLOGIE APPLIED ECOLOGY

Chemikalien- und Produktsicherheit

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

Ansprechpartner

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

Metalle/Metallverbindungen: Dr. Thorsten Klawonn
Tel: +49 2972 302-119
thorsten.klawonn@ime.fraunhofer.de

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

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

Verbleib und Wirkung von Agrochemikalien

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

Ansprechpartner

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

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

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

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



Chemical and Product Safety

- Standard studies for the notification and labeling of problematic industrial chemicals (including metals), biocides and pharmaceuticals; determination of physicochemical properties, fate in the environment, bioaccumulation and ecotoxicological tests
- Effect and fate studies with nanomaterials
- Complex studies for specific problems modified for volatile, poorly-soluble and/or readily-degradable substances; microcosm/mesocosm studies; exposure assessments for chemical and biological agents in water, soil and consumer products by the development/adaptation of exposure scenarios and exposure models
- Testing the transformation/dissolution behavior and the bioaccessibility of metals and metal compounds including elemental species analysis
- Testing materials for loads by environmental chemicals
- Development/adaptation of test and assessment strategies for ecological risk assessments
- Expert reports on the environmental safety of chemical substances and products
- Support for the registration and notification of chemical substances; consultation in the context of REACH

Contact

Organic chemistry: Dr. Dieter Hennecke

Tel: +49 2972 302-209

dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de

Metals/metal compounds: Dr. Thorsten Klawonn

Tel: +49 2972 302-119

thorsten.klawonn@ime.fraunhofer.de

Nanomaterials: Dr. Kerstin Hund-Rinke

Tel: +49 2972 302-266

kerstin.hund-rinke@ime.fraunhofer.de

Ecotoxicology: Dr. Andrea Wenzel

Tel: +49 2972 302-329

andrea.wenzel@ime.fraunhofer.de

Fate and Effect of Agrochemicals

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

Contact

Chemistry: Dr. Dieter Hennecke

Tel: +49 2972 302-209

dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de

Exposure modeling: Dr. Michael Klein

Tel: +49 2972 302-317

michael.klein@ime.fraunhofer.de

Ecotoxicology: Prof. Dr. Christoph Schäfers

Tel: +49 2972 302-270

christoph.schaefers@ime.fraunhofer.de

Effect modeling: Dr. Udo Hommen

Tel: +49 2972 302-255

udo.hommen@ime.fraunhofer.de



Aufnahme und Metabolismus von Agrochemikalien

- Rotational Crop-Studien
- Aufnahme und Metabolismus in Nutzpflanzen
 - in Mitteleuropa verbreitete Kulturen (z. B. Mais, Getreide, Blatt- und Wurzelgemüse, Kartoffeln, Tomaten, Raps)
 - subtropische/tropische Kulturen (z. B. Zuckerrohr, Erdnuss, Sojabohne, Baumwolle)
 - Dauerkulturen (z. B. Wein oder Apfelbaumkulturen)
- Metabolismus in Nutztieren
 - Metabolismus- und Fütterungsstudien in Fischen
 - Metabolismus in Fischhepatozyten und Leber S9-Fractionen
 - Metabolismusstudien in Hühnern und Ziegen
- Erfassung und Strukturaufklärung unbekannter Metabolite mittels ^{14}C -Markierung, Hochauflösender LC-MS und LC-SPE/NMR unter GLP und GMP (NMR)

Ansprechpartner

Metabolismus in Pflanzen: Dr. Dieter Hennecke

Tel: +49 2972 302 - 209

dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de

Metabolismus in Tieren: Prof. Dr. Christian Schlechtriem

Tel: +49 2972 302 - 186

christian.schlechtriem@ime.fraunhofer.de

Lebens- und Futtermittelsicherheit

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

Ansprechpartner

Dr. Mark Bücking

Tel: +49 2972 302 - 304

mark.buecking@ime.fraunhofer.de



Uptake and Metabolism of Agrochemicals

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

Contact

Metabolism in plants: Dr. Dieter Hennecke

Tel: +49 2972 302-209

dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de

Metabolism in animals: Prof. Dr. Christian Schlechtriem

Tel: +49 2972 302-186

christian.schlechtriem@ime.fraunhofer.de

Food and Feed Safety

- Substance-related analysis of food and feed according to international guidelines, DIN standards and the so-called § 64 methods of the German food law (LFGB)
- Food microbiology
- Identification of pathogens
- Detection procedures based on biochemistry and molecular biology
- Special instrumental analysis for the detection of characteristic ingredients, aroma compounds, contaminants and residues in food and feed (including drinking water) as well as complex consumer products (e.g. by LC/MS or SBSE-GC/MS/O)
- Development of cost-effective high-throughput screening methods and rapid, convenient test methods
- Consultations to address issues concerning the declaration and labeling of food

Contact

Dr. Mark Bücking

Tel: +49 2972 302-304

mark.buecking@ime.fraunhofer.de



Umweltmonitoring

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

Ansprechpartner

Entwicklung von Monitoringkonzepten: Dr. Heinz Rüdel
Tel: +49 2972 302-301

heinz.ruedel@ime.fraunhofer.de

Element-/Elementspeziesanalytik: Dr. Burkhard Knopf
Tel: +49 2972 302-208

burkhard.knopf@ime.fraunhofer.de

Organische Analytik: Dr. Josef Müller
Tel: +49 2972 302-216

josef.mueller@ime.fraunhofer.de

Boden- und Gewässerschutz

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

Ansprechpartner

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

kerstin.hund-rinke@ime.fraunhofer.de

Aquatische Ökologie: Dr. Udo Hommen
Tel: +49 2972 302-255

udo.hommen@ime.fraunhofer.de

Wasserqualität: Dr. Andrea Wenzel
Tel: +49 2972 302-329

andrea.wenzel@ime.fraunhofer.de

Ökologische Chemie: Dr. Kerstin Derz
Tel: +49 2972 302-201

kerstin.derz@ime.fraunhofer.de



Environmental Monitoring

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

Contact

Development of monitoring concepts: Dr. Heinz Rüdell

Tel: +49 2972 302-301

heinz.ruedel@ime.fraunhofer.de

Elemental/elemental species analysis: Dr. Burkhard Knopf

Tel: +49 2972 302-208

burkhard.knopf@ime.fraunhofer.de

Organic analysis: Dr. Josef Müller

Tel: +49 2972 302-216

josef.mueller@ime.fraunhofer.de

Soil and Water Protection

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

Contact

Soil biology: Dr. Kerstin Hund-Rinke

Tel: +49 2972 302-266

kerstin.hund-rinke@ime.fraunhofer.de

Aquatic ecology: Dr. Udo Hommen

Tel: +49 2972 302-255

udo.hommen@ime.fraunhofer.de

Water quality: Dr. Andrea Wenzel

Tel: +49 2972 302-329

andrea.wenzel@ime.fraunhofer.de

Ecological chemistry: Dr. Kerstin Derz

Tel: +49 2972 302-201

kerstin.derz@ime.fraunhofer.de

AUSSTATTUNG DES INSTITUTS INSTITUTE FACILITIES AND EQUIPMENT

LIEGENSCHAFT UND NUTZFLÄCHEN

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

Die Institutsgebäude in Aachen umfassen eine Hauptnutzungsfläche von 5400 m² plus 1600 m² Gewächshausfläche und ein GMP-Gebäude. In Schmallenberg und Aachen sind Laborräume des Sicherheitsstandards S1 und S2 vorhanden. Der Institutsteil in Schmallenberg verfügt zudem über Laboratorien des Sicherheitsstandards L2 und L3.

Der Standort Hamburg des IME-ScreeningPort ist in den VolksparkLabs mit Screening- und Assayentwicklungslaboren sowie Stammzelllaboren angesiedelt. Das Biomarkerlabor ist am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf angesiedelt.

Der Standort Gießen des IME-BR ist mit seinen Laboren im Technologie- und Innovationszentrum Gießen (TIG) sowie im Interdisziplinäres Forschungszentrum (IFZ) der Justus-Liebig-Universität Gießen untergebracht. Die Antibiotikaforschung wird in den Laboren der Sanofi Deutschland GmbH (Industriegelände Hoechst) durchgeführt.

Die Projektgruppe Translationale Medizin und Pharmakologie (TMP) ist an der Goethe-Universität im Biozentrum und am Universitätsklinikum angesiedelt. Neben hochmodernen Forschungslaboren und einer effektiven Infrastruktur zur Durchführung klinischer Studien verfügt die Projektgruppe auch über eine eigene Phase I-Unit.

SPECIAL EQUIPMENT AND APPARATUS

The Fraunhofer IME in Schmallenberg comprises 6600 m² of office and laboratory space, with 75 % used for laboratories and environmental simulation facilities. A special 350 m² building is used as a cryostorage facility for the Federal Environmental Specimen Bank and provides cryobanks for other customers.

The institute building in Aachen comprises 5400 m² of office and laboratory space, a 1600 m²-greenhouse and a GMP facility. Risk class 1 and 2 containment for GMOs is available in Schmallenberg and Aachen; risk class 2 and 3 containment for pathogens is available in Schmallenberg.

The Hamburg subsidiary is located in the VolksparkLabs and has screening and assay development labs as well as stem cell laboratories. The biomarker lab is integrated in the local university hospital.

The Gießen project group is located in the Technology and Innovation Center Gießen (TIG) and in the Interdisziplinäres Forschungszentrum (IFZ) (Justus-Liebig-Universität Gießen). Antibiotic research is conducted at the laboratories of Sanofi Deutschland GmbH (industrial area Hoechst).

The Translational Medicine and Pharmacology project group (TMP) is located within the Goethe University Frankfurt Bio-center and University Hospital campuses. In addition to state-of-the-art research laboratories and an effective infrastructure for clinical studies, the project group also has its own phase I clinical trial unit.



Molecular Biology

- Automated biorobotic system for handling and selecting high-productivity animal cell lines (Tecan/Innovatis)
- Biomek 2000 and FX 96 robotic stations
- Tecan protein crystallization robot
- ABI 3730 DNA Analyzer
- ABI PRISM 7700 RT-PCR System
- BioRad real-time PCR System, CFX96
- BioRad PCR device with fast reaction module, C1000 Thermal Cycler
- QPix colony picker and microarray printer
- ScanArray 5000 biochip scanner
- Agilent High-Res Microarray Scanner
- Dionex preparative HPLC system with diode array detector and fluorescence detector
- Dionex Micro-HPLC with diode array detector
- Dionex analytic HPLC system with autosampler
- Bruker Daltonics LC/MS/MS system, micrOTOF-Q II
- Portable GC/MS system with electro-antennographic detection (EAD)
- Fuji phosphor and chemiluminescent imaging system
- Olympus SZX10 stereomicroscope
- Narishige IM-300 micro injector and micro manipulator
- Leica DM-RB research microscopes
- Leica fluorescence stereomicroscope MS16Fica
- Leica inverse fluorescence microscope DM IL LED
- Leica TCS-SP spectral confocal microscope
- Leica TCS SP8 MP WLL
- Leica AF-6000 advanced widefield fluorescence imaging and analysis system
- Evotec Opera System
- Fuji LAS 1000 cooled camera system
- Fuji FLA 2000 bioimaging analysis system
- Evotec Cytocon 300 (single cell cloning system)
- Beckton Dickenson FACScalibur and FACSVantage
- MACSQuant® Analyzer 10
- Cell culture laboratories including automated cell picking
- Palm laser microdissection system
- EPG Systems Electrical Penetration Graph (EPG) System
- BioRad Particle gun (PDS-1000/He™ and Hepta™ System)
- Analytic Jena dual-beam spectrophotometer, Specord 210
- Tecan luminometer, Infinite F200
- Non-GMP process development/feasibility studies facility to produce recombinant proteins in microbes, animal and plant cell cultures (1-30 L scale)
- GMP-compliant multi-purpose production suite for the production of APIs (500 L scale)
- GE Healthcare Äkta Process
- Carr P6 & Westfalia CSC6 continuous centrifuges (GMP)
- Äkta chromatography systems
- Sartorius Alpha and Beta crossflow filtration systems
- SpectrumLabs KrosFlo Research II Tangential Flow Filtration System High Speed
- SLM Aminco Bowman AB-2 fluorimeter
- BIAcore T200 4 Channel GxP qualified SPR-Instrument
- Sierra Sensors SPR2 2 Channel SPR-Instrument
- Sierra Sensors Mass1 16 Channel SPR-Instrument
- Forte Bio Octet RED 96/384 BLI-Instrument
- Chryoscopic – Osmomat 030
- Oxford Cryostream and Oxford Xenon Cell
- Bruker-Nonius FR591 rotating anode X-ray generator, Osmic Confocal Max-Flux™ blue optic X-ray mirrors, X Ray Research Mar345 image plate
- Silicon Graphics workstations including stereo device software for solving protein structure (M.S.I. Insight II/ Discover, Denzo, Scalepack, CCP4, SHEL-X, SHARP, PHASES, X PLOR, O)
- Ettan DIGE Imager and DeCyler 2D Software
- MS suite for proteomic analysis
- Shimadzu GCMS-QP2010S + Shimadzu HPLC System
- Agilent 1200 HPLC & ABSciex 3200 QTrap
- Agilent 2100 Bioanalyzer
- Agilent 7890B GC-MS-system
- OPTIMA XE90 Ultracentrifuge
- BioRad Bio-Plex 200 System
- LifeTechnologies QuantStudio 12K Flex, qPCR System
- Sykam Aminoacid-Analyser-System

Location Hamburg

Modular uHTS Screening System (Perkin Elmer)

Hotel Workstation:

- Incubator: Cytomat 6000 (Kendro)
- Incubator: I30 (PerkinElmer)
- Dispenser: Multidrop Combi (Thermo)

Compound Workstation:

- Dry Storage: STX1000DC (Liconic)
- Dry Storage: STX500DC (Liconic)
- Touchless Liquid Transfer: Echo550 (Labcyte)
- Centrifuge: VSpin (Agilent/Velocity11)
- Incubator: I30 (PerkinElmer)
- Dispenser: Multidrop Combi (Thermo)

High Content Workstation:

- High Content Reader: Opera (PerkinElmer)
- Dispenser: Janus MDT (PerkinElmer)
- Dispenser: Janus Varispan (PerkinElmer)

Reader Workstation:

- Plate Washer: ELx405 (BioTek)
- Dispenser: FlexDrop (Perkin Elmer)
- Multi Function Reader: EnVision (PerkinElmer)

MTS Screening System (Tecan)

- Fluent Base with Vision-X liquid handling arms
- Vision-X Robotic Gripper
- Incubator Cytomat 10 (Thermo)
- Tecan HydroSpeed Washer
- Tecan Infinite M1000 Reader

Instrumentation assay development labs

- EnSpire assay development station with label free option (PerkinElmer)
- Single molecule detection Clarina (ET)
- Various dispensers e.g. Multidrop (Thermo)
- Cell free electrophysiology (Nanion, Ionovation)
- Bead based cell culture BioLevigator (Hamilton)
- Fully equipped biochemical and cell culture labs
- iPS stem cell lab

- Access to various QC stem cell lines (healthy and disease)
- Stem cell maintenance and differentiation protocols
- Fully equipped cell culture lab including liquid nitrogen storage capabilities

Small molecule compound libraries

- ScreeningPort Enamine library (~201k compounds)
- MRCT library (~106k compounds)
- Enzo FDA approved drugs (~1k compounds)
- ChemBioNet (~17k compounds)
- Hypha Discovery (~10k natural fractions)
- GSK Malaria Box (~ 400 compounds)
- Several unique, specific libraries (total of ~20k compounds)
- Access to Evotec screening library

Software tools

- uHTS Screening data analysis software packages: IDBS Abase, Tibco Spotfire
- HCS Image data analysis software: PerkinElmer Columbus, PerkinElmer Acapella
- 3D Workstation with software for Computational Chemistry and Cheminformatics (e.g. MOE, SYBL, GOLD)
- Modeling environments and tools including GIS
- Electronic lab book for internal and external use (Accelrys notebook) and data hub management

Instrumentation available at the Biomarker Lab

- FUJIFILM Multi-purpose image scanner FLA-9000
- SRU Biosystems Bind Reader Profiler turbo
- BD Biosciences BD LSR II Flow Cytometer with BD FACS Diva Software
- Beckman Coulter Ac T diff
- BioRad BioPlex 200 HTF
- MesoScale SECTOR Imager 6000 reader
- AID Advanced imaging devices BacSpot Multiple



Applied Ecology

Analytical equipment

- Equipment for ^{14}C analysis (HPLC, TLC, LSC, Microbeta)
- Equipment for inorganic trace analysis (e.g. ICP-MS, HPLC/ICP-MS, GC/ICP-MS, ICP-OES, mercury analyzer, IC)
- Equipment for organic trace analysis (e.g. AED, GC-MS/MS, SBSE-GC/MS/O, GC/MSD with MPS2 + SPME Unit, HPLC-MS/MS)
- Mass spectrometers, including high-resolution LC/MS-LTQ Orbitrap™ Hybrid FT Mass Spectrometer, Orbitrap Q-Exactive, coupled with GC and UPLC
- A 700 MHz NMR with cryoplatfrom and sample preparation by HPLC-SPE
- Automated extraction procedures (e.g. ASE, SPE, HSE, thermoextraction)
- Thermoanalysis (TG-DSC)
- Malvern Mastersizer 2000 and Zetasizer Nano ZS
- Asymmetric Flow Field-Flow Fractionation (Wyatt Eclipse DUALTEC, DAWN HELEOS II)
- Flowthrough cytophotometer

Laboratory ecotoxicological facilities / devices (isotope-labeled chemicals possible)

- Model sewage treatment plants
- Eight flowthrough facilities for ecotoxicological studies
- Two facilities for large static ecotoxicological studies (e.g. fish full life cycle studies in water-sediment systems)
- Four flowthrough facilities for fish metabolism studies

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

- Terrestrial microcosms (36 outdoor lysimeters, 1 m², 0.7-1.2 m depth)*
- Indoor aquatic microcosms (2 x 16, 1 m³ volume) in a greenhouse allowing the simulation of seasons and climatic regions*

- Artificial stream system for fate studies*
- Facilities for simulating soil and waste material treatments under controlled extreme ecological conditions*
- Facility for outdoor studies allowing specific exposure of ecosystem compartments in plot trials
- Greenhouse with different climatic zones for crop cultivation, including cultivation in lysimeters*
- Climatic chambers
- On-site determination of NO_x elimination from the air using nanocoated materials

Facilities hosted by cooperation partners

- 43 outdoor ponds (5 m³ volume) in cooperation with gaiac, Research Institute for Ecosystem Analysis and Assessment, Aachen
- Five artificial ponds for enclosure studies (18-28 enclosures of 2 m³ volume per pond) and 10 artificial streams (10 m length) in cooperation with Mesocosm GmbH, Homberg
- Test facilities for livestock metabolism studies (hens, goats) in cooperation with Mesocosm GmbH, Homberg

Software tools and simulation models

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

DAS INSTITUT IN ZAHLEN

HAUSHALT

In 2014 konnte der Betriebshaushalt um rund 4,9 Mio. € gegenüber dem Vorjahr auf insgesamt 29,1 Mio. € gesteigert werden, was einem Wachstum des operativen Geschäfts von 20,4 % entspricht. Dieses Wachstum findet sich in allen Fraunhofer IME-Standorten wieder – in Schmallenberg, Aachen, Münster, Gießen, Frankfurt a. M. und Hamburg.

Die Summe der externen Erträge aus Betriebs- und Investitionshaushalt stieg um 5,1 Mio. € auf 27,9 Mio. Euro (+ 22,3 %). Der Gesamthaushalt 2014 erhöhte sich bei einer Steigerung von 25,4 % auf 35,7 Mio. €. Dabei erreichte die Finanzierung aus selbst erwirtschafteten Mittel den exzellenten Wert von 86,1 %. Der Wirtschaftsanteil (Rho Wi) von 44,5 % bestätigt die sehr gute Geschäftslage. 6,7 Mio. € wurden am Fraunhofer IME für Neu- und Ersatzinvestitionen verausgabt.

PERSONAL

Ende 2014 waren an den Fraunhofer IME-Standorten Aachen, Schmallenberg, Münster, Gießen und Frankfurt a.M. und Hamburg 410 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter angestellt. Dies bedeutet einen Zuwachs von 20,6 % gegenüber dem Vorjahr. Der Frauenanteil am Fraunhofer IME betrug 43,9 %.

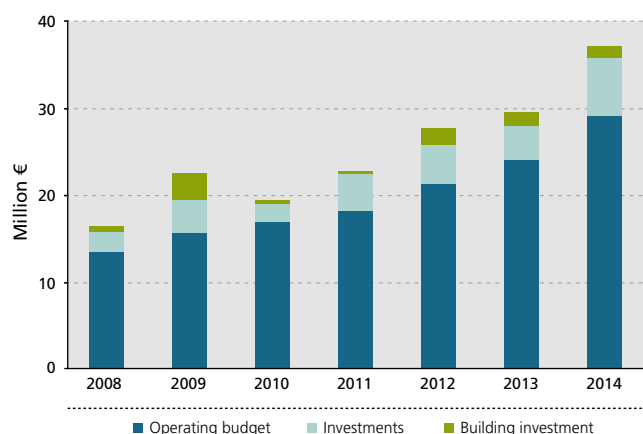
FRAUNHOFER CMB UND CSB

Der Gesamthaushalt des Fraunhofer Centers for Molecular Biotechnology CMB, Fraunhofer USA belief sich in 2014 auf 11,0 Mio. €. Der Wirtschaftsertrag lag bei 32,4 %. Ende 2014 waren rund 70 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter am CMB angestellt.

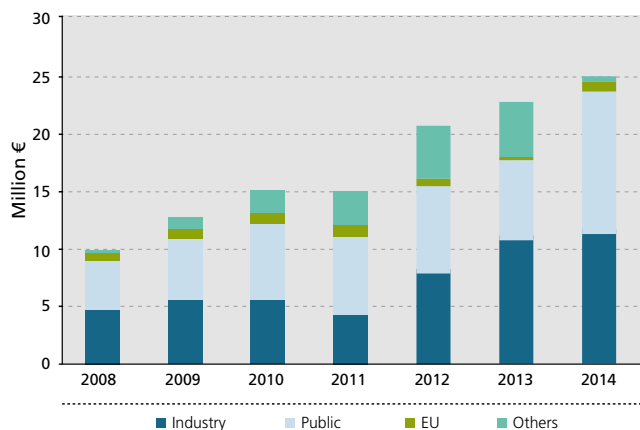
Das Fraunhofer Center for Systems Biotechnology CSB, Fraunhofer Chile absolvierte sein viertes Jahr mit einem Gesamthaushalt von 4,1 Mio. €. Ende 2014 waren dort 122 Personen angestellt.

Der kumulative operative Betriebshaushalt von IME, CMB und CSB betrug 2014 insgesamt 43,2 Mio. €. Der Gesamthaushalt erreichte mit 50,8 Mio. € eine neue Höchstmarke.

Total budget of the Fraunhofer IME

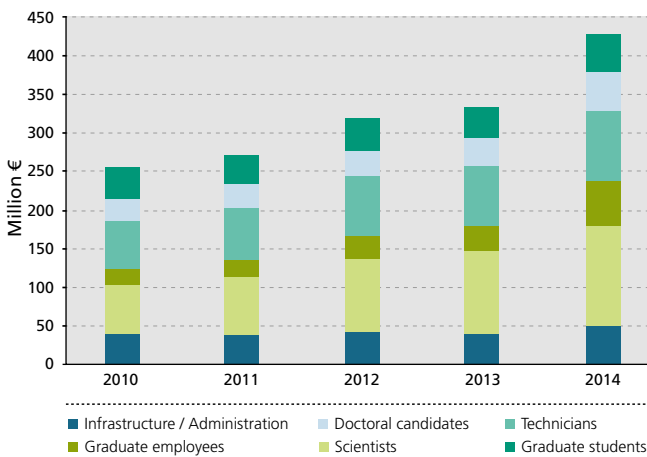


External financing of the Fraunhofer IME

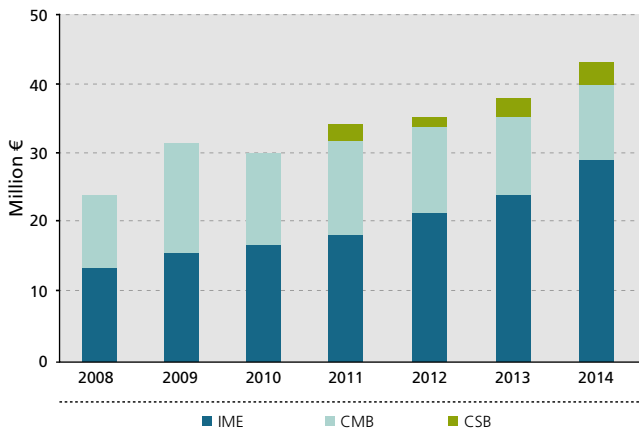


INSTITUTE DATA, 2014

Employees of the Fraunhofer IME



Operational budget IME, CMB and CSB (since 2011)



BUDGET

In 2014, the Fraunhofer IME operating budget was 29.1 million euro, an increase of 4.9 million euro over 2013 representing a growth rate from operations of 20.4%. This growth reflected increased activity at all the IME locations: Schmallenberg, Aachen, Münster, Gießen, Frankfurt and Hamburg. The total external revenue (operating budget plus capital budget) increased by 5.1 million euro (22.3%) to 27.9 million euro and the overall budget increased by 25.4% to 35.7 million euro. Third party revenue (total rho) amounted to 86.1% and industry revenue to 44.5%, confirming the healthy business profile of the institute. New and replacement investments amounted to 6.7 million euro.

PERSONNEL

At the end of 2014, the Fraunhofer IME employed 410 personnel at its sites in Aachen, Schmallenberg, Gießen, Münster, Frankfurt and Hamburg, representing a 20.6% increase over 2013. 43.9% of these employees were female.

FRAUNHOFER CMB AND CSB

The operational budget of the Fraunhofer USA Center for Molecular Biotechnology in Newark, Delaware, was 11.0 million euro in 2014, nearly 32.4% of which resulted from industry contracts. At the end of 2014, the CMB employed about 70 personnel.

The overall budget of the Fraunhofer Chile Research Center for Systems Biotechnology was 4.1 million euro in 2014, its fourth full year of operation. At the end of 2014, the CSB employed 122 personnel.

The cumulative operating budget of the Fraunhofer IME, CMB and CSB amounted to 43.2 million euro. With 50.8 million euro, the overall total budget rose to a new peak.

Aluast

Fifty

~~AL~~

2x

2014

**FORSCHUNGSARBEITEN
UND ANWENDUNGEN**

**RESEARCH ACTIVITIES
AND APPLICATIONS**

THERASECOURE – NEUE IMMUNTHERAPEUTIKA ZUR BEHANDLUNG VON KREBSERKRANKUNGEN

THERASECOURE – NOVEL IMMUNOTHERAPEUTICS FOR TARGETED CANCER THERAPY

Hintergrund und Ziele

Monoklonale Antikörper konnten sich als hochspezifische Therapeutika vor allem im Bereich der Krebstherapie etablieren. Für einzelne Anwendungen sind auch Antikörper-Wirkstoffkonjugate zugelassen, welche durch chemische Kopplung mit toxischen Molekülen erzeugt werden. Diese ermöglichen die selektive Einbringung von hochwirksamen Substanzen in den Tumor. Da die chemische Kopplung in der Regel ungerichtet an Cystein- oder Lysinreste eines Antikörpers erfolgt, resultieren nicht homogene Substanzgemische, welche sowohl den Produktionsprozess als auch die Wirkstoffcharakterisierung erschweren.

Ziel des TheraSECOURE-Projektes ist es, eine alternative Methodik für die gerichtete und stöchiometrisch definierte kovalente Kopplung von Wirksubstanzen an Antikörperfragmente im Hinblick auf eine spätere klinische Anwendung zu evaluieren.

Projektbeschreibung

Im Rahmen des TheraSECOURE-Projektes wird die sogenannte SNAP-Tag-Technologie genutzt, um Antikörper-Wirkstoff-Konjugate zu produzieren. Der enzymatische SNAP-Tag vermittelt in einer nukleophilen Substitutionsreaktion die Kopplung benzyguaninmodifizierter Substrate an sein eigenes aktives Zentrum. Mit dieser Technik können verschiedenste Substanzen unter physiologischen Bedingungen an SNAP-Tag-Fusionsproteine gekoppelt werden. Die Kopplungsreaktion erfolgt dabei gerichtet mit einer definierten 1:1 Stöchiometrie. Wir nutzen als Basis der Therapeutika rekombinante Fusionsproteine aus tumorspezifischen einzelsträngigen Antikörperfragmenten sowie den SNAP-Tag. In einem zweiten Schritt werden diese an benzyguaninmodifizierte therapeutisch aktive Substanzen gekoppelt. Dadurch entstehen hochspezifische und effiziente Therapeutika. Dabei testen wir zwei unterschiedliche Wirkstoffe, welche das breite Anwendungsspektrum der Technologie demonstrieren. Zum einen wird ein Photosensibilisator eingesetzt, um Photoimmunkonjugate zu generieren,

die nach Bestrahlung reaktive Sauerstoffspezies erzeugen. Daneben wird ein synthetisches Toxin als weiterer Wirkstoff evaluiert.

Ergebnisse

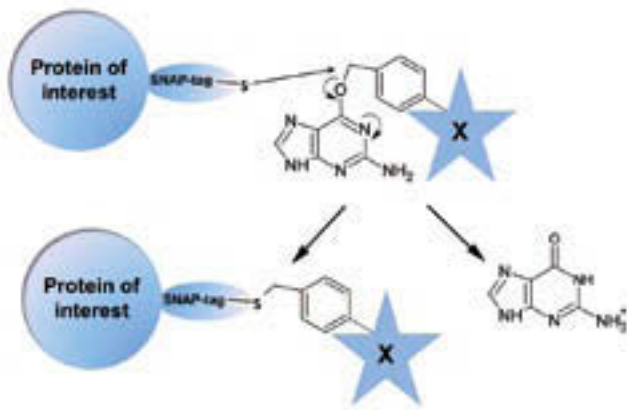
Ursprünglich generierte Daten zur Wirksamkeit der Photoimmunkonjugate bestätigten sich in neuen Experimenten. Diese zeigen, dass die verfolgte Kopplungsstrategie zu einer effizienten Kopplung der Photosensibilisatoren führt. Sowohl die Funktionalität der Antikörperfragmente als auch die des Photosensibilisators bleiben dabei erhalten. Die spezifische Wirksamkeit gegenüber verschiedenen Tumorzelllinien konnte *in vitro* bestätigt werden. Im nächsten Schritt wird die Evaluierung der Ergebnisse in präklinischen Modellen angestrebt. Darüber hinaus konnten verschiedene Varianten eines synthetischen Toxins nach Kopplung an SNAP-Tag-Fusionsproteine getestet werden. Auch hier zeigte sich, dass die Technologie grundsätzlich zur Kopplung auch dieser Substanzen geeignet ist, auch wenn weitere Modifikationen der beteiligten Kopplungspartner notwendig sein werden, um eine hinreichende Wirksamkeit zu gewährleisten.

Fazit

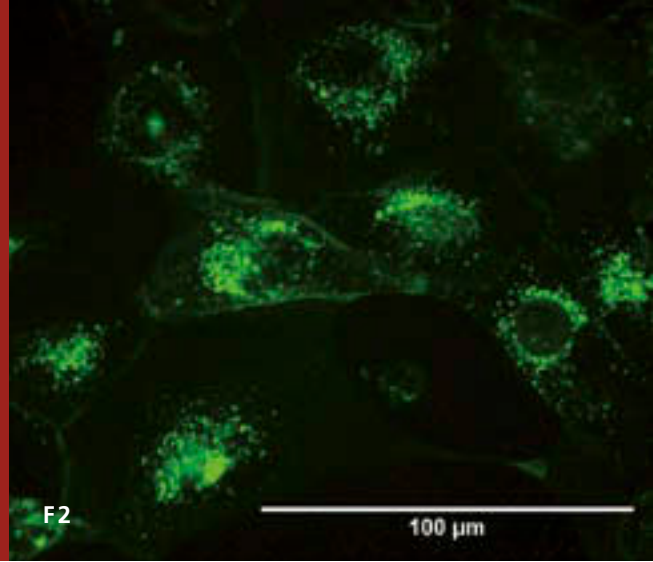
Die Nutzung der SNAP-Tag-Technologie ermöglicht die effiziente und spezifische Kopplung von Wirkstoffen an Antikörperfusionsproteine. Die bisherigen Daten sprechen dafür, dass sie langfristig eine Alternative zu konventionellen chemischen Kopplungsverfahren darstellen kann.

Auftraggeber / Sponsor

Das TheraSECOURE Projekt wird im Rahmen der VIP-Fördermaßnahme vom BMBF gefördert.



F1



F2

Background and aims

Monoclonal antibodies are widely used for targeted cancer therapy, some in the form of antibody-drug conjugates (ADCs) produced by the chemical coupling of cytotoxic drugs to the antibody. ADCs allow the targeted delivery of highly potent substances to the tumor site. However, chemical coupling is not site specific but instead uses cysteine and lysine residues on the antibody, so the coupling step usually yields a heterogeneous product. This complicates the manufacture and characterization of ADCs. The aim of the TheraSECOURE project is to evaluate an alternative coupling strategy that facilitates the site-specific and stoichiometrically-defined coupling of toxic effector molecules to antibody fragments.

Approach

The TheraSECOURE project uses SNAP-tag technology to generate novel ADCs. The enzymatic protein tag couples benzylguanine-modified substrates to its active center by mediating a nucleophilic substitution reaction. This technology allows the site-directed coupling of diverse substances to SNAP-tag fusion proteins under physiological conditions with a defined 1:1 stoichiometry.

We produced tumor-specific single chain antibody fragments fused to the SNAP tag in eukaryotic cells. The antibodies were then coupled to benzylguanine-modified therapeutically active substances to generate highly-specific therapeutic ADCs. To demonstrate the versatility of this technology, two different effector molecules were tested. First, a photosensitizer was coupled to the antibody-SNAP fusion protein to generate a photoimmunotherapeutic product that transfers energy to tissue oxygen upon light radiation, generating toxic oxygen species. Second, a synthetic toxin was evaluated as an alternative effector molecule.

Results

Our initial data demonstrated the functionality of the photoimmunotherapeutic conjugate. SNAP technology allows the efficient coupling of photosensitizers to antibody fusion proteins without affecting the functionality of the antibody fragment or the photosensitizer. The photoimmunotherapeutic conjugate has repeatedly shown specific *in vitro* toxicity against different tumor cell lines. The next step is to evaluate these photoimmunotherapeutic conjugates in preclinical tumor models.

Variants of the synthetic toxin were also coupled to SNAP-tag proteins and evaluated *in vitro*. Although the SNAP-tag was generally suitable for conjugation to these toxin derivatives, further modifications will be necessary to ensure their efficacy.

Conclusion

The SNAP-tag technology enables the efficient and specific covalent coupling of therapeutic substances to antibody fusion proteins. This is a promising alternative to conventional chemical coupling reactions for the development of ADCs for clinical applications.

Contact / Ansprechpartner

Dipl.-Biol. Katharina Kolberg

Tel: +49 241 6085-13241

katharina.kolberg@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Labeling reaction of a SNAP-tag fusion protein.

Figure 2: A fluorescence labeled scFv-SNAP toxin conjugate specifically binds tumor cells and is internalized.

„MULTINABEL“ – AUTOMATISIERTE LEUKÄMEDIAGNOSTIK

“MULTINABEL” AUTOMATED DIAGNOSIS OF LEUKEMIA

Hintergrund und Ziele

In Deutschland werden jährlich ca. 10.000 leukämische Neuerkrankungen registriert, das entspricht ungefähr 3 % aller Krebsneuerkrankungen. Problematisch bleibt weiterhin das Auftreten von meist fatalen Rezidiven, die durch verbliebene leukämische Blasten, die die Therapie überleben, ausgelöst werden. Daher ist eine therapiebegleitende und patientenspezifische Diagnostik vonnöten, um das Langzeitüberleben von Patienten signifikant zu verbessern. Ziel des Projekts „Multi-NaBel“ ist es, durch einen interdisziplinären Ansatz ein innovatives automatisiertes Diagnostikverfahren mit hoher klinischer Relevanz zu etablieren. Fachwissen aus den Bereichen der Medizin, Biologie, Physik, Chemie und der Informatik fließen hierbei zusammen, um eine einfache, effiziente und hochspezifische Diagnostik von Leukämie möglich zu machen. Am Ende des Projekts soll ein Demonstrator zur automatisierten Bildaufnahme und -verarbeitung (Fraunhofer IIS) zur Verfügung stehen, der zusammen mit aufeinander abgestimmten Antikörpern (Ak; Fraunhofer IME) und fluoreszierenden Nanopartikeln (Fraunhofer ISC) zur Früherkennung und Differenzierung von Leukämien bei Blut- und Knochenmarkpräparaten eingesetzt werden kann.

Projektbeschreibung

Die in der Abteilung Pharmazeutische Produktentwicklung (PPD) gebündelte Expertise soll im Rahmen des vorliegenden Projektes genutzt werden, um die Entwicklung, Produktion und Evaluation von antikörperbasierten Diagnostika durchzuführen. Diese Diagnostika sollen dann für die spezifische Färbung von Knochenmarksausstrichen von Leukämiepatienten eingesetzt werden.

Zur Generierung der Ak-Derivate werden Mäuse mit eigens produzierten Antigenen, die im Vorfeld nach Rücksprache mit den klinischen Partnern aus Aachen aufgrund ihrer Relevanz in der Leukämiediagnostik ausgewählt wurden, immunisiert. Die gewonnenen Antikörpersequenzen werden mittels der Methode „Phage Display“ analysiert und es werden antigen-

spezifische Binder isoliert. Diese werden anschließend exprimiert und charakterisiert. Darin eingeschlossen ist die Überprüfung der Spezifität, der Stabilität und der Bindungsstärke. Im Anschluss werden die vielversprechendsten Fragmente in das SNAP-Format überführt, mittels verschiedener molekularbiologischer Methoden charakterisiert, an Nanopartikel gekoppelt und für die Mikroskopie eingesetzt.

Ergebnisse

Im Verlauf des Projekts wurden unterschiedliche Antigene für die Immunisierung von Mäusen verwendet, und die genetische Information der Ak wurde für die Generierung einer Phagenbibliothek verwendet. Aktuell werden mehrere Ak-Fragmente im scFv-Format spezifisch für drei unterschiedliche Zielstrukturen aus der jeweiligen Bibliothek isoliert. Diese werden in das SNAP-Tag-Format überführt und eingehend charakterisiert. Parallel werden sie an verschiedene Nanopartikel gekoppelt und für die Färbung von Blut- und Knochenmarksausstrichen von Leukämiepatienten verwendet.

Mittels der automatisierten Mikroskopie ist inzwischen sowohl eine Segmentierung als auch eine Klassifizierung unterschiedlicher Zelltypen im Patientenmaterial möglich.

Fazit

Die in diesem Projekt generierten Ak-Fragmente können potentiell sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie unterschiedlicher Leukämien eingesetzt werden und somit von hohem Nutzen für Leukämiepatienten sein.

Auftraggeber / Sponsor

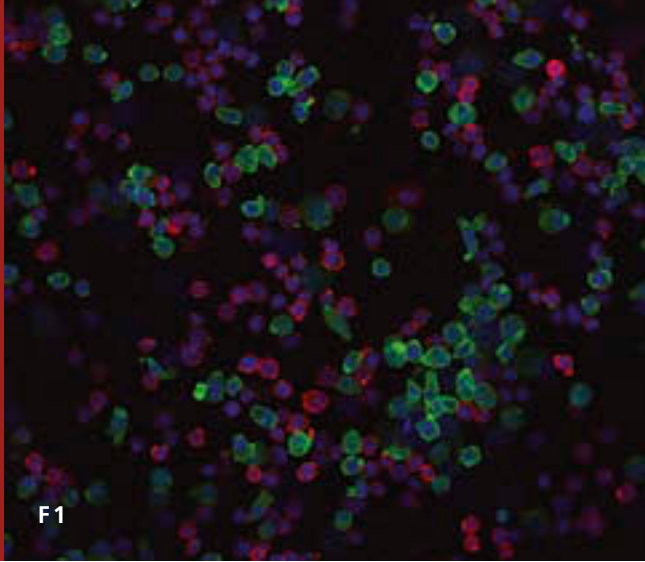
Fraunhofer-Gesellschaft: Marktorientierte strategische Vorlufforschung (MAVO)

Kooperationspartner / Cooperation partner

Dr. Jörn Probst, ISC Würzburg

PD Dr. Thomas Wittenberg, IIS Erlangen

Prof. Tim Brümmendorf, Universitätsklinikum Aachen



F1



F2

Background and aims

Approximately 10,000 new cases of leukemia are reported in Germany every year, which represents nearly 3 % of all new cancers. Relapses are triggered by leukemic blasts that survive therapeutic intervention, and such cases are usually fatal. Patient-specific diagnosis is therefore a necessary adjunct to treatment in order to increase the long-term survival of patients. The aim of the MultiNaBel project is to establish an innovative, automated diagnostic platform with a high clinical impact using an interdisciplinary approach. Expert knowledge in the fields of medicine, biology, physics, chemistry and informatics will be combined to achieve the efficient and highly-specific diagnosis of leukemia. At the end of the project, a demonstrator should be available for automated image acquisition and processing (Fraunhofer IIS), which can be combined with antibodies (Fraunhofer IME) and fluorescence-labeled nanoparticles (Fraunhofer ISC) for the early detection and stratification of leukemia based on blood and bone marrow samples.

Approach

The expertise of the Pharmaceutical Product Development department will be harnessed to develop, produce and evaluate antibody-based diagnostics that can be used for the specific staining of bone marrow smears from leukemia patients. Mice will be immunized with specific antigens, selected by our clinical partners for their clinical relevance in the diagnosis of leukemia, and the resulting antibody sequences will be tested by phage display to isolate antigen-specific binders. These antibody fragments will then be expressed and characterized to determine their specificity, serum stability and binding affinity. The most promising fragments will be transferred to the SNAP-tag format and tested with a variety of molecular biology methods. They will also be coupled to nanoparticles and used for diagnostic imaging.

Results

Several antigens have been used for the immunization of mice and the genetic information of the antibodies has been used to develop a phage display library. Currently, several antibody fragments (scFvs) specific for three different target structures have been isolated from these libraries and will be transferred to the SNAP-tag format for detailed analysis. In parallel they will be coupled to nanoparticles and used to stain blood and bone marrow smears from leukemia patients. The segmentation and classification of different cell types in patient samples using automated microscopy has already been achieved.

Conclusion

Potentially every scFv generated during this project can be used for the diagnosis and/or therapy of leukemia. Therefore, these antibody fragments may be highly beneficial for leukemia patients.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Christoph Stein
 Tel: +49 241 6085-13442
 christoph.stein@ime.fraunhofer.de

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

Figure 1: Leukemic cells (L540, HL-60) labeled with different fluorescent scFv-SNAP-tag constructs (CD64-SNAP, Ki4-SNAP).

Figure 2: Leica TCS SP8 laser scanning microscope.

ZÜCHTUNG OPTIMIERTER SPEZIALSTÄRKEN IN DER KARTOFFEL

BREEDING POTATO FOR OPTIMIZED SPECIALTY STARCHES

Hintergrund und Ziele

Kartoffelstärke besteht zu 20 % aus unverzweigter Amylose und zu 80 % aus hochverzweigtem Amylopektin. Beide Moleküle eignen sich hervorragend für unterschiedliche technische Anwendungen, so dass die Erstellung von Amylose- und Amylopektinsorten wichtige Züchtungsziele sind. Im Zuge vergangener Projekte konnten Amylopektinklone bereits erfolgreich gezüchtet werden. Dazu wurde das für das Enzym GBSSI (granule bound starch synthase) kodierende Gen, welches allein für die Bildung der nicht-verzweigten Amylose zuständig ist, mit Hilfe einer modifizierten TILLING-Strategie inaktiviert. Die resultierenden Klone bilden somit nur noch Amylopektin und werden im Folgenden HAP (HochAmyloPektin)-Klone genannt. Bei einer Inaktivierung der Stärkesynthese II liegen im Amylopektinmolekül weniger B1-Ketten (20-24 Glucosemoleküle), jedoch mehr A-Ketten (12-16 Glucosemoleküle) vor, und es resultieren veränderte Eigenschaften von Amylopektinlösungen und deren technische Verwendungsmöglichkeiten. Es ist zudem bekannt, dass eine Inaktivierung des *ssIII* (Stärkesynthese III) -Gens in einem amylosefreien Hintergrund (HAP-Klone) zu Amylopektinstärken führt, die trotz mehrerer Gefrier-Tau-Zyklen stabile Gele bilden. Durch eine Inaktivierung der Gene beider löslichen Stärkesynthasen (*SSII*, *SSIII*) wird dieser Effekt noch verstärkt.

Projektbeschreibung

Im Rahmen des Projektes „Neue Wege zur Erstellung und Nutzung von Spezialstärken“ wurde ein auf die spezifischen Anforderungen der Kartoffel adaptiertes TILLING-System entwickelt, um in diploiden Kartoffelpflanzen inaktive Allele von Genen zu erzeugen. Nach anschließender Aufdopplung der Genome zum tetraploiden Status können diese dann Eingang in die klassische Züchtung finden. Im Projekt kam diese TILLING-Methodik nun zum Einsatz, um inaktive Allele der Gene für die löslichen Stärkesynthasen II und III per EMS-Mutagenese zu erzeugen und zu identifizieren. In den folgenden Züchtungsschritten werden die neuen Allele mit den

HAP-Allelen kombiniert, um die gewünschten Spezialstärken zu erhalten.

Ergebnisse

Mit der beschriebenen Methodik konnten im vorliegenden Projekt für das *ssII*-Gen erfolgreich 33 diploide Klone mit missense- und 3 Klone mit nonsense-Mutationen identifiziert werden. Für das *ssIII*-Gen wurden 54 diploide Klone mit missense- und ebenfalls 5 Klone mit nonsense-Mutationen erzeugt. Diese werden gegenwärtig in das HAP-Züchtungsprogramm eingeführt, um Sorten mit Amylopektinstärken, die für verschiedene Anwendungen optimiert sind, zu erstellen.

Fazit

Es wurden neue, inaktive Allele der beiden Stärkesynthasegene generiert und mit inaktiven *gbss1*-Allelen kombiniert. Da es sich jeweils um rezessive Merkmale handelt, müssen diese in mehrjährigen Züchtungsarbeiten in den homozygoten Zustand gebracht werden. Nach Abschluss dieser Arbeiten stehen Pflanzen zur Verfügung, die Amylopektin mit veränderten Seitenkettenlängen produzieren. Dies wird es der Stärkeindustrie ermöglichen, Produktcharakteristika wie z. B. Verkleisterungstemperatur, Viskosität, Löslichkeit, Stabilität gegen Scherung, Retrogradierung, Klebstärke und Gefrier-Tau-Stabilität ohne chemische Veränderung der Stärke zu modifizieren.

Auftraggeber / Sponsor

Fachagentur Nachwachsende Rohstoffe e.V. (FNR)

Kooperationspartner / Cooperation partner

BIOPLANT, Biotechnologisches Forschungslabor GmbH
Emsland-Stärke GmbH



F1



F2

Background and aims

Potato starch consists of 20 % non-branched amylose and 80 % highly-branched amylopectin. Both molecules are ideal for different technical applications so cultivars producing pure amylose and pure amylopectin are important goals for potato breeders. Potatoes expressing pure amylopectin have been generated successfully in earlier projects by inactivating the gene encoding granule-bound starch synthase (GBSSI). This gene is solely responsible for the synthesis of non-branched amylose. The inactivation of GBSSI was achieved using a modified TILLING technology, and the resulting potato starch thus consists entirely of amylopectin. The high-amylopectin potato clones are named HAP.

The inactivation of starch synthase II (SSII) yields amylopectin molecules with fewer B1 chains (20-24 glucose molecules) but more A-chains (12-16 glucose molecules) thus changing its properties and making the resulting starch suitable for different technical applications. Furthermore, the inactivation starch synthase III (SSIII) in the amylose-free background of the HAP clones yields amylopectin starches that form stable gels resistant to several freeze-thaw cycles. The simultaneous inactivation of both SSII and SSIII enhances this effect.

Approach

Within the framework of the project "New ways for the generation and use of specialty starches", we developed a TILLING system adapted for potatoes, and used it to generate inactive alleles in diploid potato plants. Genome doubling was then used to create tetraploid potato plants suitable for classical breeding. The TILLING methodology was used to identify SSII and SSIII alleles inactivated with the mutagen ethylmethane-sulfonate (EMS) and the new alleles were then combined with the HAP alleles to facilitate the production of particular specialty starches.

Results

TILLING populations generated by EMS mutagenesis applied to seeds from diploid breeding clones yielded 33 clones with missense mutations and three clones with nonsense mutations in the SSII gene, as well as 54 clones with missense mutations and five clones with nonsense mutations in the SSIII gene. These are now being introduced in the HAP breeding program to create potato varieties with amylopectin starches that are optimized for different technical applications.

Conclusion

Novel inactive alleles of the two starch synthase genes SSII and SSIII have been generated and combined with inactive alleles of GBSSI. Because such alleles are inherited as recessive traits, they must be bred to homozygosity using a perennial breeding program. When this stage is complete, plants will be available that produce amylopectin with tailored side chains. This will allow the starch industry to control product characteristics such as gelatinization temperature, viscosity, solubility, stability against shear forces, retrogradation, adhesive strength and freeze-thaw stability, without chemical modification.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Jost Muth

Tel: +49 241 6085-12051

jost.muth@ime.fraunhofer.de

Prof. Dr. Dirk Prüfer

Tel: +49 251 8322-302

dirk.prufer@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Starch extracted from potato tubers.

Figure 2: Tubers from a potato TILLING population grown in the greenhouse.

NGS-BASIERTE ZYGOSITÄTSBESTIMMUNG BEI TRANSGENEM MAIS

NGS-BASED ZYGOSITY DETECTION IN TRANSGENIC MAIZE

Hintergrund und Ziele

Einfache und zuverlässige Hochdurchsatztechniken zur Bestimmung der Präsenz und der den Grad der Gleichheit zwischen Allelen definierenden Zygotität von transgenen Events in Pflanzen sind nützlich für Biotechnologie- und Züchtungsunternehmen. Diese Firmen benötigen verlässliche Daten bezüglich des Genotyps einer Pflanze, um neue Linien beurteilen und Züchtungsprogramme überwachen zu können. Um der Nachfrage nach einem schnellen und akkuraten Genotypisierungsverfahren nachzukommen, welches die Analyse einer hohen Anzahl an Proben ermöglicht, haben wir ein *Next Generation Sequencing* (NGS)-basiertes Verfahren entwickelt. Es konnte exemplarisch gezeigt werden, dass hiermit Mais auf zwei verschiedene transgene Events hin untersucht werden kann.

Projektbeschreibung

Zwei PCR-Produkte, welche entweder den 5' Integrationsort des Transgens (TG) oder die genomische DNA, die den leeren Transgen-Integrationsort beim Wildtyp (WT) flankiert, abbilden (Fig. 1), wurden per NGS am Ion Torrent (Life Technologies, Fig. 3) sequenziert. Die ermittelten Basenabfolgen wurden anschließend der entsprechenden Referenzsequenz zugeordnet. Probenspezifische Barcodes aus 4 bis 5 Nukleotiden wurden verwendet, um Amplifikate von verschiedenen Linien in einem Sequenzierlauf mischen zu können. Dadurch ließen sich in der Datenauswertung die Proben voneinander unterscheiden. Zurzeit ist so die parallele Genotypisierung von bis zu 96 verschiedenen Proben auf die beiden transgenen Events möglich.



Figure 1: Primer binding sites used to generate the NGS templates.

FW = forward; RW = reverse; TG = transgene; WT = wild type.

Ergebnisse

Mittels des etablierten NGS Verfahrens konnte mit Bestimmtheit festgestellt werden, ob ein transgenes Event vorhanden war und welcher Allelzustand vorlag. Die homozygot transgenen Proben beinhalteten ausschließlich Sequenzen, welche identisch mit dem 5'-Integrationsort des Transgens sind. Die WT-Proben ergaben ausschließlich Sequenzen, welche identisch mit dem leeren Transgen-Integrationsort beim Wildtyp sind. Beide Sequenzen sind nur bei heterozygoten Proben zu finden. Abbildung F2 zeigt exemplarisch die Ergebnisse für eines der Transgene.

Fazit

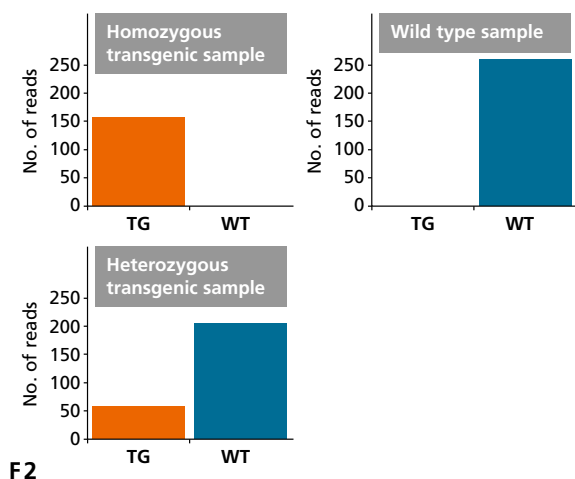
Die Zygotitätsbestimmung von transgenen Events mittels NGS ist äußerst zuverlässig, da jedes PCR Produkt oft mehr als 100-mal individuell sequenziert wird. Dadurch können statistisch verlässliche Aussagen über das Vorliegen eines jeden Allels getroffen werden. Die NGS Methode ist darüber hinaus geeignet, um eine große Anzahl Pflanzen, potentiell einige hundert, parallel zu genotypisieren, da bis zu 80 Millionen Sequenzen in einem Lauf generiert werden können. Unsere neuartige Methode ist daher ideal für eine schnelle und akkurate Genotypisierung einer großen Anzahl von Proben.

Auftraggeber / Sponsor

Bundesministerium für Bildung und Forschung
(BMBF, FKZ 0316075B)

Kooperationspartner / Cooperation partner

Euregio Analytic Biochem GmbH, Olefetal 12,
53937 Schleiden, Germany



Background and aims

Simple and reliable high-throughput methods to detect the presence and zygosity of transgenic events in plants are valuable for biotechnology and plant breeding companies seeking robust genotyping data for the assessment of new lines and breeding programs. We therefore used next-generation sequencing (NGS) to develop a rapid and accurate genotyping assay that can analyze large numbers of plants in parallel. We used two representative transgenic maize events to demonstrate the benefits of this assay.

Approach

PCR products covering the 5' border of each transgenic event (incorporating part of the transgene and the flanking genomic DNA), or the genomic sequences flanking the corresponding unfilled transgene integration site at the wild-type locus (Fig. 1) were sequenced using the Life Technologies Ion Torrent platform (Fig. 3). The reads were subsequently aligned to the corresponding reference sequences. Sample-specific barcodes, 4–5 nucleotides in length, were added to allow the analysis of multiple samples in one sequencing reaction while retaining the ability to distinguish them during data evaluation.

Results

NGS provided useful zygosity data for the two transgenic events, accurately reporting both the presence and the zygosity of the transgene. The homozygous transgenic samples representing each event exclusively showed reads that aligned with the corresponding transgene sequence, whereas wild-type samples only showed reads that aligned with the wild-type sequence surrounding the transgene integration site. The heterozygous samples showed reads aligning with both the transgene and the wild-type sequence. Figure 3 shows the genotyping results for one of these transgenic events.

Conclusion

The NGS-based zygosity assay is robust and discrete because each product is usually covered by more than 100 reads, providing statistically reliable evidence for the presence and zygosity of each allele. The NGS method is also suitable for the parallel genotyping of hundreds of plants, because up to 80 million reads can be produced in one sequencing run. Our novel method is therefore ideal for the rapid and accurate genotyping of large numbers of samples.

Contact / Ansprechpartner

Leonie Fritsch

Tel: +49 241 6085-12173

leonie.fritsch@ime.fraunhofer.de

Dr. Florian Schröper

Tel: +49 241 6085-13012

florian.schroeper@ime.fraunhofer.de

Figure 2: Zygosity of the transgenic event determined by NGS, showing the number of reads aligned with the transgene and wild-type reference sequences. TG = reads aligned to the 5' transgene sequence; WT = reads aligned to the wild-type genomic sequence flanking the integration site.

Figure 3: Life Technologies Ion Torrent platform for next-generation sequencing.

HOCHDURCHSATZ-SCREENING VON CELLULASEN MITTELS MIKROFLUIDISCHER SYSTEME

HIGH-THROUGHPUT SCREENING SYSTEM FOR CELLULASES BASED ON MICROFLUIDIC DEVICES

Hintergrund und Ziele

Aufgrund zahlreicher Anwendungen in der Papier-, Textil-, Wäscherei-, Tier- und Nahrungsmittelindustrie, in der Biospritproduktion sowie in der Landwirtschaft besitzt die Enzymklasse der Cellulasen eine große industrielle Bedeutung. Die meisten bekannten Cellulasen zeichnen sich durch eine geringe Aktivität und Stabilität aus, so dass eine Verbesserung dieser Eigenschaften einen großen Nutzen für verschiedene industrielle Prozesse darstellt. Eine Möglichkeit, diese Eigenschaften zu verändern, bietet das Protein-Engineering. Diese Technik basiert auf der Insertion von Mutationen auf DNA-Ebene und der Selektion der besten Mutanten mittels Aktivitätsbestimmung. Üblicherweise wird dieser Prozess in Mikrotiterplatten (MTP) durchgeführt, wobei in jedem Nöpfchen vereinzelte Enzymmutanten inkubiert und analysiert werden.

Im Hinblick auf den gerichteten Evolutionsprozess stellt dieser Selektionsprozess allerdings einen Kapazitätsengpass dar, da nur etwa 10^4 Klone in diesem Format selektiert werden können. Außerdem ist dieser Prozess sehr zeitaufwändig und aufgrund des hohen Verbrauchs an Plastik- und Verbrauchsmaterialien kostenintensiv.

Projekt

Um den beschriebenen Prozess zu optimieren, wurden auf Durchflusszytometrie (FACS) oder mikrofluidischen Systemen basierende Hochdurchsatz-Screeningmethoden getestet. Im Falle der MTP ist die Verbindung zwischen Genotyp (enzymkodierendes Gen) und Phänotyp (enzymatische Aktivität des Proteins) durch einen Napf der MTP gegeben, im Fall von FACS oder von mikrofluidischen Systemen muss die Verbindung durch andere Methoden, wie zum Beispiel Emulgierung oder Doppemulgierung, gewährleistet werden.

Der Vorteil von mikrofluidischen Systemen besteht darin, dass homogene Emulsionen hergestellt und abhängig von deren Enzymaktivität an spezifischen Zeitpunkten sortiert werden können. Hierfür müssen die Messungen während der linearen Phase der Enzymreaktion durchgeführt werden.

Die Herstellung monodisperser wässriger Tropfen in Fluorocarbonöl erfolgt mittels der Strömungsgeometrie eines mikrofluidischen Chips. Kurz vor dem Emulgierungsschritt werden Substrat und Zellbibliotheken abhängig von der Chipgeometrie gemischt. Die Tropfen durchlaufen zuerst eine 20-minütige Inkubationszeit, danach werden sie zu einer Sortiereinheit zurückgeführt, und im Anschluss werden positive Tropfen auf Agarplatten sortiert. Dabei wird die Anzahl an cellulasepositiven Kolonien vor und nach der Sortierung bestimmt.

Ergebnisse

Mit dieser Methode werden Bibliotheken mit verschiedenen Prozentanteilen an cellulaseproduzierenden Zellen, im Bereich von 0,1 bis 50 %, sortiert. Ausgehend von einem geringen Anteil (0,1 %) aktiver Zellen sind wir in der Lage, cellulaseproduzierende Zellen zu isolieren und um den Faktor 300 anzureichern. Des Weiteren können diese positiven Zellen mit einer Reinheit von bis zu 90 % sortiert werden.

Fazit

Es wurde ein Hochdurchsatz-Screeningsystem mittels tropfenbasierter Mikrofluidik zur Bestimmung der Cellulaseaktivität etabliert. Dieses System erlaubt es, Bibliotheken mit mehr als 10^4 verschiedenen Varianten in wenigen Stunden zu untersuchen. Darüber hinaus ermöglicht das System eine Sortierung in Abhängigkeit von der Enzymaktivität, da die Reaktionszeit präzise angepasst werden kann. Ein vergleichbares System wurde zur Sortierung von Glucose-Oxidase-Bibliotheken verwendet. Die Optimierung eines Systems zur Sortierung von Xylanasen- und Chitinasen-Bibliotheken dauert noch an.

Auftraggeber / Sponsor

Fraunhofer-Gesellschaft and DFG Cluster of Excellence
"Tailor-made Fuels from Biomass"



F1

Background and aims

Cellulases are important enzymes that are widely used in agriculture, brewing, food and feed production, and in the manufacture of paper, textiles, laundry detergents and biofuels. Most known cellulases are unstable enzymes with poor activity, so many industries would benefit from the improvement of these properties. Such improvements can be achieved by protein engineering, which involves the introduction of mutations at the genetic level and the selection of mutants based on enzymatic activity. This process is normally carried out in microtiter plates (MTPs) where each well represents a compartment around a single mutant. However only 10,000 clones can be screened simultaneously using the MTP format which is a significant bottleneck. This type of screening is also time consuming and expensive because large amounts of plastic consumables are needed.

Approach

These drawbacks can be overcome by using high-throughput screening methods based on either flow cytometry (FACS) or microfluidic devices. In MTP assays, the connection between the genotype (mutant gene) and phenotype (enzymatic activity of the protein) is maintained by the wells, whereas in FACS and microfluidics a different method is needed, such as the formation of single or double emulsions.

The advantage of microfluidic devices is that homogenous emulsions can be prepared and sorted at a specific time point after the reaction has started, therefore ensuring that measurements are taken during the linear part of the enzymatic reaction. Monodisperse aqueous drops in fluorocarbon oil were prepared using the flow-focusing geometry of a microfluidic chip. The substrate and the cell libraries were mixed by the chip geometry just prior to the emulsification step. The drops were passed through a 20-min incubation line and re-injected into a sorting device so that positive drops were sorted onto agar plates. The number of positive colonies was evaluated before and after sorting.

Results

Libraries containing different percentages (0.1–50 %) of cells expressing cellulase were sorted using the microfluidic device. We accomplished the efficient isolation of cellulase-expressing cells even starting from the lowest percentage (0.1 %) of active cells. We achieved up to 300-fold enrichment of positive cells with more than 90 % purity.

Conclusion

We have developed a high-throughput screening system for cellulase activity based on droplet microfluidics. This system allows us to screen libraries of more than 10^4 different variants in 2 hours. The system also allows sorting based on quantitative enzyme activity because the reaction time can be adjusted precisely. We have successfully developed a similar system to sort libraries of glucose oxidase mutants and we are currently optimizing related systems for the improvement of xylanases and chitinases.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Raluca Ostafe
Tel: +49-241-6085-12152
raluca.ostafe@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Overview of the microfluidic chips used for the preparation of emulsion compartments and sorting. The agar plate assay shows halos around yeast cells with cellulase activity.

FILTERHILFSSTOFFE SENKEN DIE KOSTEN IN DER PFLANZENBASIERTEN WIRKSTOFFPRODUKTION

FILTER AIDS REDUCE PRODUCTION COSTS FOR PLANT-DERIVED BIOPHARMACEUTICALS

Hintergrund und Ziele

Ein Problem bei der pflanzenbasierten Herstellung von Biopharmazeutika sind die momentan hohen Kosten, die bei der Extraktion des Wertproduktes aus den Pflanzen sowie bei der anschließenden Klärung und Reinigung anfallen, u. a. für Verbrauchsmittel wie Filter. Dies liegt an der großen Anzahl an dispergierten Partikeln und Proteinen, die im Verlauf der Extraktion durch die Zerkleinerung des pflanzlichen Gewebes freigesetzt werden. Die Partikel müssen aufwendig aus dem Extrakt entfernt werden, bevor empfindliche Trennverfahren wie die Chromatographie zur Isolierung des Produktes eingesetzt werden können. Bisher konnten sogenannte Flockungsmittel (geladene Polymere) erfolgreich eingesetzt werden, um die dispergierten Partikel zu vernetzen, ihren effektiven Durchmesser zu vergrößern und sie so leichter abtrennbar zu machen. Dadurch sanken die Kosten für Filter und entsprechendes Verbrauchsmaterial um 50 % (20 % der Produktionskosten). Diese Filter (Fig. 1) machen aber immer noch mehr als 40 % der Produktionskosten aus. Die Filterkapazität (filtrierbares Volumen je Filterfläche) sollte daher weiter erhöht werden, was durch den Einsatz von Filterhilfsstoffen (z. B. Zellulosefasern) erreicht werden kann.

Projektbeschreibung

Ein monoklonaler Antikörper (2G12) sowie ein Fluoreszenzprotein (DsRed) wurden aus transgenen Tabakpflanzen extrahiert und wie zuvor mit Flockungsmitteln behandelt. Allerdings wurden im darauffolgenden Tiefenfiltrationsschritt verschiedene Filterhilfsstoffe unterschiedlicher Größe bei diversen pH-Werten und Pufferleitfähigkeiten eingesetzt. Der Effekt auf die Proteinausbeuten sowie die Filterkapazität wurde untersucht.

Ergebnisse

Filterhilfsmittel mit Faserlängen von 28 bis 800 μm wurden in Konzentration zwischen 2 und 10 g L^{-1} getestet (Fig. 2). Die Proteinausbeuten wurden nicht beeinflusst. Während

der Einfluss des pH-Wertes moderat war, sorgte eine ansteigende Leitfähigkeit für niedrigere Filterkapazitäten aufgrund einer verringerten Effektivität der Flockungsmittel.

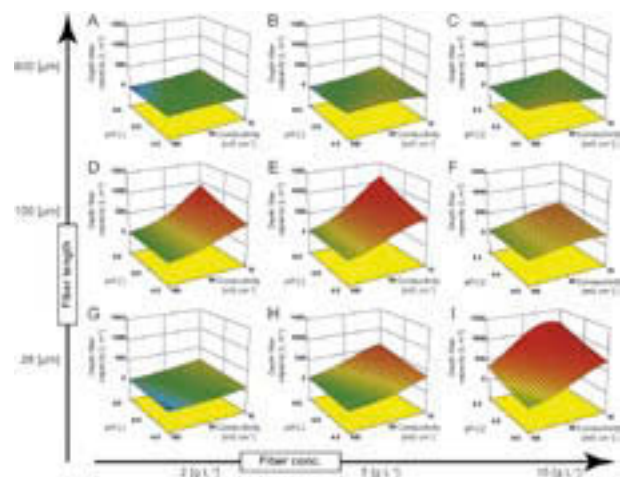


Figure 2: Effect of different cellulose-based filter aids on the capacity of depth filters during the clarification of tobacco extracts.

Dennoch konnte durch eine Kombination von 30 μm Faserlänge und Konzentrationen von $\sim 10 \text{ g L}^{-1}$ eine Steigerung der Filterkapazität von ca. 50 L m^{-2} auf über 1000 L m^{-2} erzielt werden. Dadurch sanken die Verbrauchsmittel- und Filterkosten um weitere 30 %.

Fazit

Der Einsatz von kostengünstigen Filterhilfsmitteln wie Zellulosefasern führte zu einer Steigerung der Filterkapazität um den Faktor 20 und reduziert somit die je Produktionszyklus anfallende Menge an Verbrauchsmaterial und Filtermodulen. Dadurch konnten die Kosten um 30 % gesenkt werden, wodurch sich die wirtschaftliche Konkurrenzfähigkeit von pflanzenbasierten Produktionsprozessen deutlich verbessert.

Auftraggeber / Sponsor

Fraunhofer-Zukunftsstiftung



F1

Background and aims

The production costs for plant-derived biopharmaceuticals increase during downstream processing because single-use filters are needed to remove the large number of dispersed particles released when plant tissues are disrupted. The particles must be removed from the extract to avoid fouling the chromatography media which are required to separate the product from host cell proteins also released during extraction. Charged polymers known as flocculants can be used to cross-link dispersed particles, thereby increasing their effective diameter and facilitating solid-liquid separation. This has reduced filter and consumables costs by 50 % (20 % of total production costs). However, depth filters (Fig. 1) still account for more than 40 % of the total production costs and any strategy to increase the filter capacity (i.e. the volume that can be filtered per unit area) would therefore increase the economic feasibility of the process.

Approach

A monoclonal antibody (2G12) and a fluorescent protein (DsRed) were extracted from transgenic tobacco leaves and the extract was treated with flocculants to improve the removal of dispersed particles. However, we also added various sizes of filter aids during the subsequent depth filtration step, and tested their performance at different buffer pH values and conductivities to determine their effect on protein recovery and filter capacity.

Results

Filter aids with mean fiber lengths of 28–800 μm were tested at concentrations of 2–10 g L^{-1} (Fig. 2). There was no impact on protein recovery. The effect of pH was only moderate but increasing the conductivity resulted in a loss of filter capacity because this reduced the efficacy of the flocculants. Even so, the presence of 30- μm fibers at a concentration of 10 g L^{-1} increased the filter capacity from 50 L m^{-2} to $>1000 \text{ L m}^{-2}$, thus reducing the cost of consumables by 30 %.

Conclusion

The introduction of cost-effective filter aids such as cellulose fibers increased depth filter capacity 20-fold and reduced the number of filter modules required per production cycle. The cost of consumables was therefore reduced by 30 %. This strategy increases the economic viability of plant-based processes for the production of biopharmaceutical proteins.

Kooperationspartner / Cooperation partner

Lehmann & Voss & Co., Erbslöh

Contact / Ansprechpartner

Dr. Johannes F. Buyel

Tel: +49 241 6085-13162

johannes.buyel@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Different types of depth filters.

TRANSIENTE PRODUKTION REKOMBINANTER PROTEINE IN GEPACKTEN PFLANZENZELLEN

TRANSIENT EXPRESSION OF RECOMBINANT PROTEINS IN PACKED PLANT CELLS

Hintergrund und Ziele

Pflanzen bieten sich seit kurzem als ein alternatives Produktionssystem für rekombinante pharmazeutische Proteine an. Neben der Expression in gentechnisch stabil veränderten Pflanzen werden Proteine zudem häufig auch transient in unveränderten Pflanzen exprimiert. Hierbei werden Blätter oder ganze Pflanzen mit transgenen Agrobakterien infiltriert, welche dann zahlreiche Kopien der genetischen Information für das gewünschte Protein in die Pflanzenzellen übertragen. Dadurch werden nach kurzer Zeit (3 bis 10 Tage) hohe Produktlevel erreicht. Aufgrund der hohen Produktausbeuten und der geringen Zeit von der Identifizierung eines Gens bis zum Produkt (unter drei Monaten) werden mittlerweile, vor allem in Nordamerika, pflanzenbasierte transiente Expressionssysteme für die kommerzielle Herstellung von Notfallimpfstoffen verwendet. Gegenüber Blättern oder ganzen Pflanzen bieten Pflanzensuspensionszellen jedoch den Vorteil, dass sie besser für eine GMP-gerechte Produktion geeignet sind, da sie unter hoch kontrollierten Bedingungen in von der Umwelt völlig abgeschotteten Fermentern angezogen werden können. Somit ist die Qualität der bereitgestellten Biomasse reproduzierbarer und unabhängig von klimatischen Bedingungen. Zudem ist die Erhöhung der Biomasse in Fermentern einfacher und schneller zu erreichen als bei der Anzucht ganzer Pflanzen in Gewächshäusern oder Kulturräumen. Jedoch fehlt bisher ein verlässlicher, reproduzierbarer und effektiver Prozess für eine transiente Expression in Pflanzensuspensionszellen.

Projektbeschreibung

Gegenwärtige Methoden, die auf einer Kokultivierung mit Agrobakterien in Suspension beruhen, sind für kommerzielle Anwendungen ungeeignet, da der Ertrag an rekombinanten Proteinen häufig zu gering ist. Ansätze zur Optimierung der konventionellen Transfektionsparameter führten nur zu geringen Verbesserungen. Folglich wurde eine andere Vorgehensweise entwickelt, bei der die Transfektion mit Agrobakterien

in einer völlig anderen Umgebung erfolgt als die Expression des Produktes.

Ergebnisse

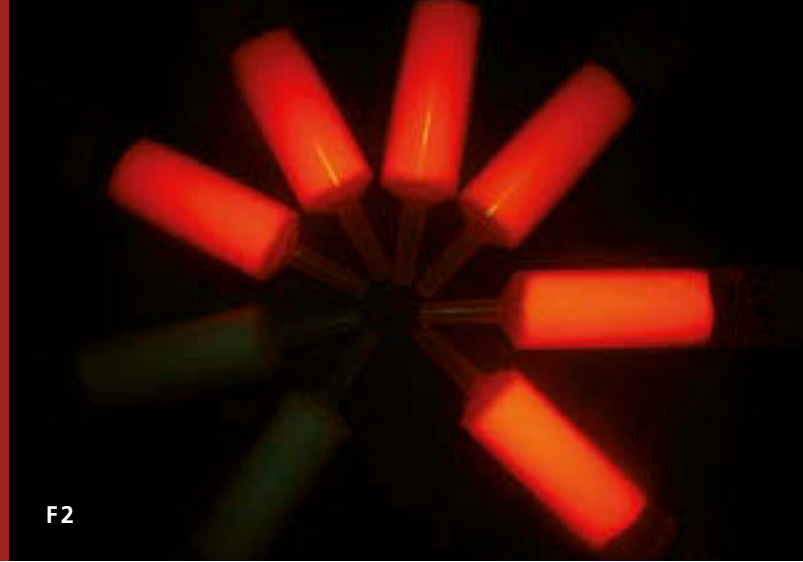
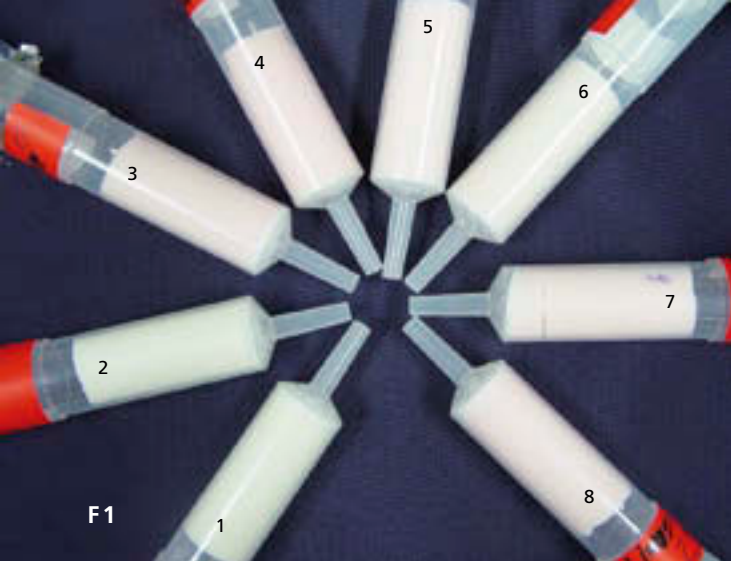
Im Vergleich zu existierenden Transfektionsmethoden liegt die Innovation darin, das Kulturmedium komplett mittels Vakuumfiltration zu entfernen. Daraus resultierte ein Filterkuchen aus lose gepackten Pflanzenzellen, der mit einer Agrobakteriensuspension infiltriert wurde. Nach 30 Minuten wurde die Infiltrationsflüssigkeit entfernt, und die gepackten Zellen wurden bei hoher Luftfeuchte zur Gewährleistung einer ausreichenden Belüftung ohne Medium weiterkultiviert. Nach 4 bis 6 Tagen wurden die Zellen geerntet und die transient exprimierten Proteine analysiert. Die Expressionslevel bei den gepackten Zellen waren bis zu 50-fach höher als bei transient transformierten Zellen in Suspension und vergleichbar mit den Mengen in transient transformierten Tabakpflanzen. Neben den fluoreszierenden Proteinen DsRed und GFP konnten auch verschiedene Antikörper, Enzyme und Malariaantigene erfolgreich exprimiert werden. Die Methode funktionierte mit unterschiedlich alten Zellen (4 bis 11 Tage) und mit Agrobakterienkonzentrationen von OD 0,02 bis OD 2. Sie wurde auch bereits in verschiedenen Formaten und Maßstäben, etwa Mikrotiterplatten für Hochdurchsatz-Screening oder großen Scheiben und Säulen für die Produktion im größeren Maßstab, angewandt.

Fazit

Wir konnten eine neuartige transiente Expressionstechnik etablieren, die auf Pflanzenzellen in Form eines von Medium befreiten, porösen und kompakten Zellverbands beruht, welcher effizient mit Agrobakterien transfiziert werden kann.

Auftraggeber / Sponsor

Fraunhofer-Zukunftsstiftung



Background and aims

The production of recombinant proteins in plants can be achieved by stable transformation or transient expression. The latter does not require genetic modification: whole plants or leaves are infiltrated with *Agrobacterium tumefaciens*, which introduces the gene encoding the recombinant protein into many plant cells without transgene integration. Large amounts of the recombinant protein accumulate over the next 3–10 days. The high yield and short production cycle (less than 3 months from gene to product) have encouraged the adoption of plant-based transient expression systems for the commercial production of emergency vaccines, mainly in North America. Unlike leaves or whole plants, plant cell suspension cultures are better suited for GMP manufacturing because they can be grown in full containment under controlled conditions, producing biomass of more reproducible quality regardless of climatic conditions. The scaling-up of biomass in fermenters is also easier and faster than whole plants in greenhouses or growth chambers. However, a reliable, reproducible and effective process for the transient expression of proteins in plant suspension cells has yet to be described.

Approach

Transient expression in plant cell cultures can be achieved by the co-cultivation of cells with *A. tumefaciens* but the yields are generally too low for commercial applications. Attempts to optimize conventional transfection methods have achieved only minor improvements. We therefore developed a novel method, in which transfection and protein expression take place in an entirely different environment.

Results

In contrast to existing transfection methods, the innovative step in our novel approach is that the plant cell culture medium was completely removed from the cell suspension culture by vacuum filtration. This produced a filter cake consisting of

loosely-packed plant cells. The cake was infiltrated with *A. tumefaciens* for 30 min before the infiltration liquid was removed. The packed cells were then cultivated under high humidity conditions without medium to ensure sufficient aeration. After 4–6 days, the cells were harvested and analyzed for the transient expression of recombinant proteins. Expression levels in the packed cells were up to 50-fold higher than the same cells transfected in suspension, and the yields were similar to those achieved by transient expression in tobacco plants. We confirmed the versatility of packed plant cells by expressing the fluorescent proteins DsRed and GFP, as well as several antibodies, enzymes and malaria antigens. The procedure also worked with cells of different ages (4–11 days) and with *A. tumefaciens* concentrations from OD 0.02 to OD 2. The method has been implemented in multiple formats and scales, including microtiter plates for high-throughput screening and large discs and columns for scaled-up production.

Conclusion

We have established a novel transient expression technology based on plant cell biomass in form of medium-deprived, porous, compact cell packs that can be transfected efficiently by *A. tumefaciens*.

Contact / Ansprechpartner

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

Figure 1: Columns packed with BY-2 suspension cells transfected with different DsRed expression constructs (3-8), transfected with a GFP expression construct (2) and untreated (1), shown under white light.

Figure 2: Same columns as shown in Figure 1, but shown under green light to excite DsRed.

DAS ERA-NET BIODIVERSA FÖRDERT FORSCHUNGEN ZUM INVASIVEN ASIATISCHEN MARIENKÄFER

ERA-NET BIODIVERSA EXOTIC PROJECT ON THE INVASIVE HARLEQUIN LADYBIRD

Hintergrund und Ziele

Das ERA-NET BiodivERSA ist ein Netzwerk nationaler Förderorganisationen, das europäische Verbundforschung zum Schutz und zur nachhaltigen Nutzung der Biodiversität finanziert. In 2012/2013 fokussierte der Aufruf zur Einreichung von Anträgen auf die Förderung von Verbundprojekten, die sich invasiven Arten und biologischen Invasionen widmen. Der Evaluationsprozess der eingereichten Forschungsanträge resultierte in einer Auswahl von neun Verbundprojekten, die mit insgesamt 8,8 Millionen € gefördert werden. Obwohl zahlreiche Projektanträge eingereicht worden waren und um eine Zuteilung konkurrierten, konnte sich das Projekt EXOTIC (EXperimentally Orientated genomics to Tackle Insects' adaptive Challenges during bioinvasions: the ladybird *Harmonia axyridis* as model species) durchsetzen und mit acht anderen Projekten eine Förderung erlangen. An dem Forschungsverbund EXOTIC, der von Dezember 2013 bis November 2017 mit insgesamt knapp 700.000 € gefördert wird, ist auch der Leiter der Fraunhofer Projektgruppe Bioressourcen in Gießen, Prof. Dr. Andreas Vilcinskas, beteiligt. Er möchte mit seinen Arbeiten dazu beitragen, erstmalig auf genomischer Ebene diejenigen Faktoren zu analysieren, die invasive von nicht-invasiven Arten unterscheiden.

Projektbeschreibung

Der Asiatische Marienkäfer *Harmonia axyridis* ist in der Invasionsbiologie ein etablierter Modellorganismus, der sich außerhalb seines ursprünglichen Verbreitungsgebietes erfolgreich gegen heimische Marienkäferarten durchsetzen kann. EXOTIC wurde von Forschern aus drei EU-Ländern (Belgien, Frankreich und Deutschland) konzipiert, um einerseits die genetischen Anpassungen, die invasiven Erfolg vermitteln können, zu entschlüsseln und andererseits die negativen Auswirkungen auf heimische Marienkäfer zu erfassen. Innerhalb des Projektes wird eine umfassende Genom- und Transkriptomdatenbank aufgebaut, die in Verbindung mit geeigneten statistischen Verfahren Simulationen ermöglicht, mit denen genetische

Signaturen von Adaptationen bei biologischen Invasionen darstellbar sind. Durch den kombinierten Einsatz von Selektionsexperimenten im Labor und von quantitativen genetischen Methoden soll die phänotypische Ausprägung des Aggregationsverhaltens sowie der Immun- und Stressreaktionen in verschiedenen invasiven und nicht-invasiven Populationen des Asiatischen Marienkäfers analysiert werden. Komplementär dazu werden genetische Studien in der Natur durchgeführt, um die im Verlauf von Invasionen relativ schnell auftretenden adaptiven Veränderungen erfassen zu können. Den Vorgaben des BiodivERSA-Programms entsprechend wird auch das Gefahrenpotential des invasiven Asiatischen Marienkäfers für heimische Marienkäfer beleuchtet. Dabei wird untersucht, ob die kürzlich bei *H. axyridis* entdeckten Microsporidien auf heimische Marienkäfer übertragbar sind, wenn diese dessen kontaminierte Eier oder Larven fressen. Wäre dies der Fall, so könnten die eingeführten und bei den heimischen Arten als Krankheitserreger wirkenden Microsporidien das Aussterben heimischer Marienkäfer verursachen.

Ergebnisse

Über die bisherigen Forschungen der Fraunhofer-Projektgruppe Bioressourcen am Asiatischen Marienkäfer wurde in vorangegangenen Ausgaben bereits ausführlich berichtet. In der Dezemberausgabe 2014 erschien in der Zeitschrift „Biologie in unserer Zeit“ eine Titelstory zum Thema.

Fazit

Das bewilligte Forschungsprojekt bietet eine hervorragende Perspektive, um die Kompetenzen des IME in der Biodiversitätsforschung und in der Invasionsökologie auszubauen.

Auftraggeber / Sponsor

Deutsche Forschungsgemeinschaft über das ERA-Net BiodivERSA Programm (VI 219/7-1)



Background and aims

The ERA-NET BiodivERsA is a network of national funding organizations promoting pan-European research that generates knowledge for the conservation and sustainable management of biodiversity. The 2012–2013 call for proposals focused on invasive species and biological invasions. The evaluation process resulted in the funding of nine projects (total funding 8.8 million euro) including EXOTIC (EXperimentally Orientated genomics to Tackle Insects' adaptive Challenges during bioinvasions: the ladybird *Harmonia axyridis* as model species) which included the head of the Fraunhofer IME Bioresources project group, Prof. Dr. Andreas Vilcinskis, among its applicants. This was a remarkable success because the approval rate across the 77 submitted proposals was only 11 %. The EXOTIC project is funded from December 2013 to November 2017 (about 700,000 euro per year). The main goal is to find genomic correlates of the differences between invasive and non-invasive species.

Approach

The harlequin ladybird *Harmonia axyridis* has emerged as an attractive model species for invasion biology, reflecting its remarkable capacity to outcompete native ladybird species when introduced into new habitats. EXOTIC was designed by researchers from three EU countries (Belgium, France and Germany) to decipher the adaptive pathways underlying the global invasive success of *H. axyridis* and to assess the negative impact on native ladybird species. The project combines the development of genomic and transcriptomic resources (and associated statistical methods) with simulation-based investigations to determine the genomic signatures of adaptations. The genetic basis of three traits that evolved during invasion will be investigated by laboratory selection experiments and the quantitative genetic analysis of phenotypic differences in aggregation behavior, immunity and stress responses between different populations. Complementary genomic analysis of natural populations will be carried out to address rapid adaptive shifts associated with

invasion. To characterize the impact of biological invaders, we will evaluate the potential threat of the recently discovered *H. axyridis*-associated microsporidia towards indigenous ladybird species. Specifically, we will investigate whether the microsporidia, which are tolerated by the invasive carrier, can spread following intraguild predation thus killing indigenous ladybirds and ultimately causing their decline.

Results

Fraunhofer IME research on the invasive ladybird *H. axyridis* was described in detail in the 2013–2014 annual report.

Conclusion

The project provides an ideal opportunity to expand the expertise of the Fraunhofer IME Bioresources group in biodiversity research and invasion ecology.

Kooperationspartner / Cooperation partner

Dr. Heiko Vogel,
Max-Planck-Institut für chemische Ökologie, Jena
Dr. Arnaud Estoup,
INRA, The Center for Biology and Management of Populations
Dr. Benoit Facon,
INRA, The Center for Biology and Management of Populations
Dr. Francois Verheggen,
University of Liège, Gembloux Agro-Biotech, Belgium

Contact / Ansprechpartner

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

Figure 1: The harlequin ladybird (*Harmonia axyridis*) bred at IME Gießen showing different spot patterns.

DAS FRAUNHOFER-MAX-PLANCK-KOOPERATIONS-PROGRAMM FÖRDMT AIM-BIOTECH-PROJEKT

AIM-BIOTECH SUPPORTED BY THE FRAUNHOFER-MAX PLANCK COOPERATION PROGRAM

Hintergrund

Das neue Forschungsprojekt „Application of Insect-associated microbes in industrial biotechnology – AIM-Biotech“ wird durch das Fraunhofer-Max-Planck-Kooperationsprogramm gefördert. Das Projekt mit einer Laufzeit von vier Jahren ist im Januar 2015 gestartet und verfügt über eine jährliche Fördersumme von 200.000 €.

Insekten sind die vielfältigsten Organismen der Erde. Sie selbst dienen oft als Lebensraum für eine erstaunlich hohe Anzahl an Mikroorganismen. Viele Insekten profitieren von ihren mikrobiellen Symbionten, die Sekundärmetabolite zur chemischen Verteidigung oder Enzyme produzieren, welche dem Wirt die Verwertung spezieller Nahrung ermöglichen.

Die Entwicklung insektenassoziierter Mikroorganismen als biologische Ressource zur Produktion von Enzymen sowie die Ableitung eigenständiger biotechnologischer Werkzeuge ist Ziel des AIM-Biotech-Projektes, um so den „Werkzeugkasten“ der industriellen (Weißen) Biotechnologie zu erweitern. Der Fokus dieses „Werkzeugkastens“ liegt auf der Biotransformation von Rohstoffen in potentiell nützliche Industrieprodukte überwiegend durch die Nutzung der Mikroorganismen selbst und/oder designer Enzyme.

Zusammenarbeit der Partner

Die sehr gut etablierte Zusammenarbeit zwischen dem IME und dem MPI im Bereich der chemischen Ökologie hat bereits jetzt zur Entdeckung von neuen Mikroorganismen geführt, die den Wirtsinsekten helfen, sich an spezielle Nahrung anzupassen. Im AIM-Biotech-Projekt werden Insekten-Mikroorganismen-Modellsysteme untersucht, um die assoziierten Mikroorganismen und deren Sekundärmetabolite zu charakterisieren und die Kultivierung solcher Mikroorganismen in Bioreaktoren zu erleichtern. Dazu werden die umfangreichen Kenntnisse beider Partner in der Ökologie und in der Mikrobiota ausgewählter Insektenarten eingesetzt. Dies sind insbesondere die Kenntnisse über ihre Anpassungsfähigkeit an Mangelernährung oder die Toxinaufnahme aus der Nahrung. Die neuesten,

durchaus überraschenden Daten bezüglich der mit dem Totengräberkäfer *Nicrophorus vespilloides* assoziierten Hefen werden ebenso genutzt. Die Ergebnisse dieser eher grundlagenorientierten Forschung über Insekten und deren Mikrobiota (Bakterien oder Pilze) sollen direkt in Prozessen wie etwa der Biodegradation und der Produktion von Biotensiden oder Enzymen Anwendung finden.

Forschungsinhalt

Fortgeschrittene und sich ergänzende Methoden, die die Bereiche Biochemie (Bioassays, Proteomics), Molekularbiologie (RNA-Sequenzierungen der Insekten und deren Mikrobiota) und Zellbiologie (Zellkulturen, Enzymassays, biotechnologische Aufarbeitung) umfassen, werden genutzt, um die Interaktion zwischen Insektenarten, die einzigartige ökologische Nischen besetzen, und deren Mikrobiota zu entschlüsseln, wobei die Aufteilung adaptiver Vorgänge zur effizienteren Biomassekonversion zwischen Wirt und Symbiont herausgestellt wird. Drei Insektenarten werden für die Charakterisierung dieser Interaktionen zwischen Insekten und deren Mikrobiota verwendet:

- Die Kleidermotte (*Tineola bisselliella*): Sie ist ein Modell zur Untersuchung der Anpassungsfähigkeit von Insekten an die einzigartige und normalerweise unzugängliche Nahrungsquelle Keratin.
- Die schwarze Soldatenfliege (*Hermetia illucens*): Sie ist ein hocheffizienter Zersetzer und ein Modell zur Untersuchung der Adaption an extreme Umweltbedingungen und Nahrungsquellen.
- Der Totengräberkäfer (*Nicrophorus vespilloides*): Er ist ein Modell zur Untersuchung des Sozialverhaltens, der Adaption an Fleischkonservierung bzw. -verdau sowie der Produktion von antimikrobiellen Substanzen.

Kooperationspartner / Cooperation partner

Max Planck Institute of Chemical Ecology
Prof. Dr. David Heckel, Director Department of Entomology
Dr. Heiko Vogel, Group Leader Department of Entomology



F1



F2



F3

Background

A new project “Application of insect-associated microbes in industrial biotechnology – AIM-Biotech” will be supported by the Fraunhofer and Max Planck cooperation program. The project is scheduled to run for 4 years and commenced in January 2015 with annual funding of 200,000 euro. Insects are the most diverse organisms on earth and recently they have been shown to be associated with an unanticipated large number of microbes. Many insects benefit from microbial symbionts that produce secondary metabolites used by the host as chemical defenses, or enzymes that allow the host to exploit specialized diets. The AIM-Biotech project will develop insect-associated microbes as biological resources for the production of enzymes and as tools in their own right to expand the industrial biotechnology toolbox. The toolbox will be used for the biotransformation of raw materials into potentially useful industrial products, predominantly using microbes and/or their enzymes.

Interactions between the partners

The well-established collaboration between the Fraunhofer IME and the MPI in the area of Chemical Ecology has already resulted in the discovery of novel microbes that may help their insect hosts to adapt to particular diets. In the AIM-Biotech project, insect-microbe model systems will be investigated to characterize the associated microbes and their natural products, and to facilitate the cultivation of such microbes in bioreactors.

For this purpose, the extensive knowledge of both partners will be used to bring together information on the ecology and microbiota of selected insect species, their adaptation to dietary toxins or restrictions, and our recent exciting data concerning yeasts associated with the burying beetle *Nicrophorus vespilloides*. Basic research on the insect hosts and their microbiota (bacteria and fungi) will be applied directly in processes such as biodegradation and the production of biosurfactants and enzymes.

R&D content

Advanced and complementary methods encompassing biochemistry (bioassays, proteomics), molecular biology (RNA-Seq analysis of insects and their microbiota) and cell biology (cell culture, enzyme assays, and biotechnology-based processing) will be used to decipher the interactions between insect species occupying unique ecological niches and their microbiota, emphasizing the partitioning of adaptive processes between the host and symbiont to convert biomass more efficiently. Three model insect species will be used to characterize the interactions between insects and their microbiota:

- The clothes moth (*Tineola bisselliella*), a model of insect adaptations to unique and usually inaccessible food sources, in this case keratin.
- The black soldier fly (*Hermetia illucens*), a highly efficient decomposer, and a model to study adaptations to extreme environments and food sources.
- The burying beetle (*Nicrophorus vespilloides*), a necrophore and a model to study social behavior, adaptations to meat conservation, digestion and the production of antimicrobials.

Auftraggeber / Sponsor

Kooperationsprojekt der Fraunhofer-Gesellschaft und Max-Planck-Gesellschaft

Contact / Ansprechpartner

Prof. Dr. Andreas Vilcinskis

Tel: +49 641 9939-500

andreas.vilcinskis@ime.fraunhofer.de

Figure 1: The clothes moth – *Tineola bisselliella*.

Figure 2: The black soldier fly – *Hermetia illucens*.

Figure 3: The burying beetle – *Nicrophorus vespilloides*.

METABOLIC CONTROL ANALYSIS DES MEP-BIOSYNTHESEWEGS

METABOLIC CONTROL ANALYSIS OF THE MEP PATHWAY

Hintergrund und Ziele

Der 2-C-Methylerythritol-4-phosphate (MEP)-Biosyntheseweg wird in Pflanzen und vielen Bakterien zur Herstellung von Terpenoiden genutzt. Die Terpenoide bilden eine der größten und diversesten in der Natur vorkommenden Gruppen chemischer Verbindungen. Die von Terpenoiden bewältigten Funktionen in Organismen reichen von Kommunikation über Protektion bis hin zu Geschmacks- und Geruchsträgern. Eine Vielzahl von Terpenoiden besitzen zudem ökonomische Relevanz. Hierunter fallen Pharmazeutika, wie unter anderem das Artemisinin zur Behandlung von Malaria oder das Taxol, welches als Chemotherapeutikum Verwendung findet. Eine weitere ökonomisch und ökologisch interessante Klasse bilden Terpenoide, welche als Bulkchemikalien oder Treibstoff verwendet werden können. Ein besonderes Augenmerk liegt hier in der Forschung auf dem Isopren (C5) und dem Farnesen (C15). Trotz intensiver Forschung im letzten Jahrzehnt ist die Ausbeute an Terpenoiden in biotechnologischen Prozessen gering. Dies ist vor allem auf einen Mangel an Wissen über Regulation und auf eine unzureichende quantitative Beschreibung des Biosynthesewegs zurückzuführen.

Projektbeschreibung

Seit 2013 forschen das Max-Planck-Institut für chemische Ökologie (ICE) und das Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie IME zusammen am MEP-Biosyntheseweg. Durch den auf Grundlagenforschung im Feld Terpenoide ausgerichteten Schwerpunkt des ICEs und durch die Expertise des IME im Bereich des *Metabolic Engineering* ergeben sich Synergien bei der Analyse und Nutzung des MEP-Biosynthesewegs zur Herstellung von Terpenoiden. *Metabolic Flux Analysis* (MFA) und *Metabolic Control Analysis* (MCA) erlauben einen Einblick in den Kohlenstofffluss im Biosyntheseweg und zugleich dessen Kontrolle durch die verschiedenen beteiligten Enzyme. Die hierdurch erhobenen quantitativen Daten werden zur Optimierung mikrobiologischer Systeme zur Herstellung von Terpenoiden genutzt.

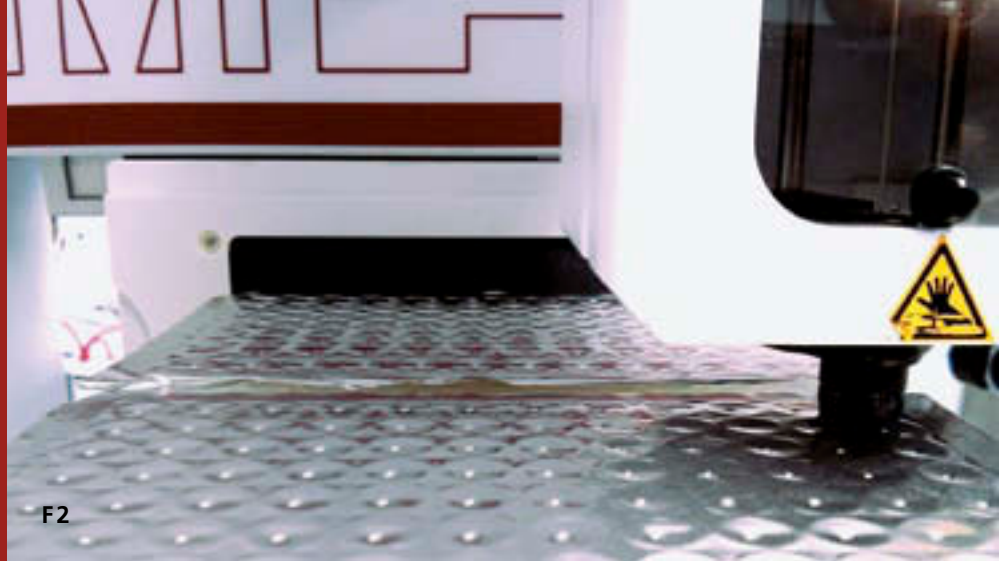
Ergebnisse

Zu Beginn des Projektes wurden Methoden zur absoluten Quantifizierung der Enzym- und Intermediatkonzentrationen des MEP-Biosynthesewegs in der Zelle erstellt. Hierfür wurden *Targeted Proteomics*- und *Metabolomics* Analysen verwendet. Nachfolgend wurden diese Methoden zur Bestimmung des Flusses durch den Biosyntheseweg genutzt. Neben der Etablierung dieser analytischen Methoden wurden artifizielle Gencluster zur Isopren- und Farnesenherstellung in *Escherichia coli* eingebracht.

Kürzlich wurden Mutantenbibliotheken erstellt, welche eine unterschiedliche Expression der Enzyme des MEP-Wegs zeigen. Diese wurde durch die Veränderung der Ribosomenbindestellen mit Hilfe der Red-Proteine des Phagen Lambda erreicht. Für das Screening interessanter Mutanten wurde eine sensitive Hochdurchsatz-GC-MS/MS-Methode entwickelt. Des Weiteren wurde eine Methode etabliert, um die Isoprenemission aus Produktionskulturen mittels eines *Proton-Transfer-Reaktions-Massenspektrometers* in Echtzeit zu verfolgen.

Auftraggeber / Sponsor

Kooperationsprojekt der Fraunhofer-Gesellschaft und der Max-Planck-Gesellschaft



Background and aims

The 2-C-methylerythritol 4-phosphate (MEP) pathway is found in plants and most bacteria, and is used for the synthesis of terpenoids, one the largest and most diverse group of biochemical compounds. In nature, terpenoids function as communication, protection and flavor agents, but numerous terpenoids are also valuable to humans. These include pharmaceuticals such as artemisinin for the treatment of malaria and paclitaxel for the treatment of cancer, but other terpenoids are potential alternatives for conventional bulk chemicals and fuels. In this context, our research focused on isoprene (C5) and farnesene (C15). Despite intensive research over the last decade, biotechnology-based approaches have been unable to achieve high yields of terpenoids in heterologous systems, partly due to our incomplete understanding of the regulation of the MEP pathway and its quantitative characteristics.

Approach

In 2013, Fraunhofer IME began a collaborative research project with the Max Planck Institute for Chemical Ecology (MP-ICE) to engineer the MEP pathway for the production of terpenoids. The project synergistically combines fundamental terpenoid research carried out by the MP-ICE and Fraunhofer IME expertise in *metabolic engineering*.

Metabolic flux analysis (MFA) and *metabolic control analysis* (MCA) were used to gain insight into the carbon flux through the pathway and the control exerted by different enzymes. These quantitative data were then used to optimize terpenoid-producing strains of the bacterium *Escherichia coli*.

Results

Initially, we developed methods for the absolute quantification of enzymes and intermediates in the MEP pathway using targeted proteomics and metabolomics. These methods were subsequently used to measure the carbon flux through the pathway. In addition to the analytical work, artificial gene

clusters were engineered for the production of isoprene and farnesene in *E. coli*. We have generated mutant libraries, in which the MEP pathway enzymes are expressed at different levels, by mutating the ribosome binding site using the proteins of the lambda Red phage. The libraries were screened for terpenoid production using a sensitive, high-throughput GC-MS/MS method. A proton transfer reaction MS method was also developed for the real-time measurement of isoprene emission from the production strains.

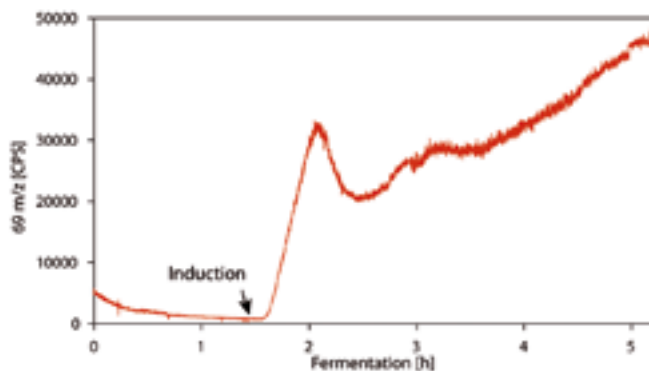


Figure 3: Real-time isoprene detection by proton transfer reaction MS.

Contact / Ansprechpartner

Daniel Volke
Tel.: +49 241 6085-11282
daniel.volke@ime.fraunhofer.de

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

Figure 1: Fed-batch fermentation of *Escherichia coli* for the production of isoprene.

Figure 2: High-throughput GC-MS/MS screening of mutant libraries.

METABOLIC ENGINEERING VON CLOSTRIDIEN MITTELS GENOMISCHER INTEGRATION

METABOLIC ENGINEERING OF *CLOSTRIDIUM* SPP. BY GENOMIC INTEGRATION

Hintergrund und Ziele

Aufgrund des zunehmenden Energiebedarfs bei gleichzeitig knapper werdenden fossilen Ressourcen ist es nötig, nachhaltige Alternativen für die Herstellung von Grundchemikalien und Treibstoffen zu entwickeln. Hierzu bieten sich besonders biologische Prozesse an, welche auf nachwachsenden Rohstoffen wie Lignocellulose basieren. Lignocellulose, deren Erzeugung nicht in direkter Konkurrenz mit der Lebensmittelproduktion steht, ist weltweit das am meisten vorkommende Biopolymer und besteht meist zur Hälfte aus Zellulose. Mikroorganismen, wie z. B. *Clostridium cellulolyticum*, können Zellulose natürlich verstoffwechseln und eignen sich von daher als Produktionsorganismen. Mittels *Metabolic Engineering* können diese Organismen so manipuliert werden, dass sie die gewünschten Produkte herstellen. Üblicherweise erfolgt die Expression heterologer Stoffwechselwege mittels Plasmiden, welche mit Hilfe von Resistenzmarkern sowie durch Zugabe von Antibiotika selektiert werden müssen. Dies ist aus ökonomischer Sicht für großtechnische Fermentationen nicht praktikabel. Durch die Integration der Stoffwechselwege in das Genom kann die permanente Zugabe von Antibiotika umgangen werden, da genomische Integrationen ohne Selektion stabil vererbt werden.

Projektbeschreibung

Zur Herstellung von zellulosebasiertem Butanol, ein Biokraftstoff der nächsten Generation, soll der Butanol-Biosyntheseweg aus *C. acetobutylicum* in *C. cellulolyticum* eingebracht werden. Um eine stabile Expression des Stoffwechselweges zu gewährleisten, soll das Butanol-Gencluster mit Hilfe der Transposase *Himar1* in das Genom integriert werden. Dieses Integrationssystem bietet gleich mehrere Vorteile: Die Integration erfolgt ungerichtet und erlaubt Mehrfachintegrationen. Des Weiteren kann die Genexpression gegebenenfalls noch durch Positionseffekte gesteigert werden. Da *Himar1* keine spezifischen Kofaktoren benötigt, kann dieses Integrationssystem leicht auf andere industriell relevante Organismen übertragen werden.

Ergebnisse

C. cellulolyticum wurde mit einem Vektor transformiert, welcher den Gencluster des Butanol-Biosyntheseweges enthält. Die Funktionalität dieses Stoffwechselweges in *C. cellulolyticum* wurde über Produktbildung mittels Gaschromatographie nachgewiesen. Um nun eine stabile Expression ohne Antibiotikaselektion zu gewährleisten, erfolgte die Integration des Genclusters in das Genom mit Hilfe der *Himar1*-Transposase. Isolierte Integrierte zeigten eine stabile Butanolproduktion, wobei diese geringer war als bei der vektorbasierten Expression. Um diese in den Integrierten zu steigern, wurde eine Mehrfachintegrierte hergestellt. Mittels Gesamtgenomsequenzierung konnte nachgewiesen werden, dass der Cluster insgesamt viermal im Genom vorliegt. Durch die „erhöhte Gendosis“ konnte die Expression gesteigert sowie eine effizientere Butanolproduktion erreicht werden.

Fazit

In diesem Projekt ist es gelungen, den Butanolbiosyntheseweg in *C. cellulolyticum* einzubringen und stabil in das Genom zu integrieren. Die erzielte Butanolproduktion konnte durch eine Mehrfachintegration erfolgreich gesteigert werden. Eine weitere Verbesserung der Produktausbeute könnte durch ein Ausschalten konkurrierender Reaktionswege erfolgen.

Auftraggeber / Sponsor

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)



Background and aims

The increasing demand for energy combined with declining fossil fuel resources is creating a need for sustainable and renewable alternatives for the production of bulk chemicals and fuels. Biological processes are particularly suitable because they can use renewable raw materials such as lignocellulose feed stocks. Lignocellulose, which does not compete directly with food production, is the most abundant biopolymer in the world and consists of approximately 50 % cellulose. Some microbes, including *Clostridium cellulolyticum*, can naturally metabolize cellulose and can be manipulated by metabolic engineering to generate production hosts for more desirable chemicals. Heterologous metabolic pathways are generally introduced as plasmids, but antibiotics paired with the corresponding resistance marker must be used to prevent plasmid loss during fermentation, and this is not economically viable for large-scale processes. Alternatively, such pathways can be integrated into the genome, generating genetically-stable production strains.

Approach

Cellulose can be converted into butanol, a next-generation biofuel, by transferring the n-butanol biosynthesis pathway from *C. acetobutylicum* to *C. cellulolyticum*. Stable expression can be ensured by integrating the butanol gene cluster into the *C. cellulolyticum* genome using *Himar1* transposase. In this system, integration is random and multiple integration events are possible. The random nature of integration can also result in positional effects that could enhance gene expression. *Himar1* does not need specific cofactors, so the integration system can easily be adapted to other industrially-relevant strains.

Results

C. cellulolyticum was transformed with a vector carrying the *C. acetobutylicum* n-butanol gene cluster and the functionality of the heterologous metabolic pathway was verified in *C. cellulolyticum* by detecting butanol production via gas chromatography. The gene cluster was integrated into the genome using *Himar1* transposase. Although the resulting clones showed stable butanol production, the yields were lower than those achieved by the introduction of plasmids. To increase butanol production in these clones, a mutant strain was generated with multiple butanol cluster integration events. Whole-genome sequencing verified that the cluster was present as four copies within the genome. This higher gene dosage increased the level of gene expression and improved the butanol yield.

Conclusion

The butanol biosynthesis pathway has been introduced into *C. cellulolyticum* and stably integrated into its genome. The yield of butanol was successfully increased in a strain carrying four copies of the integrated gene cluster. A further increase in yield could be achieved by knocking out competing metabolic pathways.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Stefan Gaida
Tel: +49 241 6085-13355
stefan.gaida@ime.fraunhofer.de

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

Figure 1: *Clostridium cellulolyticum* on Congo red-stained CM3 medium.

Figure 2: Small bioreactor for the fermentation of *Clostridium cellulolyticum*.

DAS MALARIAPROJEKT DER FRAUNHOFER-ZUKUNFTSSTIFTUNG

THE FRAUNHOFER FUTURE FOUNDATION MALARIA PROJECT

Hintergrund und Ziele

Malaria ist eine verheerende Infektionskrankheit, die durch Parasiten der Gattung *Plasmodium* hervorgerufen wird. Sie betrifft jährlich 200 Millionen Menschen weltweit und fordert schätzungsweise bis zu 600.000 Todesopfer, insbesondere Kinder in Entwicklungsländern. Bis heute sind keine Malariaimpfstoffe auf dem Markt verfügbar und existierende medikamentöse Behandlungen verlieren aufgrund zunehmender Resistenzbildung der Erreger ihre Wirksamkeit. Um den weltweiten Kampf gegen Malaria voranzutreiben, sind daher dringend neue Forschungsansätze erforderlich, die neben der Entwicklung innovativer Malariaimpfstoffkandidaten ebenfalls deren GMP-gerechte Produktion sicherstellen.

Projektbeschreibung

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

Ergebnisse

In Vorbereitung auf die GMP-konforme Produktion der optimierten Malariaimpfstoffkandidaten konnten für das Hefeexpressionssystem *Pichia pastoris* die Fermentationsbedingungen bis in den Pilotmaßstab etabliert werden. Parallel wurde die Entwicklung eines für den großtechnischen Maßstab geeigneten Aufreinigungsverfahrens begonnen. Als Grundlage für vergleichende Immunisierungsstudien im Tiermodell wurde bereits Impfstoffkandidatenmaterial aus dem Hefeproduktionsprozess zur Bestimmung der optimalen Immunisierungsdosis verwendet. Analog hierzu wurde mit der Entwicklung des Pflanzenproduktionsprozesses begonnen. So konnten die Prozessparameter für die transiente Produktion in *N. benthamiana* bereits unter automatisierungsnahen Bedingungen definiert und erste Aufreinigungsschritte für die Impfstoffkandidaten entwickelt werden.

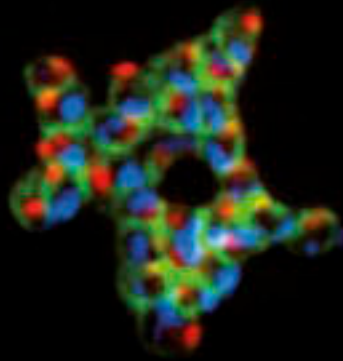
Für den exploratorischen passiven Impfansatz wurde mittels der etablierten IME-Antikörpertechnologieplattform ein hoch inhibitorischer ($IC_{50} \sim 30 \mu\text{g/ml}$) humaner monoklonaler Antikörper mit stammübergreifender Wirkung gegen ein *P. falciparum* Blutstadium-Schlüsselantigen isoliert. Im Zuge der Anlageninstallationen wurden bereits die Fermentationsanlage samt Ansatztank und die erste Downstream Processing-Anlage in die neue Pflanzenproduktionshalle eingebracht. Die übrigen Anlagenmodule inklusive der Vertical Farming-Einheit werden im Laufe des Jahres sukzessive installiert.

Fazit

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

Auftraggeber / Sponsor

Fraunhofer-Zukunftsstiftung



F1



F2

Background and aims

Malaria is a devastating infectious disease caused by parasites of the genus *Plasmodium*. It affects 200 million people worldwide and causes approximately 600,000 deaths every year, primarily children in developing countries. Effective vaccines against malaria are not yet available and anti-malarial drugs are becoming less effective because the parasites develop resistance. Urgent research is therefore required to address the global burden of malaria, ensuring the development of innovative malaria vaccine candidates and also economical GMP compliant production methods.

Approach

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

Results

In preparation for the GMP-compliant production of optimized malaria vaccine candidates, pilot-scale fermentation conditions have been established for the yeast (*Pichia pastoris*) expression platform and a large-scale purification process is

under development. Vaccine candidates produced in the yeast pilot-scale process have been tested in an animal model to determine the optimal dose for immunization as a basis for comparative immunization studies. Initial development of the plant-based production process is also in progress, including the definition of process parameters for transient expression in *Nicotiana benthamiana* plants under conditions suitable for automation, and the selection of initial downstream purification steps.

For the exploratory passive vaccination approach, the Fraunhofer IME antibody technology platform has allowed the isolation of a highly inhibitory ($IC_{50} \sim 30 \mu\text{g/ml}$) human monoclonal antibody with strain-transcendent efficacy against a key *P. falciparum* blood-stage antigen.

System installation has commenced with the introduction of a fermentation unit, preparation tank and downstream processing suite into the new production facility. The remaining system modules, including the vertical farming unit, will be installed sequentially over the coming year.

Conclusion

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

Contact / Ansprechpartner

Dipl.-Biol. Andreas Reimann
Tel: +49 (0)241 6085-11272
andreas.reimann@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Immunofluorescence staining of P. falciparum 3D7 late schizonts (red= novel IME monoclonal antibody, green= murine anti-MSP4, blue= Hoechst 33342).

Figure 2: Downstream processing suite including extraction and filtration units installed in the new plant production hall.

KOLLAGEN TYP II-SPEZIFISCHE AUTOANTIKÖRPER ALS MARKER DER RHEUMATOIDEN ARTHRITIS

AUTOANTIBODIES TO TYPE II COLLAGEN AS BIOMARKERS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Hintergrund und Ziele

Rheumatoide Arthritis (RA) ist die häufigste chronisch-entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankung, die die Patienten mit dem fortschreitenden Verlust ihrer Funktions- und Erwerbsfähigkeit bedroht. Das Ziel des BMBF-geförderten Verbundprojektes Arthromark ist die Identifizierung neuer serologischer und/oder genetischer Markerprofile, die es erlauben, bereits in initialen Krankheitsstadien die Diagnose zu sichern sowie den Krankheitsverlauf vorherzusagen, um mit diesen Informationen zukünftig unter Zuhilfenahme personalisierter Therapiestrategien verbesserte Behandlungsergebnisse zu erreichen. Diesem Ziel der frühen Detektion von Markersignaturen erosiver Arthritisverläufe dient die systematische Analyse der Feinspezifität humoraler und zellulärer Immunantworten gegen natives und posttranslational modifiziertes Kollagen Typ II (CII) als einem pathogenetisch relevanten knorpelspezifischen Autoantigen.

Projektbeschreibung

Die Analyse der CII-Autoantikörper erfolgte in immundiagnostischen Testverfahren (z. B. ELISA) unter Verwendung rekombinanter bzw. synthetischer tripelhelikaler CII-Peptide, deren Sequenzen arthritogene Zielstrukturen tierexperimenteller Autoimmunmodelle der RA repräsentieren. In diesem Kontext werden aber auch Proteinmodifikationen wie etwa Citrullinierungen, die zur Neoantigenentstehung in den entzündeten Gelenken beitragen können, berücksichtigt, da sie potenziell für die Charakterisierung RA-spezifischer Autoantikörpersignaturen relevant sind. Die Evaluation der Seroreaktivitätsmuster wird an Serumproben von Patienten mit gut dokumentierten Krankheitsverläufen durchgeführt.

Ergebnisse

Es konnten neue posttranslational modifizierte CII-Epitope als Zielstrukturen humoraler Immunantworten in RA-Patienten identifiziert werden (Kooperation mit Prof. Dr. R. Holmdahl,

Karolinska-Institut). Zudem wurde die funktionelle Bedeutung dieser Autoantikörper für die Immunkomplexbildung mit der Knorpelmatrix aufgeklärt. Durch massenspektrometrische Analysen von Peptidyl-Arginin-Deiminase (PAD)-behandeltem CII konnten neue citrullinierte CII-Determinanten charakterisiert werden. Zusätzliche massenspektrometrische Untersuchungen von Matrixproteinen, die aus RA-Knorpel (asserviertes Biomaterial im Rahmen von Gelenkersatzoperationen) gewonnen wurden, erbrachten darüber hinaus erstmalig den Nachweis, dass das CII des RA-Knorpels im entzündeten Gelenk auch *in situ* citrulliniert werden kann. IgG-Autoantikörper gegen ein citrulliniertes CII-Epitop aus Serumproben von RA-Patienten wurden mittels synthetischer citrullinierter CII-Peptide affinitätsgereinigt und nachfolgend für immunhistologische Studien verwendet. Auf diese Weise gelang der Nachweis, dass die von zirkulierenden Autoantikörpern im Serum von RA-Patienten erkannten citrullinierten CII-Determinanten auch im Knorpelgewebe entzündeter Gelenke präsent sind (Fig. 1).

Fazit

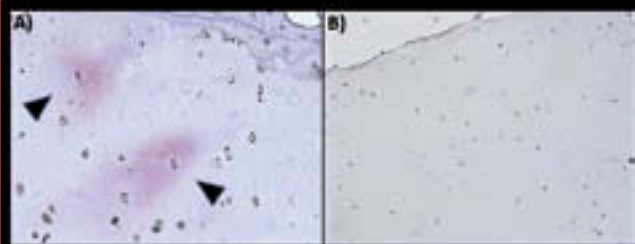
In Seren von RA-Patienten können zirkulierende Autoantikörper gegen ein neu charakterisiertes citrulliniertes CII-Epitop nachgewiesen werden, das auch *in situ* in der RA-Knorpelmatrix, aber nicht im gesunden Gelenkknorpel detektierbar ist. Es gilt, in weiteren prospektiven Studien den verlaufsprädiktiven Wert des neuen Seromarkers zu evaluieren.

Auftraggeber / Sponsor

BMBF "Arthromark"

Kooperationspartner / Cooperation partner

Prof. Dr. Rikard Holmdahl, Karolinska-Institut Stockholm



F1

Background and aims

Rheumatoid arthritis (RA) is the most common chronic inflammatory joint disease, causing a progressive loss of function and working capacity and thus significantly reducing the quality of life. The aim of the BMBF-sponsored collaborative project Arthromark is to identify new serum and/or genetic markers of RA. The markers should predict the risk of disease progression at the earliest stages, so that improved outcomes can be achieved through personalized therapy. The early detection of signature markers predicting the course of erosive arthritis is pursued by the systematic analysis of highly-specific humoral and cellular immune responses to native and post-translationally modified versions of collagen type II (CII), which are pathogenetically-relevant, cartilage-specific autoantigens.

Approach

We used immunodiagnostic tests such as the ELISA to analyze anti-CII autoantibodies directed towards recombinant or synthetic triple-helical CII peptides whose sequences represent arthritogenic target molecules in animal models of autoimmune arthritis. We have also measured protein modifications, such as citrullination, which can lead to the appearance of neoantigens in the inflamed joint. These can be used for the characterization of RA-specific autoantibody signatures. The assessment of individual serological reactivity is carried out on serum from patients with well-documented disease.

Results

In cooperation with Prof. Dr. R. Holmdahl, Karolinska Institute, we have identified in RA patients new post-translationally modified CII epitopes that act as target molecules for humoral immune responses. The functional relevance of these autoantibodies for the formation of immune complexes with cartilage matrix has also been determined. Novel citrullinated CII determinants were characterized by mass spectrometry (MS), which we used to analyze peptidyl-arginine deiminase (PAD)-treated

CII. Additional MS analysis of matrix proteins isolated from RA cartilage (removed during joint replacement surgery) showed, for the first time, that CII in inflamed RA joint cartilage is also citrullinated *in situ*. Immunoglobulin G autoantibodies directed against a citrullinated CII epitope, obtained from the serum of RA patients, were purified by affinity chromatography using synthetic citrullinated CII peptides. The antibodies were then used for immunohistological studies, which showed that these circulating antibodies recognize citrullinated CII determinants in the inflamed joint cartilage (Fig. 1).

Conclusion

Circulating autoantibodies that are directed against a newly characterized citrullinated CII epitope, which can be detected *in situ* in cartilage matrix from both RA and healthy joints, were detected in the serum of RA patients. Further prospective clinical studies are in progress to determine the diagnostic value of the new serum biomarker for the prediction of the disease course in RA patients.

Contact / Ansprechpartner

Prof. Dr. Harald Burkhardt

Tel: +49 69 6301 -7301

harald.burkhardt@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Affinity-purified autoantibodies against citrullinated CII (from the serum of RA patients) were used for immunohistochemistry, revealing specific staining of arthritic cartilage (A) and negative staining of non-arthritic cartilage (B).

ENTWICKLUNG EINER NEUEN ARZNEIMITTEL THERAPIE ZUR BEHANDLUNG DER SEPSIS

DEVELOPMENT OF A NEW DRUG FOR THE TREATMENT OF SEPSIS

Hintergrund und Ziele

Sepsis ist definiert als die systemische Reaktion des Organismus auf die Invasion von Mikroorganismen und/oder ihrer Toxine in den Blutstrom. Trotz zahlreicher neuer Therapieansätze stellt die Sepsis nach wie vor die dritthäufigste Todesursache in Deutschland dar.

Die Pathophysiologie der Sepsis ist durch die teilweise überlappenden Phasen der Hyper- und Hypoinflammation charakterisiert. Obwohl es in beiden Phasen zu Multiorganversagen und zum Tod des Patienten kommen kann, ist dies bei der Hypoinflammation wesentlich häufiger zu verzeichnen. Die Hypoinflammation ist unter anderem durch eine massive T-Zellapoptose sowie eine anergieähnliche Starre von T-Zellen gekennzeichnet. Diese ausgeprägte Paralyse des adaptiven Immunsystems bewirkt, dass viele Patienten in dieser Phase der Sepsis Sekundärinfektionen zum Opfer fallen.

Derzeit ist keine kausale medikamentöse Sepsistherapie verfügbar. Aktuelle Therapieansätze konzentrieren sich in erster Linie auf lebenserhaltende Maßnahmen, die Unterdrückung der Hyperinflammation sowie die Bekämpfung der Infektionsursachen.

Mit der steigenden Inzidenz und Mortalität der Sepsis besteht ein erheblicher Bedarf nach neuen Behandlungsmöglichkeiten. Die Projektgruppe IME-TMP möchte aus diesem Grund einen Therapieansatz überprüfen, der die in der Hypoinflammation auftretende Immunparalyse verhindern und somit das Überleben septischer Patienten verbessern soll.

Projektbeschreibung

Im vorliegenden Projekt soll der nukleäre Hormonrezeptor Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor gamma (PPAR γ) als neues Ziel für die Sepsistherapie repositioniert und die Antagonisierung von PPAR γ als neues Therapiekonzept etabliert werden. Da die endogene Aktivierung von PPAR γ während der Hypoinflammation in T-Zellen Apoptose auslöst, besteht das Ziel der Arbeiten darin, einen PPAR γ -Antagonisten zu entwickeln und dessen therapeutisches Potenzial im

Sepsis-Mausmodell sowie an T-Zellen aus dem Blut septischer Patienten zu verifizieren.

Ergebnisse

Die Projektgruppe IME-TMP konnte erfolgreich die eigenständig entworfene Substanz T-10017 als einen potenten kompetitiven PPAR γ -Antagonisten *in vitro* identifizieren, sowohl *in vitro* als auch *in vivo* detailliert pharmakologisch charakterisieren und als Leitsubstanz für eine neue Klasse von kompetitiven PPAR γ -Antagonisten patentieren.

Fazit

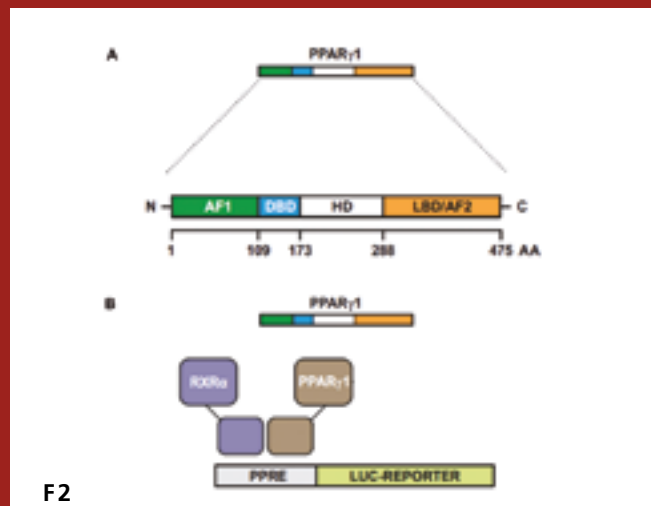
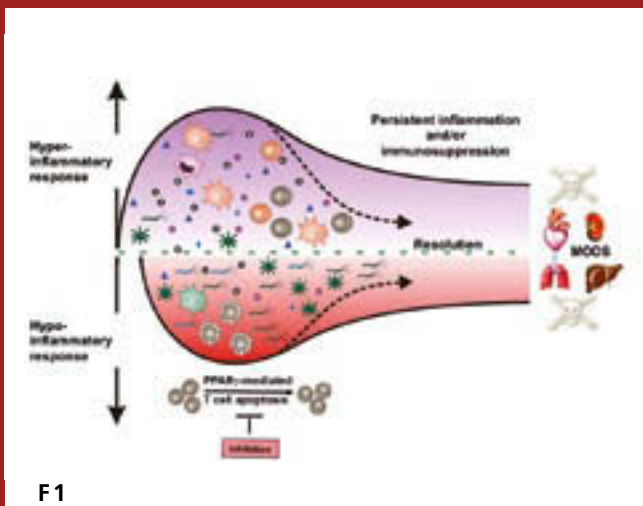
Durch die Identifizierung und Charakterisierung von T-10017 *in vitro* und *in vivo* konnte die Grundlage für die T-zellspezifische Antagonisierung von PPAR γ zur Hemmung der zur Immunparalyse bei Sepsispatienten beitragenden T-Zelldepletion als ein möglicher neuartiger Therapieansatz zur Behandlung der Sepsis gelegt werden. Dieser Therapieansatz könnte die kontrollierte therapeutische Regulierung der Hypoinflammation ermöglichen und somit den Schweregrad und die Mortalität der Sepsis reduzieren.

Auftraggeber / Sponsor

Hessisches Ministerium für Wissenschaft und Kunst: Landes-Offensive zur Entwicklung wissenschaftlich-ökonomischer Exzellenz (LOEWE)

Kooperationspartner / Cooperation partner

Goethe-Universität Frankfurt: Institut für Biochemie I; Institut für Pharmazeutische Chemie; Institut für Klinische Pharmakologie; Institut für Pharmazeutische Technologie; Universitätsklinikum
Humboldt-Universität zu Berlin: Institut für Photobiophysik



Background and aims

Sepsis is a life-threatening complication of the response to infection, causing 60,000 deaths annually and rising, making it the third most common cause of death in Germany. Normally, the immune system mounts a prompt, protective response to microbial invasion, but a deficient immunological defense may allow the infection to spread. Furthermore, a poorly-regulated immune response may harm the host by the excessive release of inflammatory mediators. Sepsis is thus characterized by partially overlapping phases of initial hyper-inflammation and subsequent hypo-inflammation or “immune paralysis”. The immune paralysis is critical for patients because T cells of the adaptive immune system undergo apoptosis and patients thereby often succumb to secondary infections.

Current approaches for the treatment of sepsis focus on life-support systems and inhibition of the hyper-inflammatory phase with drugs. However, such treatments depend on the early diagnosis of sepsis and are seldom successful. The increasing incidence of sepsis and mortality is driving the need for new treatments. The Fraunhofer IME-TMP is developing a new drug to inhibit immune paralysis during sepsis.

Approach

Peroxisome-proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) is a multifunctional nuclear receptor expressed on the surface of adipocytes with a central role in the control of insulin sensitivity. PPAR γ agonists such as pioglitazone are used to treat type-2 diabetes mellitus, improving insulin sensitivity and reducing free glucose levels. PPAR γ in immune cells suppresses signaling and inhibits immune responses, and in T cells it triggers apoptosis. Collaborative studies involving the Fraunhofer IME TMP and Goethe University Hospital have shown that immune paralysis during sepsis involves increased T-cell PPAR γ activity. Using an *in vitro* screening system, we have identified and patented a novel PPAR γ antagonist which has undergone further development over the last year.

Results

The new substance discovered by Fraunhofer IME-TMP competitively antagonizes PPAR γ and prevents the downstream expression of PPAR γ -activated genes. The reversible nature of the antagonism makes the substance suitable for controlled administration to sepsis patients, for which a specialized nanoparticle formulation has been developed. Studies in mice have confirmed the efficacy of the substance in a model of sepsis and the molecular mechanism of action is under investigation. Additional effective antagonists have been discovered which will also be investigated for the treatment of sepsis.

Conclusion

The compounds discovered by Fraunhofer IME-TMP include drugs used for other indications which can be repurposed for the treatment of sepsis. By targeting PPAR γ with competitive antagonists, controlled therapeutic regulation of the hypo-inflammatory phase of sepsis should be possible, offering an opportunity to reduce the severity and mortality of this condition.

Contact / Ansprechpartner

Prof. Dr. Michael J. Parnham
Tel: +49 6301 - 84234
michael.parnham@ime.fraunhofer.de

Figure 1: The pathophysiology of sepsis and targets for inhibition (modified from Lyle et al., 2014).

Figure 2: A. Structure of the PPAR γ 1 protein. B. PPAR γ 1-dependent transactivation assay system for the identification and characterization of PPAR γ 1-modulating effects *in vitro*.

DATENBIONISCHE ARZNEIMITTELFORSCHUNG

DATABIONIC DRUG RESEARCH

Hintergrund und Ziele

Ein wiederkehrendes Problem in der pharmakologischen Forschung ist die hohe Dimensionalität der Datensätze und die Komplexität der daraus abgeleiteten Ergebnisse. Die Menge an verfügbaren Informationen aus experimentellen Daten, gewonnen z. B. aus präklinischer bzw. klinischer Forschung oder mit Hilfe von Data-Mining-Methoden aus Wissensdatenbanken, überschreitet schnell das menschliche Verständnis der Funktionalität oder Gliederung der untersuchten Thematik. Neue Verfahren zur optimalen Gewinnung valider und begreiflicher Informationen werden benötigt.

Projektbeschreibung

Datenbionik analysiert die Informationsverarbeitung in der Natur, um Computermodelle wie z. B. selbstorganisierende Systeme zu entwickeln, welche auf die Entdeckung emergenter Strukturen in multidimensionalen Daten abzielen, um die in den Daten vorhandenen nützlichen Informationen herauszuarbeiten. Anders als in der „klassischen“ Statistik kommt die „datenbionische Arzneimittelforschung“ ohne vordefinierte Annahmen oder Hypothesen aus, d. h. sie bringt "die Daten zum Sprechen", und erlaubt so, das Optimum an Informationen, welches aus biomedizinischen Daten valide extrahiert werden kann, zu identifizieren.

Ergebnisse

In einem „Omics-“ Projekt untersuchten wir das Transkriptom des menschlichen *Bulbus olfactorius* mittels RNA-Quantifizierung (Lötsch *et al.*, 2013). Ein Set der erhaltenen exprimierten transkriptomischen Gene wurde mit unabhängig verfügbaren proteomischen Expressionsdaten gekreuzt. Die gekreuzten Daten wurden bezüglich übergeordneter Organisationsebenen von Genprodukten in biologische „Pathways“, welche in der Gene Ontology-Datenbank beschrieben sind, analysiert. Ein Fünftel der exprimierten Gene dienen Funktionen des Nervensystems oder der Neuronenentwicklung, wie anhand

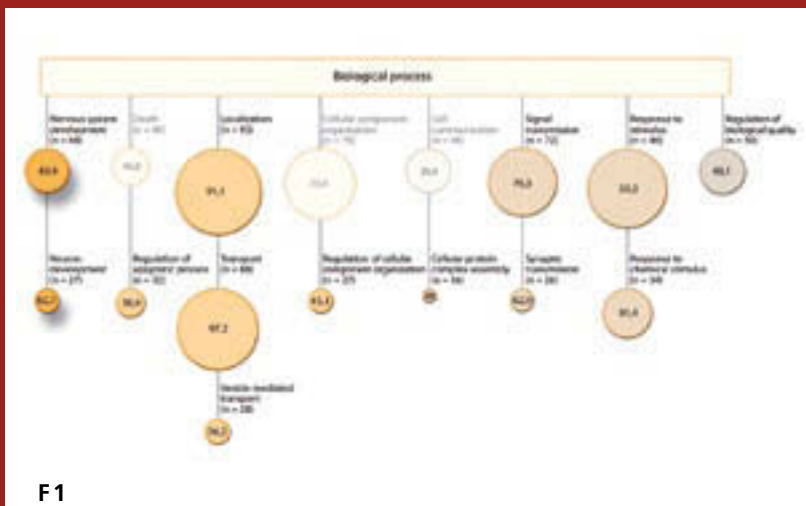
unabhängiger molekularer Daten bestätigt werden konnte. Der datenbionische Ansatz erkennt somit richtig die funktionelle Genomik eines Gendatensatzes und ist somit in der Lage, valide Interpretationen biologischer „Pathways“ in topischen oder experimentell gewonnenen Datensätzen zu erkennen. In einer weiteren Stratifikationsanalyse von Phänotypen wurden komplexe Schmerzphänotypen in 214 gesunden Probanden untersucht (Lötsch und Ultsch, 2013). Mit Hilfe überwachter maschinellen Lernens wurden die Daten durch eine „Emergent Self Organizing Map“ (ESOM)-Analyse projiziert, geclustert und anschließend mittels einer U-Matrix visualisiert. Acht verschiedene Schmerzphänotypen konnten anhand der Interpretation der erhaltenen Clusterstruktur identifiziert werden. Ein überwachter Algorithmus des maschinellen Lernens identifizierte einen komplexen, aus 10 Genvarianten in sechs verschiedenen Schmerzgenen bestehenden Genotypen, welcher 80 % der Probanden korrekt einem extremen Schmerzphänotypen in einer unabhängig und prospektiv untersuchten Kohorte zuordnete. Die Methode bietet somit eine Grundlage für komplexe Genotyp-Phänotyp-Assoziationen oder ähnliche Analysen.

Fazit

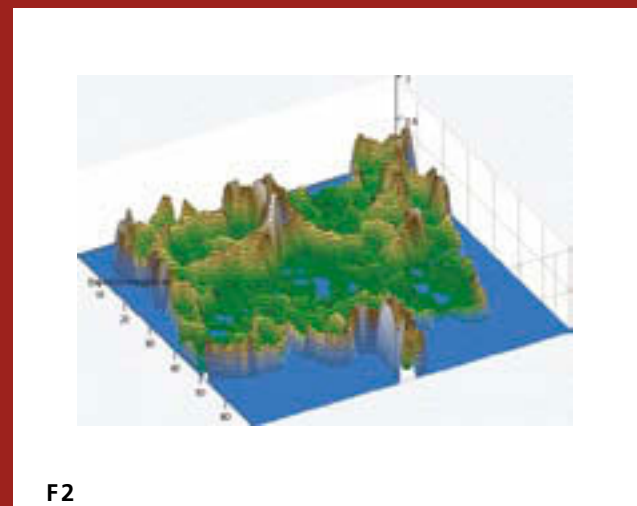
Der Ansatz wurde als neue Plattform in der Projektgruppe Translationale Medizin und Pharmakologie implementiert. Er bietet einen unmittelbaren Nutzen für laufende Projekte wie z. B. für die Identifizierung von komplexen Phänotypen zur Stratifizierung von Patienten in Untergruppen Zwecks Identifikation individueller Behandlungsstrategien, für die Assoziation komplexer Phänotypen mit komplex zugrunde liegenden Biomarkern und Genotypen als Grundlage einer individualisierten Arzneimittelauswahl und -dosierung sowie für die Analyse von thematischen oder analytischen Gendatensätzen mit emergenter Interpretation der beteiligten biologischen Prozesse.

Kooperationspartner / Cooperation partner

Prof. Dr. Alfred Ultsch
DataBionics Research Group, University of Marburg



F1



F2

Background and aims

A recurring problem in pharmacological research is the high dimensionality of the datasets and the complexity of the derived results. Experimental evidence, gathered during preclinical and clinical research or by mining knowledge databases, generates information that rapidly exceeds the ability of humans to understand functionality or stratification. New methods are therefore needed for the optimal retrieval of valid and comprehensible information.

Approach

Databionics is a method that processes information and creates computer models, such as self-organizing systems. Such models allow the discovery of emergent structures in multidimensional datasets and can describe new and useful information contained in the data in a way humans can understand. Unlike classical statistics, databionic drug research can operate without predefined assumptions or hypotheses, i.e. it makes the data “speak” and identifies the optimal information content that can validly be retrieved from data.

Results

We recently carried out a quantitative analysis of the human olfactory bulb transcriptome and cross-referenced the dataset with independently available proteomic data (Lötsch et al., 2013). The intersected data was analyzed for the higher-level organization of gene products into biological pathways described in the gene ontology database, offering insight into the biological functions of key genes. Approximately 20% of the genes were annotated with functions relevant to the nervous system or neuronal development, and this was supported by independent molecular evidence. The databionic approach was therefore able to annotate the gene dataset correctly and should be able to provide valid interpretations of the biological pathways represented in topical or experimentally acquired sets of genes. In another investigation of

phenotype stratification, we analyzed complex pain phenotypes in 214 healthy volunteers (Lötsch and Ultsch, 2013). Using supervised machine learning, the data were projected and clustered using emergent self-organizing map (ESOM) analysis followed by U-matrix visualization. Eight different pain phenotypes were identified by interpreting the cluster structure. A supervised machine learning algorithm was then used to identify a complex genotype comprising 10 variants in six pain genes, which correctly allocated 80% of the subjects to an extreme pain phenotype in an independently and prospectively assessed cohort. Databionics therefore provides a basis for the analysis of complex genotype-phenotype associations and similar complex traits.

Conclusion

Databionics has been implemented successfully as a novel platform in the Fraunhofer IME Translational Medicine and Pharmacology project group. It can be used immediately in current projects, e.g. to identify complex phenotypes for the stratification of patients into subgroups for individualized treatment strategies, to associate complex phenotypes with complex underlying biomarkers or genotypes as a basis for individualized drug selection and dosage, or to characterize thematic or analytical gene datasets involving the emergent interpretation of fundamental biological processes.

Contact / Ansprechpartner

Prof. Dr. Jörn Lötsch
joern.loetsch@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Functional genetic architecture of the adult human olfactory bulb.

Figure 2: The “island of pain”, i.e. a three-dimensional view showing the clustering of subjects into subgroups using an emergent self-organizing map. From Lötsch and Ultsch (2013).

VOM VIRTUELLEN SCREEN ZUR AUFGEKLÄRTEN KRISTALLSTRUKTUR

STRUCTURE-BASED DRUG DESIGN

Hintergrund und Ziele

Die Bedrohung durch multiresistente Bakterien stellt die Gesundheitssysteme vor immer größere Probleme. Bereits heute sterben in Deutschland jährlich zehntausende Menschen an Infektionen, die durch derzeit verfügbare Antibiotika nicht mehr behandelbar sind. Ein großes Problem stellen die Infektionen in Krankenhäusern dar, hierbei sind oft methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme (MRSA) involviert.

Ein neuer und vielversprechender Ansatz für die Entwicklung neuer Antibiotika ist die Therapie mit sogenannten Suizid-Substraten. Hierbei handelt es sich um Substanzen, die keine intrinsisch aktive Wirkung haben, wie beispielsweise Penicillin, das die Bakterienzellwand angreift. Stattdessen werden die Moleküle erst im Bakterium durch enzymatische Umsetzung aktiviert und entfalten dann ihre toxische Wirkung.

Projektbeschreibung

In Kooperation mit Prof. Dr. Carsten Wrenger (Universität Sao Paulo) und Prof. Dr. Christian Betzel (Universität Hamburg) wurde ein Projekt zur Identifikation von Suizidsubstraten durchgeführt. Als Angriffsziel des interdisziplinären Teams wurde der Vitamin B1-Syntheseweg von MRSA ausgewählt, der nicht im Menschen vorkommt.

Ein Schlüsselenzym dieses Syntheseweges ist ThiM, welches das natürliche Substrat THZ phosphoryliert. Durch Einschleusung eines synthetischen Substratanalogons soll im weiteren Verlauf der Reaktionen ein nicht-funktionelles Vitamin B1 synthetisiert werden, welches alle Vitamin B1-abhängigen Enzyme ausschaltet und so letztlich das Bakterium abtötet.

Ergebnisse

Basierend auf der chemischen Struktur des natürlichen Substrates THZ einer ThiM-Kristallstruktur im Komplex mit dem natürlichen Substrat THZ (Fig. 1) wurde zunächst nach chemisch ähnlichen Molekülen in kommerziellen Substanzbibliotheken gesucht. Anschließend wurden die identifizierten Moleküle *in silico* auf deren Bindung im aktiven Zentrum des Enzyms ThiM hin untersucht. Figure 1 zeigt die Genauigkeit der dabei eingesetzten Software bei der Reproduktion des experimentell bestimmten THZ-Bindungsmodus. Insgesamt wurden neun Substanzen als potentielle Substrate erkannt.

Die experimentelle Validierung der *in silico* identifizierten Substanzen zeigte, dass alle Substanzen durch ThiM umgesetzt werden. In einem weiteren Schritt wurden diese mit dem Enzym kokristallisiert, um den vorhergesagten Bindungsmodus zu bestätigen. Ein Teil dieses Prozesses erfolgte dabei in der SIMBOX-Experimentieranlage, die im Rahmen des chinesischen Shenzhou-Raumfahrtprogramms für 17 Tage in eine Erdumlaufbahn gebracht wurde. Die Auswertung für zwei Substanzen zeigte eine nahezu identische Position im Vergleich zu den vorhergesagten Bindungsmodi.

Fazit

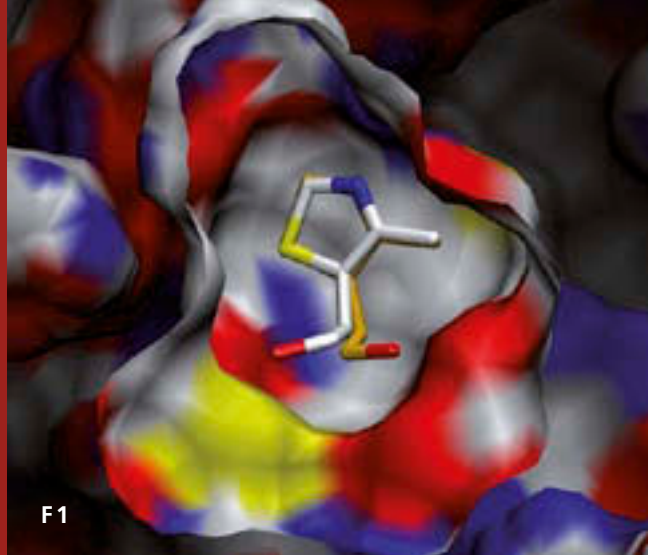
Die Kombination von computerbasierten und experimentellen Methoden kann die Suche nach neuen bioaktiven Substanzen wesentlich beschleunigen und vielversprechende Startstrukturen für den Arzneistoff-Entwicklungsprozess liefern.

Auftraggeber / Sponsor

Landesexzellenzinitiative Hamburg

Kooperationspartner / Cooperation partner

Prof. Dr. Carsten Wrenger, University Sao Paulo
 Prof. Dr. Christian Betzel, University Hamburg
 Deutsches Synchrotron Desy, Hamburg



Background and objectives

The threat of multi-drug-resistant pathogens is causing increasing problems for health care systems. Tens of thousands of people die every year in Germany due to infections that cannot be cured using current antibiotics, with severe problems caused in particular by hospital-acquired (nosocomial) infections such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). A promising new approach for the development of antibiotics is treatment with so-called suicide substrates. These are substances that do not have an intrinsic effect (such as penicillin attacking bacterial cell walls) but instead the molecules are activated when they are taken up by bacteria, by intracellular enzymes that induce their toxic effects.

Project description

A project involving the identification of suicide substrates has been carried out as part of an interdisciplinary collaboration with Prof. Dr. Carsten Wenger (University of Sao Paulo) and Prof. Dr. Christian Betzel (University of Hamburg), targeting the vitamin B1 synthesis pathway in MRSA, which does not exist in humans. A key enzyme in this pathway is ThiM, which phosphorylates the natural substrate 4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazole (THZ). The infiltration of a synthetic THZ analog results in the synthesis of a non-functional form of vitamin B1 that ultimately kills the bacteria.

Results

Molecules with a similar chemical structure to the natural substrate THZ were sought in commercial compound libraries and the resulting analogs were then investigated *in silico* for their ability to bind the active center of ThiM. Fig. 1 shows that the experimentally-determined THZ-binding mode was accurately predicted by the modeling software. Nine substances were identified as potential substrates.

Experimental verification of the *in silico* data revealed that all nine substances were converted by ThiM. In a further step, these substances were co-crystallized with the enzyme to confirm the predicted binding mode. Part of this process was carried out using the Science in Microgravity Box (SIMBOX) experimental facility which was brought into earth orbit for 17 days within the scope of the Shenzou-8 space program. The evaluation of two substances showed nearly identical positions when compared to predicted binding modes.

Conclusion

The combination of computer-based and experimental methods can substantially accelerate the search for new bioactive compounds and can deliver promising lead structures for the drug discovery process.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Björn Windshügel
 Tel.: +49 40 303764-286
 bjoern.windshuegel@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Binding mode of co-crystallized THZ (carbon atoms in white) in the ThiM active site (surface representation) compared with the position predicted in silico (carbon atoms in orange).
Figure 2: ScreeningPort scientist carrying out a virtual screening experiment.

NEU²: INNOVATIVES KOMPETENZKONSORTIUM FÜR DIE MULTIPLE SKLEROSE WIRKSTOFFENTWICKLUNG

NEU²: COMPETENCE CONSORTIUM FOR MULTIPLE SCLEROSIS DRUG DEVELOPMENT

Hintergrund und Ziele

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) startete den Strategiewettbewerb BioPharma, um die Entwicklung neuer Therapien hierzulande durch Vernetzung der Akteure voranzutreiben. In dem hoch kompetitiven BioPharma-Wettbewerb konnte sich das Hamburger NEU²-Konsortium mit dem Indikationsfokus Multiple Sklerose durchsetzen. Nach einer positiven Zwischenevaluierung verfügt das Konsortium über 40 Mio. €. Diese Fördermittel ermöglichen im Verbund mit privaten Mitteln in der gleichen Höhe die Durchführung von Projekten, die auf neue Diagnose- und Therapieverfahren für Patienten mit Multipler Sklerose oder anderen neurodegenerativen Erkrankungen abzielen.

Projektbeschreibung

Im Rahmen des NEU²-Konsortiums agiert der IME-Screening-Port vor allem mit seiner Biomarkerplattform als operativer Arm ergänzend zur Projektmanagementgesellschaft Bionamics. Darüber hinaus wurden in diversen Projekten die Arbeitspakete Assayentwicklung, small molecule-Screening sowie begleitende Biomarkeruntersuchungen in einer konsortialen Projektstruktur übernommen.

Bei der Multiplen Sklerose spielen sowohl entzündliche als auch neurodegenerative Prozesse im Zentralnervensystem eine grundlegende Rolle. Beide Aspekte stehen im Fokus der seit Ende 2014 mit insgesamt vier Mio. € geförderten transnationalen Forschungsprojekte von IME-SP und IME-TMP.

In einem Projekt stehen potentielle Substanzen im Fokus, die den Kalium-Ionenkanal TREK1 pharmakologisch beeinflussen. TREK1 wird eine Doppelfunktion bei der Einwanderung von Immunzellen ins Zentralnervensystem sowie für den Schutz von Gehirnzellen vor Schädigung zugeschrieben. Ein anderes Projekt verfolgt die Identifikation von funktionellen Inhibitoren des Ionenkanals TRPM4. In einem dritten Projekt werden Stoffwechselprodukte und regulatorische RNAs gezielt nach Biomarkerkandidaten durchsucht. Das vierte und umfangreichste Projekt führt das IME-TMP mit seinem Wirkstoffkandidaten TMP-001 durch. Mit diesem klassischen Repositioning-Ansatz wird das NEU²-Portfolio um eine weitere Facette ergänzt.

Auftraggeber / Sponsor

BMBF, Merck KGaA, Biotest AG, Evotec AG, Universitätsklinik Hamburg Eppendorf

Kooperationspartner / Cooperation partner

Metabolomic Discoveries GmbH

Klinik für Allgemeine Neurologie,
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose,
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung
der Eberhard Karls Universität Tübingen



Background and aims

The Federal Ministry of Education and Science (BMBF) launched the strategic initiative BioPharma to build a wider network among participants in the field of drug discovery and to promote the development of new therapies in Germany. The Hamburg consortium NEU² overcame stiff competition to build a program focusing on multiple sclerosis. Following a positive interim evaluation confirming that the program has met its key efficiency criteria, the consortium received 40 million euro in public funding. This has been matched by the same amount in private funds to facilitate the implementation of projects focusing on new diagnostic and therapeutic procedures for patients with multiple sclerosis and other neurodegenerative diseases.

Approach

As part of the NEU² consortium, the IME-ScreeningPort plays an operational role mainly through the activities of its biomarker laboratory, in addition to the project management company Bionamics. The IME-ScreeningPort also contributes assay development and small-molecule screening work packages to some projects. This direct involvement facilitates the translation of fundamental research into clinical practice.

Inflammatory and neurodegenerative processes in the central nervous system play an important role in multiple sclerosis, and these are key areas addressed by translational research projects launched by the IME-ScreeningPort and the IME Translational Medicine and Pharmacology project group at the end of 2014, with combined funding of 4 million euro.

One project focuses on the development of lead compounds that regulate the potassium channel TREK1, which has a dual role in the CNS controlling the migration of immune cells and protecting brain cells from damage. A second project seeks to identify functional inhibitors of the ion channel TRPM4, and a third project is searching for metabolic and regulatory RNA biomarkers. In the fourth and most extensive project, the Translational Medicine and Pharmacology project group is repurposing its drug candidate TMP-001, expanding the NEU² portfolio in an exciting new direction.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Philip Gribbon
Tel.: +49 40 303 764-286
philip.gribbon@ime.fraunhofer.de

Dr. Ole Pless
Tel.: +49 40 303 764-286
ole.pless@ime.fraunhofer.de

Figure 1: The NEU² consortium benefits from competencies spanning the entire drug discovery value chain.

Figure 2: The NEU² logo.

VERBINDUNGEN AUS MARINEN PILZEN ALS KREBSHEMMSTOFFE

NATURAL COMPOUNDS FROM MARINE FUNGI FOR THE TREATMENT OF CANCER

Hintergrund und Ziele

Das Konsortium MARINE FUNGI hat sich zum Ziel gesetzt, einen effektiven Prozess zur nachhaltigen Nutzung von marinen Pilzen als natürliche Ressource für Krebshemmstoffe zu etablieren. Dabei wurden zwei Ansätze verfolgt, um Produktionsstämme, bis hin zur Stufe eines *in vivo* „Proof of concept“, zu entwickeln und somit eine Grundlage für klinische Studien zu legen. Zum einen wurde ein molekularbiologischer Ansatz auf der Basis von aussichtsreichen Stämmen mariner Pilze verfolgt, welche aus der Sammlung des Kieler Wirkstoff-Zentrums am GEOMAR entstammen. Zum anderen wurden marine Pilze in Kultur genommen, welche von marinen Mikroben isoliert worden waren, die aus unterschiedlichen, geografisch weit voneinander entfernten marinen Lebensräumen stammen.

Projektbeschreibung

Innerhalb des Konsortiums wurden alle Aspekte des Prozesses, angefangen von ökologischen Gesichtspunkten und spezifischen Lebensraumeigenschaften bis hin zu neuartigen, mehrwertsteigernden medizinischen Anwendungen, berücksichtigt. Der therapeutische Schwerpunkt von MARINE FUNGI gilt der Entwicklung von neuartigen, gegen Krebs wirksamen Verbindungen. Die Entwicklung von klinisch relevanten Leitstrukturen erfordert Anstrengungen, die über das Screening hinausgehen: So wurde ein interdisziplinärer Ansatz angewendet, um Hit-Kandidaten bis hin zur Stufe eines *in vivo* „Proof of concept“ zu charakterisieren, an welches dann ggf. eine weiterführende Wirkstoffentwicklung anschließt. Dazu gehört auch die Entwicklung von robusten, nachhaltigen Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen.

Ergebnisse

Diese Studie umfasst die Isolierung, Identifizierung und Testung von Naturstoffen mit krebshemmenden Eigenschaften. Aus den Produktionsstämmen wurden Sekundärmetabolite isoliert, welche dann in einem phänotypischen Ansatz

hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Vitalität und Proliferation einer ausgewählten Zahl von Krebszelllinien der NCI60-Sammlung untersucht wurden. Die aktiven Substanzen wurden detailliert charakterisiert und einer Strukturaufklärung mittels Kernspinresonanz unterworfen. Die Untersuchung der Auswirkungen ausgewählter Verbindungen auf krebsassoziierte, zelluläre Signalwege wurde mittels „Phospho flow“ Zytometrie in Kombination mit 3D-Fluoreszenzmarkierung durchgeführt. Ferner hat sich das Projekt mit den logistischen Aspekten der parallelisierten Kultivierung mehrerer Krebszelllinien befasst. Eine mögliche „Microbeads“-basierte Lösung wurde für unterschiedliche Krebszelllinien etabliert und positiv bewertet (Bio-Levigator, Hamilton).

Fazit

Drei Verbindungen wurden in *in vivo*-Studien (Maus) getestet. Eine Verbindung scheiterte aufgrund von erhöhter Toxizität, die beiden verbleibenden Verbindungen zeigen eine signifikante Hemmung des Tumorwachstums. Derzeit werden Studien durchgeführt, um den Wirkmechanismus und die Zielstruktur der Verbindung aufzuklären.

Dieses Projekt ist ein Beispiel für einen effektiven, interdisziplinären Ansatz zwischen Grundlagenforschung (Hochschulen) und angewandter Forschung (Biotechnologie und IME-SP) entlang der Wertschöpfungskette, bei dem – innerhalb von drei Jahren – Hit-Kandidaten bis hin zur Stufe eines *in vivo* „Proof of concept“-Kandidaten entwickelt wurden.

Auftraggeber / Sponsor

European Union FP7

Kooperationspartner / Cooperation partner

Kieler Wirkstoff-Zentrum at the Helmholtz Centre for Ocean Research Kiel, Germany

Hypha Discovery Ltd, UK

Biotechnolgy Center, University of Oslo, Norway

Diponegoro University, Indonesia



F1



F2

Background and aims

The MARINE FUNGI consortium was formed to establish an effective process for the sustainable exploitation of marine natural resources. Two approaches were used to develop fungal production strains and the project reached the *in vivo* proof-of-concept stage as a prelude to clinical trials. First, marine fungi known to produce cytotoxic compounds were selected from the culture collection of the Kieler Wirkstoff-Zentrum at GEOMAR and investigated using molecular biology techniques. Second, a culture-based approach was used to increase the number of fungi isolated from macroscopic marine organisms in geographically diverse habitats.

Approach

The consortium addressed all stages of the discovery and development process, including ecological considerations and specific habitat properties through to the production of high added-value novel anti-cancer compounds. The development of clinically-relevant lead structures requires efforts beyond screening. An interdisciplinary approach was therefore used to characterize hit candidates through to the stage of *in vivo* proof of concept, making them ready to undergo further drug development. This included the development of robust, sustainable processes for the production of these compounds.

Results

The project included the isolation, testing, and identification of natural products with anti-cancer properties. Secondary metabolites were isolated from fungal strains sourced from diverse marine habitats. Cultivation protocols for each strain were optimized in terms of medium composition and fermentation conditions. Compounds isolated from these strains were screened using a phenotypic approach for their effect on the viability and proliferation of a subset of the NCI60 panel of cancer cell lines. Active compounds were identified and selected for detailed assessment and structural analysis by nuclear

magnetic resonance spectroscopy. The impact of the selected compounds on cancer-associated cell signaling pathways was investigated by flow cytometry combined with three-dimensional fluorescent cell barcoding. In parallel, we addressed the logistical aspects of cultivating multiple cancer cell lines simultaneously, and a potential solution involving microbead-based cell culture was tested with promising results (BioLevigator, Hamilton).

Conclusion

Three compounds were tested *in vivo* using murine cancer models. Although one compound was abandoned due to its toxicity, the two remaining compounds showed a significant effect on tumor growth and are now undergoing further tests to unravel their mechanisms of action, thus facilitating target deconvolution.

This project is an example of an effective interdisciplinary approach combining academic basic research with the applied research carried out by IME-ScreeningPort and the biotechnology industry. The research covers the early part of the drug development value chain and allows hit candidates to be tested to the *in vivo* proof-of-concept stage within three years in preparation for the transition to clinical development.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Mira Grättinger
 Tel.: +49 40 303764-270
 mira.graettinger@ime.fraunhofer.de

Dr. Bernhard Ellinger
 Tel.: +49 40 303764-248
 bernhard.ellinger@ime.fraunhofer.de

Figure 1: The MARINE FUNGI Consortium.

Figure 2: BioLevigator automated cell culture apparatus.

DAS FCR-CENTER FÜR SYSTEMBIOTECHNOLOGIE (CSB): ZWEI AUSGEWÄHLTE PROJEKTE

FCR CENTER FOR SYSTEMS BIOTECHNOLOGY (CSB): TWO SELECTED PROJECTS

Nano-Biotechnologie – Projekt Inulinreinigung

Das Projekt „Effizienzmaximierung eines Reinigungsprozesses bei der Inulin-Produktion durch intelligente Polymere“ war ein öffentliches, durch Innova Chile CORFO gefördertes Projekt, das im Jahr 2014 endete. Das Projekt verfolgte das Ziel, intelligente Nanopartikel für das Auffangen von Säuren, die den Inulinreinigungsprozess aus Chicorée stören, durch bioinformatische Werkzeuge zu entwerfen und durch Polymerchemie zu synthetisieren. Aufgrund von pH-Wert- und Temperaturänderungen werden störende Säuren in den Prozessleitungen gebildet, die die Inulinlöslichkeit verringern, das System verstopfen und den Inulin Reinigungsprozess unterbrechen. Im Verlauf des Projekts konnten intelligente Nanopolymere designt und hergestellt werden, welche die im Aufreinigungsprozess von Inulin störenden Säuren selektiv erfassen und eliminieren. Darauf aufbauend wurde ein biotechnologisches Verfahren entwickelt, das die effiziente Isolierung von Inulin aus Chicorée zunächst im Labormaßstab erlaubt. In einem Anschlussprojekt soll das Verfahren für den industriellen Einsatz weiterentwickelt werden. Hierbei werden im Besonderen die Hochskalierung der Nanopolymersynthese sowie die Entwicklung einer Kassette, die eine problemlose Anwendung im industriellen Maßstab gewährleistet, im Zentrum stehen. Die Bedeutung von Nanomaterialien, die Moleküle selektiv erfassen oder unerwünschte Moleküle entfernen, nimmt bei diversen industriellen Prozessen stetig zu. Das FCR-CSB hält daher aktiv Ausschau nach interessanten Partnern und Implementierungsmöglichkeiten.

Auftraggeber / Sponsor / Client

In Deutschland: Fraunhofer-Gesellschaft

In Chile: Innova Chile CORFO.

Client: Inulin Company Beneo-Orafti in Chile

Kooperationspartner / Cooperation partner

Dr. Esteban Durán, FCR-CSB / Universidad de Talca

Fabián Ávila, FCR-CSB

Bioenergie und Naturressourcen: Phorbolester-Projekt

Jatropha curcas ist eine bekannte Bioenergiepflanze, deren Samen zwischen 27 und 40 % Öl enthalten, das zu einem qualitativ hochwertigen Biodiesel verarbeitet werden kann. Als Abfallprodukt der Biodieselproduktion fällt ein Presskuchen an, der reich an Proteinen, Ballaststoffen und essentiellen Aminosäuren ist. Dies macht ihn zu einer interessanten Quelle für Tierfutter, speziell für Fischfutter. Allerdings enthalten Jatropha-samen hohe Mengen an Phorbolestern, bei denen es sich um toxische Verbindungen handelt, die bei Menschen starkes Erbrechen und Durchfall auslösen. Da die Phorbolester im Presskuchen verbleiben, kann dieser aber nicht direkt als Tierfutter eingesetzt werden. Das Ziel dieses Projektes ist es, einen effizienten Extraktionsprozess für Phorbolester zu entwickeln, um aus dem toxischen Presskuchen ein hochwertiges Tierfutter zu erzeugen.

Das Projekt setzt bei der Entgiftung des Presskuchens auf den Einsatz von überkritischem CO₂. Damit konnte eine Reduktion der Phorbolesterkonzentration auf nichttoxische Mengen im Presskuchen erreicht werden. Auch konnte ein Scale-up des Extraktionsprozesses entwickelt werden. Mit dem entgifteten Produkt wurden Fütterungstests mit Lachs begonnen. Die Wirkung des als Fischfutter eingesetzten entgifteten Jatropha-Presskuchens auf Lachse ist Gegenstand der derzeitigen Untersuchungen. Zugleich wird die wirtschaftliche Attraktivität des Verfahrens ermittelt.

Auftraggeber / Sponsor / Client

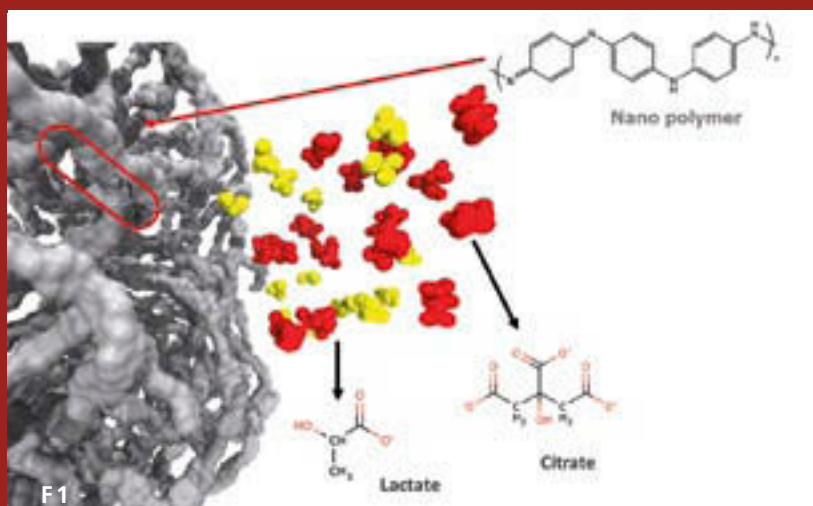
In Deutschland: Fraunhofer-Gesellschaft

In Chile: Innova Chile CORFO.

Client: EWOS

Kooperationspartner / Cooperation partner

Lothar Driller, FCR-CSB



Nanobiotechnology – Inulin Purification Project

Innova Chile CORFO provided public funding for the project “Efficiency maximization of a purification process during inulin production using intelligent polymers” until 2014. The objective of the project was to combine bioinformatics tools and polymer chemistry to achieve the synthesis of intelligent nanoparticles which can be used to capture acids that interfere with the purification of inulin from chicory. Changes in pH and temperature cause these interfering acids to accumulate in the process pipework, reducing the solubility of inulin, clogging the system and interrupting the inulin purification process.

The project succeeded in the development of intelligent nanoparticles that selectively capture these interfering acids. The efficiency of capture was tested in laboratory-scale models. The next steps are to scale up the synthesis of the nanopolymers and develop a cartridge that will hold the intelligent polymers.

The development of nanomaterials that selectively capture or retain unwanted molecules can be applied in many different industrial processes, and the FCR-CSB is actively seeking novel applications for these materials.

Contact / Ansprechpartner

Prof. Dr. Wolfgang Schuch, Executive Director FCR-CSB
Tel: +56 223781652
wolfgang.schuch@fraunhofer.cl

Bioenergy and Natural Resources – Phorbol Esters Project

Jatropha curcas is a well-known bioenergy crop, whose seeds comprise 27–40 % oil that can be processed to produce a high-quality biodiesel fuel. The press cake generated after seed pressing is rich in protein, fiber and essential amino acids, making it valuable as an alternative animal feed, particularly for fish. However, jatropha seeds contain high quantities of phorbol esters, toxic compounds that induce vomiting and diarrhea in humans. The aim of this project is to develop an innovative and efficient process to detoxify the press cake by extracting the phorbol esters and generating a non-toxic animal feed.

The project currently focuses on the use of supercritical CO₂ extraction as the detoxification method, and has achieved several important milestones: the reduction of phorbol esters to non-toxic levels in the jatropha seed cake and the scale up of the extraction process. Furthermore, feeding assays using salmon have commenced and the effect of detoxified jatropha seed cake on the performance of fish feed will be fully evaluated.

Contact / Ansprechpartner

Prof. Dr. Wolfgang Schuch, Executive Director FCR-CSB
Tel: +56 223781652
wolfgang.schuch@fraunhofer.cl

Figure 1: Computer model of interfering acids docking to a nanopolymer.

Figure 2: Detoxified jatropha seed cake pellets, jatropha oil and raw jatropha seeds.

ENTWICKLUNG UND IMPLEMENTIERUNG EINES IN PFLANZEN PRODUZIERTEN GELBFIEBER-IMPfstOFFS

DEVELOPMENT AND IMPLEMENTATION OF A PLANT-DERIVED VACCINE AGAINST YELLOW FEVER

Hintergrund und Ziele

Gelbfieber stellt nach wie vor weltweit eine erhebliche Gesundheitsbedrohung dar. Größere Ausbrüche sind dabei in Südamerika und Afrika zu verzeichnen. Der aktuell verwendete Gelbfieberimpfstoff ist zwar wirksam, hat jedoch erhebliche Nebenwirkungen. Daher besteht Bedarf nach der Entwicklung bzw. Einführung eines besseren Impfstoffs. Ziel des Fraunhofer CMB-Projekts ist es, zusammen mit Bio-Manguinhos (Brasilien) einen solchen sicheren und wirksamen Impfstoff auf Grundlage von in Pflanzen produzierten Antigenen des Gelbfiebersvirus zu entwickeln.

Projektbeschreibung

Für das Targetdesign sowie für Expression und Formulierung wurden verschiedene Strategien entwickelt und deren initiale Immunogenität bewertet:

Ein eigenständiges lösliches Protein, Fusionsproteine mit Lichenase und mit einem thermostabilen bakteriellen Enzym sowie ein virusähnlicher Partikel mit entsprechenden Targets an seiner Oberfläche wurden in Mäusen getestet und werden derzeit in Brasilien in Belastungsstudien an nicht menschlichen Primaten evaluiert. Um die Immunogenität zu erhöhen, wurden gereinigte Targets mit unterschiedlichen Adjuvantien formuliert. Neben den Arbeiten am Targetdesign und an der Formulierung wurden ferner Verfahren zur Aufreinigung entwickelt, die eine Produktion gemäß GMP-Norm (Good Manufacturing Practice) in der Fraunhofer CMB-Produktionsanlage im großen Maßstab erlauben. Das dort hergestellte Produkt dient der Durchführung einer klinischen Studie Phase I.

Ergebnisse

Alle drei Targets, die sich schon in Mäusen als immunogen erwiesen hatten, wurden in dem erwähnten reproduzierbaren Prozess in großen Mengen und mit hohem Reinheitsgrad unter GMP-Standard isoliert, um die entsprechenden Phase I-Studien durchführen zu können (Fig. 1).

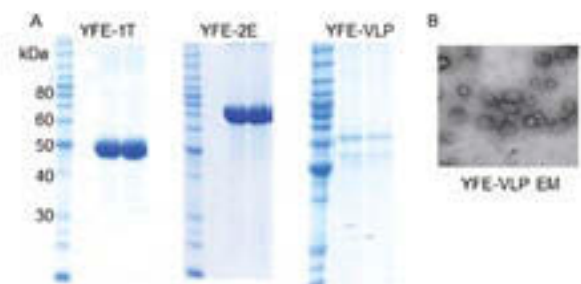


Figure 1: A. SDS-PAGE analysis of the three vaccine candidates: soluble (YFE-1T), lichenase fusion (YFE-2E) and virus-like particles (YFE-VLP). B. Electron microscopy images of purified YFE-VLP.

Fazit

Die Entwicklung und Implementierung eines sicheren, wirksamen und in Pflanzen hergestellten rekombinanten Impfstoffes gegen Gelbfieber verläuft vielversprechend. Die benötigten Reinigungsprozesse wurden entwickelt und stehen für die cGMP-Produktion in der Produktionsanlage des CMB zur Verfügung. Alle drei getesteten Impfstoffkandidaten erwiesen sich in Mäusen als hoch immunogen. Derzeit werden die erforderlichen Belastungsstudien durchgeführt. Im Projekt wurden in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte erzielt, und der Wirkstoff steht kurz vor der Vermarktung durch Bio-Manguinhos.

Auftraggeber / Sponsor / Client

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



Background and aims

Yellow fever is a significant global health threat with major outbreaks in South America and Africa. The current vaccine is effective but has severe side effects, so the development and implementation of a safer vaccine is urgently required. A Fraunhofer CMB project in partnership with Bio-Manguinhos, Brazil, was carried out to develop a safe and effective vaccine based on a recombinant, plant-derived antigen of the *Yellow fever virus*.

Approach

Several antigen designs, expression strategies and formulations have been developed and initial experiments have been carried out to evaluate their immunogenicity. Mice have been tested with a standalone *Yellow fever virus* soluble protein, a genetic fusion with the thermostable bacterial enzyme lichenase, and virus-like particles displaying the *Yellow fever virus* antigen on the surface. These formulations are now being tested in non-human primate challenge studies in Brazil. To enhance the immunogenicity of the antigens, they were formulated with different adjuvants. Purification processes were also developed to produce candidate vaccines on a larger scale under GMP conditions in the Fraunhofer CMB Bioprocessing Facility for evaluation in a first-in-human phase 1 clinical trial.

Results

Large quantities of the three target antigens were prepared in a highly purified form using a robust and highly-reproducible process that will be adapted for large-scale GMP manufacturing to support a phase 1 clinical trial (Fig. 1). The vaccine candidates were also found to be highly immunogenic in mice.

Conclusion

We have shown that it is feasible to develop and implement a safe, effective, plant-derived recombinant *Yellow fever virus* vaccine candidate, including purification processes that are suitable for GMP manufacturing in the Fraunhofer CMB Bioprocessing Facility. All three vaccine candidates are highly immunogenic in mice and challenge studies are currently underway in non-human primates. The program has shown significant progress over the last year and the vaccine will be commercialized by Bio-Manguinhos.

Contact / Ansprechpartner

Prof. Dr. Vidadi Yusibov

Tel: +1 302 369-3034

vyusibov@fraunhofer-cmb.org

Figure 2: Plants being prepared for vacuum infiltration in the Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology pilot manufacturing facility.

VERGLEICH UND WEITERENTWICKLUNG VON WASSER/SEDIMENT-LABORTESTSYSTEMEN

COMPARISON AND IMPROVEMENT OF LABORATORY WATER/SEDIMENT TEST SYSTEMS

Hintergrund und Ziele

Seit 2002 werden in der Stoffregulation Tests gemäß der OECD Richtlinie 308 „Aerobic and Anaerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems“ gefordert. Praktisch genauso lange werden die Nachteile der Testmethode diskutiert:

(i) Die Kombination von Abbau und Adsorption, die es unmöglich macht, kompartimentspezifische Prozesse zu bestimmen; (ii) ein unrealistisch niedriges Wasser/Sediment-Verhältnis (W/S) von 3:1, das eine vorwiegend anaerobe Sedimentschicht erzeugt; (iii) der Stofftransport zwischen den Phasen allein durch Diffusion. Die Ableitung kompartimentspezifischer Halbwertszeiten ist kaum möglich, wird aber dennoch gefordert und anhand der experimentell erhobenen (ungeeigneten) Daten berechnet.

In den letzten Jahren werden immer häufiger auch Tests nach OECD Richtlinie 309 gefordert. Bei diesen Tests wird mit sehr hohen W/S-Verhältnissen unter komplett aeroben Bedingungen gearbeitet. Die Richtlinie lässt W/S-Verhältnisse von 1.000:1 bis zu 100.000:1 zu und unterscheidet sich damit signifikant von der OECD 308. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zwischen beiden Methoden scheint unmöglich.

Vor diesem Hintergrund wurde das CEFIC-Forschungsvorhaben ECO-18 initiiert, um bestehende Daten aus 308 und 309 besser auswertbar zu machen und mit einer verbesserten Teststrategie belastbarere Daten zum Abbau von Substanzen in Wasser/Sedimentsystemen zu erzielen. Dazu wird ein umfangreicher Datensatz experimentell erhoben und anschließend mit einem neu zu entwickelnden Modellansatz ausgewertet, um die relevanten Prozesse (Sorption, Bioabbau) getrennt sichtbar zu machen.

Projektbeschreibung

Um die Lücke zwischen 308 und 309 zu schließen, wurden in einem Satz von vier unterschiedlichen Methoden vier Referenzsubstanzen untersucht, deren Eigenschaften einen möglichst weiten Bereich von Sorption und Abbaubarkeit abdecken sollten. Alle Tests wurden mit zwei unterschiedlichen natürlichen

Sedimenten durchgeführt (Fig. 1), so dass letztlich ein Datensatz von 32 komplexen Tests erzeugt wurde. Die eingesetzten Testsysteme lassen sich wie folgt charakterisieren: (1) OECD 308 Standard (W/S = 3:1); (2) OECD 308 modified (W/S = 10:1, gerührte Wasserphase); (3) OECD 309 modified (W/S = 100:1, gerührtes System); (4) OECD 309 Standard (W/S = 1.000:1, gerührtes System). Der im Projekt zu entwickelnde Modellansatz ermöglicht im optimalen Fall eine Testsystem-unabhängige Auswertung des Substanzabbaus.

Ergebnisse und Fazit

Die Durchführung des experimentellen Teils des Vorhabens ist abgeschlossen. Zurzeit erfolgt die Auswertung der Daten. Die ausgewählten Referenzsubstanzen weisen wie gewünscht eine große Bandbreite im Transformationsverhalten auf. Insgesamt scheinen die modifizierten Testsysteme eine höhere Abbauleistung zu bieten. Beim 308 mod kann dies durch die bessere Versorgung der oberen Sedimentschicht mit Sauerstoff (Fig. 2) sowie die vergrößerte Sedimentoberfläche und die gerührte Wasserphase erklärt werden. 309 mod enthält im direkten Vergleich mit der 309 eine um den Faktor 10 erhöhte Biomasse. Allerdings zeigte sich im Lauf der Studie, dass bei den gerührten Testsystemen Probleme durch eine signifikante Zerkleinerung des Sediments durch die Rührer auftreten können, was die Auswertung erheblich komplexer macht.

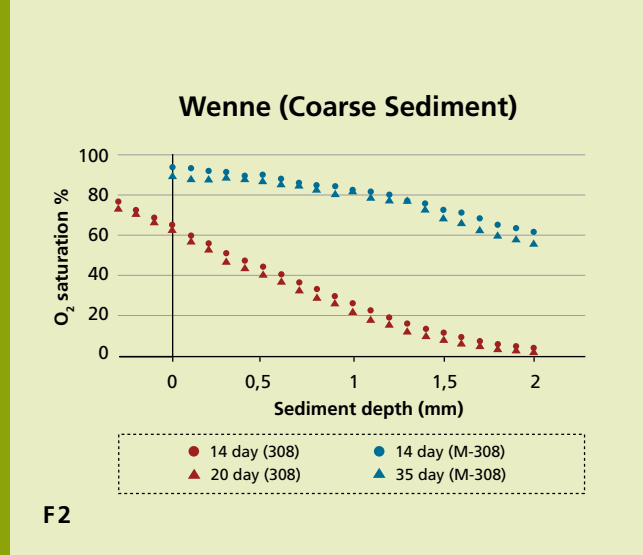
Die Bildung gebundener Rückstände und Mineralisierung sind konkurrierende Prozesse. Die Modellierung mit dem erzeugten Datensatz dauert an.

Auftraggeber / Sponsor

The European Chemical Industry Council (CEFIC);
The Long-Range Research Initiative (LRi)

Kooperationspartner / Cooperation partner

PD Dr. K. Fenner, Eawag, Dübendorf, Schweiz;
T. Juncker, ECT Oekotoxikologie GmbH, Flörsheim



Background and aims

OECD guideline 308 concerning “Aerobic and Anaerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems” has been used extensively since 2002 in the context of different legislative frameworks. However, several shortcomings have been identified and discussed, including the combination of degradation and sorption, which does not allow the location and mechanism of degradation to be defined, the unrealistic water/sediment ratio of 3:1, which leads to the formation of large anaerobic areas in the sediment, and the diffusion-driven substance transport in the test system. It is therefore difficult to derive a compartment-specific degradation half-life using the OECD 308 test, but current regulations simply ignore these limitations. More recently, the OECD 309 test for biodegradation in aerobic natural waters has become more important. It is performed using low sediment concentrations under fully-aerobic conditions. Furthermore, water/sediment ratios between 1000:1 and 100000:1 are used, so the test conditions are distinct from those used with the OECD 308 test. The comparison of results from both tests is therefore impossible. Against this background, the aim of the CEFIC-funded project ECO18 is to understand the value and information content of the current OECD 308 and 309 tests and to develop an improved testing strategy to obtain robust degradation data in water/sediment systems. An experimental approach is combined with advanced data analysis to disentangle the major processes (sorption and biodegradation).

Approach

To bridge the gap between the OECD 308 and 309 tests, a suite of four different water/sediment systems was used to investigate the behavior of four reference substances with varying sorption properties and biodegradability in two different natural sediments (Fig. 1): (1) the OECD 308 standard protocol (water/sediment ratio = 3:1); (2) a modified OECD 308 protocol (water/sediment ratio = 10:1, stirred water phase); (3) a modified OECD 309 protocol (water/sediment ratio = 100:1,

stirred system); and (4) an OECD 309 standard protocol (water/sediment ratio = 1000:1, stirred system). Therefore, the project comprised 32 individual tests, and varying the test systems allowed relevant processes to be understood much better, helping to improve the experimental setup and address some of the current drawbacks of OECD guideline 308. Finally, the advanced parameter estimation techniques, developed using the CEFIC project dataset, should provide a tool to generate degradation data that is not dependent on the test system.

Results and conclusions

Biodegradation experiments with all four test systems have been completed and the analysis of experimental data is currently underway. The selected reference substances showed a wide range of behaviors, as initially intended. Overall, the results suggest that the modified 308 and 309 test systems provide better biodegradation potentials. For the modified 308 test system, this reflects the enhanced oxygen supply to the thinner sediment layer (Fig. 2), the larger interfacial area and the stirred water phase. Increased degradation in the modified 309 test system reflects the greater amount of biomass compared to the standard 309 test. However, the sediment is ground over time by the stir bars in the stirred systems, thus unexpectedly increasing their intricacy. Our data further indicate that the formation of non-extractable residues competes with mineralization. The underlying mechanisms will be explored further during data analysis.

Contact / Ansprechpartner

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

Figure 1: OECD 308 test system using two different sediments.
 Figure 2: Oxygen depletion in the upper sediment layer in 308 compared to 308 mod.

INTER-LABORVERGLEICH VON 10- BIS 42-TAGE-TESTS MIT *HYALELLA AZTECA*

INTER-LABORATORY COMPARISON OF *HYALELLA AZTECA* EXPOSURE TESTS LASTING 10–42 DAYS

Hintergrund und Ziele

Der im Süßwasser lebende Mexikanische Flohkrebs *Hyalella azteca* (Fig. 1) ist ein epibenthischer Amphipode, der in engem Kontakt mit Süßwassersediment lebt. Um die Effekte sedimentgebundener Schadstoffe zu messen, sind mehrere biologische Testmethoden mit *H. azteca* über eine Dauer von 10 bis 42 Tagen verfügbar. Empfohlene Endpunkte sind die Überlebensrate und das Wachstum (10 bis 28 d Exposition) sowie Überlebensrate, Wachstum und Reproduktion (42 d). Bei bestimmten Testszenarien ist der Einsatz sedimentfreier Testmethoden erforderlich.

Das Fraunhofer IME nahm an einem von der U.S. Environmental Protection Agency (EPA) initiierten Inter-Laborvergleich zur Variabilität von *H. azteca* in sedimentfreien und sedimenthaltigen Testsystemen teil. Das Ziel der Studie war, die Verlässlichkeit der Methode für Toxizitätstests mit einer Expositionsdauer von 10 bis 42 Tagen zu bestätigen und geeignete Futtermittel sowie Wasserparameter zu testen.

Projektbeschreibung

Das Fraunhofer IME führte mit 23 weiteren Laboratorien sedimentfreie Studien mit *H. azteca* durch. Ziel des Inter-Laborvergleichs war es, den Einfluss neuer Futtermittelmischungen und Wasserbedingungen auf die Endpunkte Überlebensrate, Wachstum und Reproduktion von *H. azteca* in 10- bis 42-tägigen Wassereexpositionen zu untersuchen. Das Sediment wurde in diesen Studien durch Quarzsand ersetzt. In Kontrollwasser mit $> 15 \text{ mg Cl}^-/\text{L}$ und $> 0,02 \text{ mg Br}^-/\text{L}$ wurden zwei Fütterungsregimes getestet: (I) Gestufte Ration von Diatomeen (*Thalassiosira*) + gestufte Ration von TetraMin sowie (II) Ration von Hefecerophyll-Forellenfutter (YCT; 1800 mg/L Stamm) + gestufte Ration von TetraMin. Für die 42-tägige Kontrolle wurden folgende Akzeptanzkriterien festgelegt: Mittlere Überlebensrate $\geq 80 \%$, mittleres Gewicht $\geq 0,50 \text{ mg/Individuum}$ und mittlere Reproduktion ≥ 6 Jungtiere/Weibchen. In einer zusätzlichen, nur vom Fraunhofer IME durchgeführten Studie, wurde der

Effekt einer gestuften Ration der Grünalge (*Ankistrodesmus falcatus*) und TetraMin auf die genannten Endpunkte mit *H. azteca* erprobt.

Ergebnisse

H. azteca, die mit Diatomeen/TetraMin und YCT/TetraMin gefüttert wurden, erfüllten die Akzeptanzkriterien bei einer Testdauer von 10, 28 und 42 Tagen. Die Anwendung der Akzeptanzkriterien auf die Daten aus der Fütterungsstudie mit Grünalgen/TetraMin zeigte, dass auch mit diesem Futter in Tests über eine Dauer von 10 bis 42 Tagen konsistentes Wachstum und Reproduktion sowie akzeptable Überlebensraten von *H. azteca* erreicht werden können. Daten zu Überlebensraten sind in Figure 2 dargestellt. Daten aus dem zweiten Teil des Ringtests weisen jedoch auf eine bessere Entwicklung der Testtiere in sedimenthaltigen Tests im Vergleich zu sedimentfreien Tests hin.

Fazit

Der Inter-Laborvergleich bestätigte, dass die sedimentfreie Methode verlässlich ist und in Chemikaliendaten angewendet werden kann. Alle getesteten Futtermittelmischungen können für die Anwendung mit *H. azteca* empfohlen werden.

Auftraggeber / Sponsor

Die Teilnahme am Ringtest und die Durchführung weiterer Studien wurden durch Mittel der Fraunhofer-Gesellschaft finanziert.

Kooperationspartner / Cooperation partner

Chris Ivey, Chris Ingersoll and further colleagues from U.S. EPA;

U.S. Geological Survey, Illinois Natural History Survey, Environment Canada and the Inter-lab testing consortium; Universität Koblenz-Landau, Bachelorarbeit von Johannes Mader zum Thema „Erprobung von Futtermittelmischungen für chronische Expositionsstudien mit *Hyalella azteca*“



F 1

Background and aims

The freshwater amphipod *Hyalella azteca* (Fig. 1) is an epibenthic, sediment-burrowing detritivore that lives in close contact with freshwater sediments. Several biological tests lasting 10–42 days are available to measure the effects of sediment-associated contaminants on this species. The recommended endpoints are survival and growth (10–28 days) and survival, growth and reproduction (42 days). Water-only methods are recommended for certain test scenarios.

The Fraunhofer IME has joined an inter-laboratory comparative study initiated by the US Environmental Protection Agency to measure inter-laboratory variability in the *H. azteca* water and sediment tests. The goal is to determine the reliability of testing methods involving the exposure of this amphipod species to toxic contaminants for 10–42 days.

Project description

Fraunhofer IME carried out *H. azteca* water-only exposure studies that were performed by 24 laboratories. The aim was to determine whether proposed new diets and water requirements allow survival and the consistent growth and reproduction of *H. azteca* in water-only exposure tests lasting 10–42 days. Sediment was replaced with quartz sand. Two treatments were tested in a control experiment with >15 mg Cl⁻/L and >0.02 mg Br⁻/L: first, a ramped ration of diatoms (*Thalassiosira* spp.) and TetraMin, and second a static ration of yeast-cerophyl-trout chow (YCT) equivalent to 1800 mg/L stock, plus a ramped ration of TetraMin. The test acceptability criteria (TAC) for the 42-day control were defined as mean survival $\geq 80\%$, mean weight ≥ 0.50 mg/individual, and mean reproduction ≥ 6 young/female. A supplementary study carried out by Fraunhofer IME tested the performance of *H. azteca* fed on a ramped ration of green algae (*Ankistrodesmus falcatulus*) and TetraMin.

Results

H. azteca fed on diatoms/TetraMin and YCT/TetraMin generally showed an acceptable performance after 10, 28 and 42 days. TACs for the green algae/TetraMin approach also confirmed consistent growth and reproduction during exposures lasting 10–42 days. Survival data are shown in Figure 2. However, results from the second part of the ring test indicate that test animals perform better in sediment tests than water-only tests.

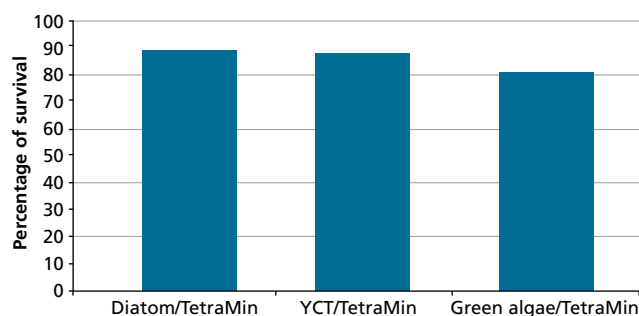


Figure 2: Percentage survival of *H. azteca* fed on different diets for 42 days in water-only tests (Fraunhofer IME).

Conclusion

The inter-laboratory study confirmed that the water-only test with exposures lasting 10–42 days is reliable and suitable for chemical testing. All the diets tested can be recommended for use with *H. azteca*.

Contact / Ansprechpartner

Prof. Dr. Christian Schlechtriem

Tel: +49 2972 302 -186

christian.slechchtriem@ime.fraunhofer.de

Figure 1: *Hyalella azteca*.

STOFF- UND MATRIXBEZOGENES UMWELT-MONITORING VON BIOZIDEN

SUBSTANCE- AND MATRIX-RELATED ENVIRONMENTAL MONITORING OF BIOCIDES

Hintergrund und Ziele

Seit 1998 verfügt die EU über ein spezifisches Biozidrecht. Die aktuellen Regeln sind in der „Verordnung (EU) Nr. 528/2012 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. Mai 2012 über die Bereitstellung auf dem Markt und die Verwendung von Biozidprodukten“ festgelegt. Infolge der neuen Regelungen sind bereits eine Reihe von Biozidwirkstoffen nicht mehr verkehrsfähig oder werden es in Kürze sein. Diese Änderungen führen vermutlich zu Substitutionen von Wirkstoffen in Produkten und somit zu einer Veränderung der Umwelteinträge. Andere Wirkstoffe sind nur noch unter Anwendung bestimmter Risikominderungsmaßnahmen nutzbar. Um die Auswirkungen der Biozidgesetzgebung überprüfen zu können, soll ein spezifisches Umweltmonitoring auf Biozide aufgebaut werden. Hierzu hat das Umweltbundesamt ein Projekt beauftragt, das das Fraunhofer IME gemeinsam mit einem Partner, Prof. Dr. Jan Schwarzbauer, RWTH Aachen University, bearbeitet.

Projektbeschreibung

Im Rahmen des Projekts „Priorisierung und Messkonzept für Biozide: Erarbeitung der Eckpfeiler eines Monitoring-Messprogramms für Einträge von Bioziden in die Umwelt“ (FKZ 3712 67 403) werden verschiedene Fragestellungen bearbeitet. Besonders wichtige Aspekte sind die Optimierung eines Priorisierungsschemas, um relevante Biozidwirkstoffe für ein Monitoring in bestimmten Umweltkompartimenten (z. B. Wasser (Fig. 1), Boden, Organismen) zu identifizieren, sowie die Erarbeitung eines Konzeptvorschlags für die möglichst effiziente Umsetzung eines Umweltmonitorings für Biozide in Deutschland.

Ergebnisse

Das entwickelte Priorisierungsschema für Biozidwirkstoffe gliedert sich in drei Schritte. Zunächst erfolgt eine Abschätzung der Emissionsrelevanz von Biozidwirkstoffen, dann die Bewertung der Relevanz ihrer ökotoxikologischen Wirkungen sowie schließlich eine Bewertung der Biozidwirkstoffe hinsichtlich

ihrer Relevanz für ein Monitoring in bestimmten Umweltkompartimenten (auf Basis der Nutzungskategorien und der Stoffeigenschaften). Hieraus wird ein Wert berechnet, der zur Priorisierung genutzt wird. Es gehen insbesondere Daten ein, die üblicherweise in den öffentlichen EU-Biozidbewertungsberichten enthalten oder anderweitig frei zugänglich sind.

Der Konzeptvorschlag zur Umsetzung eines spezifischen Biozidmonitorings legt dar, wie möglichst bereits vorhandene Monitoringstrukturen genutzt werden können. Im Bereich des Oberflächengewässermonitorings bietet sich eine Kooperation mit Untersuchungsstellen der Bundesländer an, die Gewässeruntersuchungen zur Umsetzung der Wasserrahmenrichtlinie bzw. der Oberflächengewässerverordnung durchführen. Hier könnten Biozidwirkstoffe, die für die Untersuchung in der Wasserphase priorisiert wurden, zusätzlich bei der Analytik berücksichtigt werden. Für ein Monitoring von Rodentiziden in Greifvögeln wird vorgeschlagen, im Rahmen einer Kooperation Proben aus einem Archiv am Leibniz-Institut für Zoo- und Wildtierforschung (IZW) zu nutzen. Für ein retrospektives Monitoring verschiedener biologischer und abiotischer Proben steht insbesondere auch die Umweltprobenbank des Bundes, die vom Umweltbundesamt betrieben wird, zur Verfügung.

Fazit

Im Rahmen des Projekts werden die für die Umsetzung eines spezifischen Biozidmonitorings in Deutschland notwendigen Grundlagen erarbeitet. Um die Umsetzung in der Praxis zu unterstützen und das Konzept europaweit vorzustellen, wird im Juni 2015 in Berlin ein internationaler Workshop zum Biozidmonitoring durchgeführt. Hierbei sollen insbesondere auch Vertreter aus Institutionen der Gewässer- und Bodenüberwachung eingebunden werden, um eine stärkere Berücksichtigung der als prioritär identifizierten Biozide im Umweltmonitoring zu erreichen.

Auftraggeber / Sponsor

Umweltbundesamt



Background and aims

The EU regulations on biocides were introduced in 1998, and the current rules are laid down in “Regulation (EU) No 528/2012 of the European Parliament and of the Council of 22 May 2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products”. As a result of this legislation, many biocides have been removed from the market and others will follow. Consequently, active substances in certain biocidal products are likely to be substituted, which will change their environmental inputs. Other biocides now can only be sold when certain risk mitigation measures are applied. In order to investigate expected changes brought about by the new regulations, the environmental monitoring of specific biocides seems necessary. The German Federal Environment Agency has therefore commissioned a joint project involving Fraunhofer IME and Prof. Dr. Jan Schwarzbauer, RWTH Aachen University.

Approach

The title of the project is: “Prioritization and measurement concept for biocides: Development of the cornerstones of a monitoring program for measuring inputs of biocides into the environment” (FKZ 3712 67 403). Several issues are covered, focusing here on the optimization of a prioritization scheme to identify relevant biocides for monitoring in certain environmental compartments (e.g. water (Fig. 1), soil or organisms) and the development of a concept for the implementation of a monitoring program for biocides in Germany.

Results

The prioritization scheme is divided into three steps assessing the relevance of: (i) the emission of each biocidal compound; (ii) the corresponding ecotoxicological effects; and (iii) the monitoring of each compound in certain environmental compartments (based on use categories and substance properties). A score is calculated from these data which is used for prioritization. The assessment incorporates data that are

usually included in the publicly-available EU biocide assessment reports or otherwise made freely accessible.

The concept for the implementation of a specific biocides monitoring program in Germany also contains suggestions on how existing monitoring structures could be integrated. For surface water monitoring, it would be appropriate to cooperate with authorities of the German federal states which are responsible for the implementation of the Water Framework Directive. Biocides prioritized for investigation in the water phase could be added to the list of analytical parameters. For the monitoring of rodenticides in birds of prey it is proposed to use samples from an archive of the Leibniz Institute for Zoo and Wildlife Research (IZW) in a collaborative study. In particular for retrospective monitoring, various biological and abiotic samples are available in the German Environmental Specimen Bank which is operated by the Federal Environment Agency.

Conclusion

In the framework of this project the base for the implementation of a specific biocides monitoring in Germany is being developed. In order to support the practical implementation of the concept and to introduce it to other European countries, an international workshop on the environmental monitoring of biocides will be held in Berlin in June, 2015. It is intended to involve particularly representatives of monitoring institutions in the workshop in order to achieve a broader consideration of identified priority biocides in environmental monitoring.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Heinz Rüdel

Tel: +49 2972 302-301

heinz.ruedel@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Application of antifouling coatings to the hulls of ships. Biocides are released into surface waters when such coatings are used.

GERDA – GEOBASIERTE RISIKOBEWERTUNG FÜR RUNOFF-, EROSIONS- UND DRAINAGEEINTRÄGE

GERDA – GEOBASED RUNOFF, EROSION AND DRAINAGE RISK ASSESSMENT

Hintergrund und Ziele

Derzeit wird in der nationalen Zulassung von Pflanzenschutzmitteln (PSM) in Deutschland das Modell Exposit 3.01 verwendet, um Konzentrationen von PSM in Oberflächengewässern durch Runoff-, Erosions- und Drainageeinträge zu berechnen. Um das deutsche Verfahren stärker mit der auf EU-Ebene angewandten FOCUS-Methodik zu harmonisieren, gleichzeitig aber auch Schwächen des Verfahrens zu beheben, hat das Umweltbundesamt (UBA) 2011 die Entwicklung von GERDA (German Runoff, erosion, and Drainage risk Assessment) gestartet, ein Verfahren, das zukünftig EXPOSIT ersetzen soll.

Projektbeschreibung

GERDA (Fig. 1 und 2) besteht aus folgenden Elementen:

- Berechnung des Eintrags von Wirkstoff und Abbauprodukten eines PSM in Oberflächengewässern für bestimmte Boden-, Klima- und Applikationsszenarien mit den Computermodellen PRZM und MACRO
- Berechnung von Konzentrations-Zeitreihen (30 Jahre) für Wasser und Sediment mit dem Modell GERDA STEPS, das hinsichtlich der Ergebnisse nahezu identisch mit dem erheblich langsameren Modell FOCUS TOXSWA ist
- Aufstellung kumulativer Verteilungsfunktionen jährlicher Maximal- und Durchschnittskonzentrationen auf der Basis flächengewichteter Boden-Klimakombinationen, welche die landwirtschaftlich genutzte Fläche in Deutschland abdecken, für verschiedene Wirkstofftypen. Dadurch konnten alle Boden-Klimaszenarien substanzabhängig mit einem Perzentil, das die jeweilige Schutzqualität für Deutschland beschreibt, charakterisiert werden.
- Risikobewertung auf der Basis des 80. räumlichen und des 80. zeitlichen Perzentils der Verteilungen, was näherungsweise dem 90. Gesamtperzentil entspricht
- Integration von VFSMOD (Vegetative Filter Strip Modeling System) mit angemessener Parametrisierung für nationale Landschaften in das GERDA-Tool zur Berücksichtigung von Eintragsminderungsmaßnahmen

Alle diese GERDA-Elemente stehen nun in einem benutzerfreundlichen Tool für die Expositionsabschätzung im Rahmen der Pflanzenschutzmittelzulassung in Deutschland zur Verfügung. Die für eine Kombination aus Substanz-, Applikations- und Kultureigenschaften benötigten vier Szenarien (ein Runoff- und ein Drainageszenario jeweils für Graben und Bach) werden benutzerfreundlich automatisch durch das GERDA-Tool selektiert.

Ergebnisse

Simulationen mit 13 Testsubstanzen zeigen, dass GERDA im Allgemeinen zu gleichen Zulassungsentscheidungen führen würde wie das bisherige System. In einigen Fällen wurden konservativere Ergebnisse als mit EXPOSIT erhalten, die aber durch entsprechende Minderungsmaßnahmen wie zum Beispiel Pufferzonen aufgefangen werden könnten.

Fazit

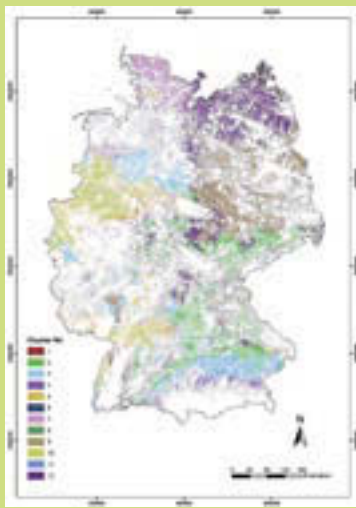
Mit dem neuen Verfahren kann die PSM-Zulassung in Deutschland mit dem auf EU-Ebene etablierten FOCUS-Ansatz harmonisiert werden, ohne für Deutschland spezifische Agrar-Umweltverhältnisse zu vernachlässigen. Diese FOCUS-basierte und gleichzeitig an nationale Gegebenheiten und Anforderungen angepasste Expositionsabschätzung ist grundsätzlich auf alle EU-Mitgliedstaaten übertragbar, sofern Boden- und Klimadaten zur Definition der Szenarien verfügbar sind.

Auftraggeber / Sponsor

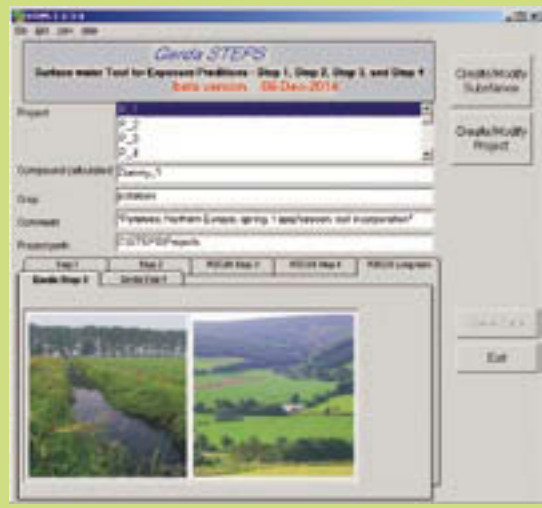
Umweltbundesamt

Kooperationspartner / Cooperation partner

Martin Bach, Universität Gießen;
Stefan Reichenberger, Footways S.A.S, Orléans, France;
Djamal Guerniche, Roland Kubiak, Kai Thomas,
Matthias Trapp, RLP AgroScience, Neustadt/Weinstr.;
Thomas G. Preuss, RWTH Aachen University



F1



F2

Background and aims

The German national registration procedure for plant protection products (PPPs) currently uses the EXPOSIT 3.01 model to evaluate surface water exposure from PPP input due to run-off, erosion and drainage. To adjust the German national exposure and risk assessment procedure to match the EU-level FOCUS surface water approach, and to remove some of its limitations, the German Federal Environment Agency (UBA) launched the development of GERDA (GERman Run-off, erosion, and Drainage risk Assessment) in 2011. This will probably replace EXPOSIT in the future.

Project description

GERDA (Fig. 1 and 2) is based on the following main elements:

- Edge-of-field losses of active substances and metabolites from pesticides into surface waters by run-off, erosion and drainage. These are calculated on the field scale for given soil, climate and application conditions using the models PRZM and MACRO.
- Long-term (30-year) Predicted Environmental Concentration (PEC) time series for surface waters and sediments. These are calculated using the GERDA STEPS-model, which generates PEC_{sw} time series in a nearly identical manner to TOXSWA but runs much faster.
- Soil-climate scenarios. These are selected in a rigorous, statistically-valid manner by using simulation runs for soil, climate, crop and substance combinations covering the entire agricultural land area (arable and permanent crops). The time series were ranked according to the calculated PEC_{sw} to create area-weighted cumulative density functions. This approach facilitates the identification of soil-climate scenarios with a given cumulative probability.
- In Germany, GERDA calculations are based on a combination of the 80th spatial / 80th temporal percentile for national soil-climate-scenarios leading to an overall approximate 90th percentile level of protection.

- The Vegetative Filter Strip Modeling System (VFSMOD) with an appropriate parameterization for national specific landscapes is embedded in GERDA to allow mitigation options for run-off and erosion inputs.

These national soil-climate scenarios and pre-defined ones are implemented in a user-friendly exposure assessment tool for PPPs, ready to use for pesticide registration in Germany. A set of four realistic worst-case scenarios (run-off and drainage scenarios for streams and ditches) for a given substance, application and crop will be selected automatically within the GERDA tool.

Results

GERDA runs on 13 test compounds demonstrated that GERDA generally leads to the same regulatory decision as the current national exposure assessment. In some cases, the regulatory decision derived using GERDA was more conservative than the EXPOSIT decision, but there was no conflict when risk mitigation options were included, e.g. by introducing buffer strips.

Conclusion

This kind of a FOCUS-based, but nationally specific exposure assessment approach is applicable to all EU member states provided that national soil-climate data allow realistic worst-case combinations to be specified.

Contact / Ansprechpartner

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

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

Figure 1: Distribution of GERDA's climate scenarios.

Figure 2: Screenshot of the new GERDA tool.

DIE MINIMAL DETEKTIERBARE DIFFERENZ UND DIE AUSSAGEKRAFT VON MESOKOSMENSTUDIEN

THE MINIMUM DETECTABLE DIFFERENCE AND RELIABILITY OF MESOCOSM STUDIES

Hintergrund und Ziele

Mesokosmenstudien stellen die höchste experimentelle Stufe in der Risikobewertung von Chemikalien in Gewässern dar, weil sie das Testen von Effekten auf Lebensgemeinschaften unter realistischen Freilandbedingungen erlauben (Fig. 1 und 2). Die Ableitung von regulatorisch akzeptablen Konzentrationen (RAC) für Pflanzenschutzmittel beruht dabei auf der Bewertung statistisch signifikanter Unterschiede von Populationsdichten zwischen unbehandelten Kontrollen und unterschiedlich hoch belasteten Testsystemen. Um die statistische Aussagekraft einer solchen Studie zu bewerten, hat die Europäische Behörde für Nahrungsmittelsicherheit (EFSA) vorgeschlagen, minimal detektierbare Differenzen (MDD) zu berechnen, und gefordert, dass diese MDD für mindestens acht potenziell sensitive Arten ausreichend niedrig sein sollen. Allerdings wurden dafür keine konkreten Kriterien formuliert. Im hier beschriebenen Kooperationsprojekt wurde ein erster Vorschlag zur Verwendung der MDD in der Aus- und Bewertung von Mesokosmen erarbeitet. (Brock *et al.* (2014), *Environmental Science and Pollution Research* (ESPR) DOI 10.1007/s11356-014-3398-2).

Empfehlungen und Beispiel

Die MDD kann für parametrische Tests (z. B. Dunnett- oder Williams-Test) relativ einfach berechnet werden und hängt von der Anzahl der Replikate und der Varianz der Daten ab. Da solche Tests in der Regel mit log-transformierten Daten durchgeführt werden, Prozentangaben auf einer log-Skala aber schwer verständlich sind, wird empfohlen, die MDD auf die originale Skala zurückzurechnen.

MDDs sollten für jedes Taxon und für jede Probenahme bestimmt werden. Ein Taxon sollte für eine aussagekräftige Auswertung folgendes Kriterium erfüllen:

- MDD < 100 % an mindestens 5 Terminen oder
- MDD < 90 % an mindestens 4 Terminen oder
- MDD < 70 % an mindestens 3 Terminen oder
- MDD < 50 % an mindestens 2 Terminen nach der ersten Applikation der Testsubstanz.

Für eine RAC-Ableitung sollte dieses Kriterium für mindestens acht potenziell sensitive Arten erfüllt sein. Wenn dies nicht der Fall ist, kann die Studie nicht alleine verwendet werden, und zusätzliche Daten (z. B. von einer anderen Mesokosmosstudie) müssen herangezogen werden. Soll die RAC nicht nur eine ökologische Schwellenkonzentration sein, sondern auch die Erholung von Populationen erlauben, sollten auch vulnerable Arten (empfindliche Arten mit geringem Erholungspotenzial) das Kriterium erfüllen.

Neben der Bewertung der Nützlichkeit der Studie sollten MDDs auch bei der Effektklassifizierung berücksichtigt werden. So wurde zum aktuellen Klassifizierungsschema nach EFSA-Empfehlung eine neue Klasse (4 B) für klare Effekte bei zu hohen MDDs zur Beurteilung einer Erholung hinzugefügt. Das Beispiel in Figure 3 zeigt die Populationsdynamik einer Mückenart bei gestufter Belastung. In diesem Fall sind die MDDs ausreichend niedrig für eine Bewertung der Effekte und der Erholung: deutliche Effekte mit Erholung innerhalb von acht Wochen bei 1,6 und 3,3 µg/L, aber keine Erholung bei 5 µg/L.

Fazit

Die Berechnung von MDDs verbessert die Einschätzung der Eignung einer Mesokosmosstudie für die RAC-Ableitung und die Effektklassifizierung für die einzelnen Taxa. Allerdings muss die höhere Variabilität der Replikate im Vergleich zu standardisierten Labortests berücksichtigt werden.

Auftraggeber / Sponsor

Finanzierung durch Mittel der Fraunhofer-Gesellschaft

Kooperationspartner / Cooperation partner

Dr. Theo C.M. Brock, Dr. Ivo Roessink, Prof. Dr. Paul J. van den Brink, Alterra, Wageningen;
Dr. Thomas G. Preuss, Bayer CropScience, Monheim;
Dr. Monika Hammers-Wirtz, Dr. Tido Strauss, Research Institute for Ecosystem Analysis and Assessment (gaia), Aachen;
Prof. Dr. Hans Toni Ratte, RWTH Aachen University



Background and aims

Mesocosm studies (Fig. 1 and 2) are higher-tier tools used to analyze the impact of chemicals, mostly pesticides, on diverse aquatic communities under realistic outdoor exposure conditions. Regulatory acceptable concentrations (RACs) of pesticides are derived from the statistical analysis and ecotoxicological interpretation of deviations in the abundance of particular species and in the general community structure in comparisons between treatments and controls. Statistical analysis of sufficient power is required for reliable statements concerning the absence of adverse effects at a given treatment level. The European Food Safety Authority (EFSA) therefore requires that the Minimum Detectable Difference (MDD) must be sufficiently low in at least eight species. No precise criteria are provided, so a project was initiated to provide guidance on how to use the MDD concept in the evaluation of mesocosm studies.

Recommendations and example

The MDD can be calculated for a given parametric statistical test according to the number of replicates and the variance. Because such tests are usually conducted with log-transformed abundance data but percentage effects on a log-scale are difficult to understand, MDDs should be presented using the original scale. We propose that MDDs should be reported for each taxon/sampling date, and that reliable statistical analysis requires the following criterion to be fulfilled:

- MDD < 100 % for at least five sampling dates or
- MDD < 90 % for at least four sampling dates or
- MDD < 70 % for at least three sampling dates or
- MDD < 50 % for at least two sampling dates after first application of the test item.

The derivation of an RAC for the Ecological Threshold Option is based on the fulfilment of this criterion for at least eight potentially sensitive species. If this is not possible, the study alone is not sufficient and additional data (e.g. from another mesocosm study) must be included. If the study aims to derive an RAC according to the Ecological Recovery Option, these taxa

should also contain vulnerable species, i.e. species with a relatively low recovery potential. MDDs should also be considered for effect classifications. This required the introduction of a new class into the existing EFSA scheme: class 4B, pronounced effects, but MDDs too large to demonstrate recovery. The example in Figure 3 shows the dynamics of midge larvae at different treatment levels, indicating a significant deviation from control values together with the related MDDs. In this case, the MDDs are sufficiently low for the analysis of effects and recovery, e.g. pronounced effects with recovery within 8 weeks at 1.6 and 3.3 µg/L but no full recovery at 5.0 µg/L.

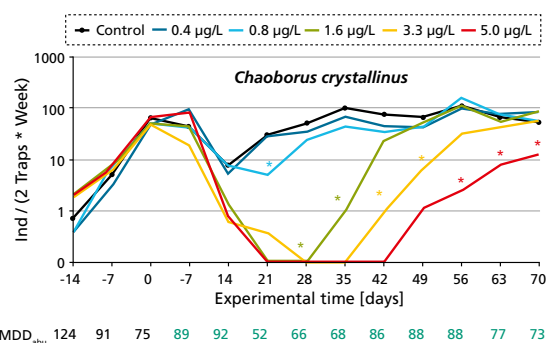


Figure 3: Example of population dynamics and related MDD in a mesocosm study (asterisks indicate significant deviations from control values, abu= abundance).

Conclusion

The MDD allows the reliability of mesocosm studies to be assessed and the effects on taxa to be classified. However, it has to be considered that the variability between replicates in such studies is larger than in standardized laboratory tests.

Contact / Ansprechpartner

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

Figures 1 and 2: Mesocosm studies at the Mesocosm GmbH (1) and gaic (2) test sites.

MECHANISTISCHE EFFEKTMODELLE FÜR DIE RISIKOBEWERTUNG VON PFLANZENSCHUTZMITTELN

MECHANISTIC EFFECT MODELS FOR THE ECOLOGICAL RISK ASSESSMENT OF PESTICIDES

Hintergrund

Ökologische Modelle werden seit den 1980er Jahren entwickelt und verwendet, um Effekte von Chemikalien in der Umwelt zu analysieren und vorherzusagen. Allerdings wurden für die Regulation von Chemikalien solche Modelle bisher nur selten akzeptiert. In den letzten Jahren war das Fraunhofer IME an mehreren Initiativen beteiligt, den möglichen Nutzen von mechanistischen Effektmodellen (MEM) in der Risikoanalyse insbesondere von Pflanzenschutzmitteln zu erkunden und zu verbessern.

Beispielinitiativen unter Fraunhofer-Mitwirkung

2007 analysierte der SETAC-Workshop LEMTOX Möglichkeiten und Schwierigkeiten des Einsatzes von MEM in der Risikobewertung von Chemikalien. Vorteile wurden darin gesehen, mehr Ökologie in die in der Regel auf standardisierten Labortests beruhende Risikoabschätzung einzubringen. Mangelndes Wissen über solche Modelle, geringe Erfahrung in ihrer Bewertung und Anwendung sowie das Fehlen von Anleitungen zur „guten Modellierungspraxis“ wurden als die größten Hindernisse identifiziert. Als erste Konsequenz wurde daher eine SETAC-Advisory Group „Mechanistische Effektmodellierung“ als Forum zum Austausch von Wissen und zur Organisation von Workshops, Kursen und Sessions ins Leben gerufen.

2009 startete das EU-Projekt CREAM (Mechanistic Effect Models for Ecological Risk Assessment of Chemicals) – mit 23 Partnern, 20 Promotions- und drei Postdoc-Projekten wahrscheinlich das weltweit größte Verbundprojekt zur Entwicklung von MEM für die Risikobewertung von Chemikalien. Das Fraunhofer IME war Mitglied des Lenkungsausschusses zu diesem Projekt und betreut eine der Promotionsarbeiten. Der SETAC-Workshop MODELINK widmete sich auf zwei mehrtägigen Treffen in 2012 und 2013 der Frage, wie gut dokumentierte und getestete Modelle in der Risikoabschätzung verwendet werden können. Dazu wurden sechs Fallstudien zu Fischen, Säugetieren, Bodenorganismen, terrestrischen und aquatischen Wirbellosen und Wasserpflanzen erarbeitet.

Ergebnisse

Bisher sind aus dem CREAM-Projekt mehr als 70 Veröffentlichungen hervorgegangen. Neben der Vorstellung neuer Modelle ist dabei die Entwicklung eines Leitfadens zu Modelldokumentation und Modelltestung hervorzuheben (TRACE). In der vom Fraunhofer IME betreuten Doktorarbeit identifizierte Lara Ibrahim Fischarten, die durch Pflanzenschutzmittel besonders gefährdet sind und entwickelte für eine repräsentative empfindliche Art, die Elritze, ein Populationsmodell. Die Ergebnisse des MODELINK Workshops werden 2015 in einer Reihe von sieben Artikeln in der Zeitschrift Integrated Environmental Assessment and Management veröffentlicht.

Durch die verschiedenen Aktivitäten der letzten Jahre stehen nun gut dokumentierte und getestete Modelle für eine Reihe von Arten zur Verfügung, die das Fraunhofer IME in Kooperation mit dem Aninstitut der RWTH Aachen University, gaiac, durchführen kann. Im Rahmen eines Fraunhofer-Talenta-Projekts werden zurzeit in Zusammenarbeit mit der Universität Duisburg-Essen toxikokinetische und toxikodynamische Modelle implementiert, um z. B. die ökotoxikologischen Effekte dynamischer Expositionsmuster besser vorhersagen zu können.

Fazit

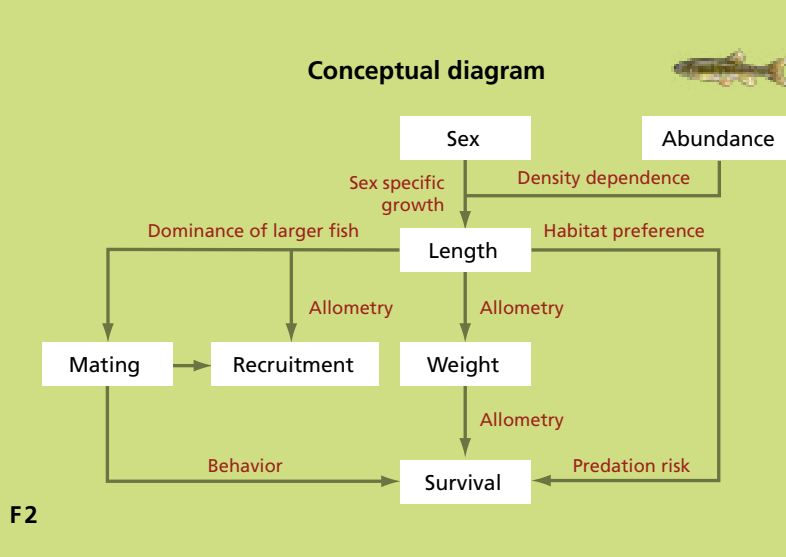
Mittlerweile scheint die Zeit für einen Einsatz mechanistischer Effektmodelle speziell in der Risikoabschätzung von Pflanzenschutzmitteln reif zu sein. Verbesserte ökologische Risikoabschätzungen können jedoch nur durch mehr praktische Erfahrungen erreicht werden.

Auftraggeber / Sponsor

7. Rahmenprogramm der Europäischen Kommission (CREAM-Projekt) und Mittel der Fraunhofer-Gesellschaft

Kooperationspartner / Cooperation partner

CREAM Consortium: www.cream-itn.eu;
Dr. Thomas G. Preuss, RWTH Aachen University;
Dr. Tido Strauss, gaiac, Aachen;
Prof. Dr. Rüdiger Schultz, Universität Duisburg-Essen



Background

Population, community and ecosystem models have been developed to analyze and predict the environmental effects of chemicals since the 1980s, but have rarely been used successfully in a regulatory context. Fraunhofer IME has recently taken part in several initiatives to explore and improve the potential use of mechanistic effect models (MEMs) for ecological risk assessment, especially for plant protection products. Such models can now be used to improve the link between ecotoxicological testing and protection goals.

Recent initiatives

In 2007, the SETAC workshop LEMTOX identified the benefits and pitfalls of mechanistic effect models. Advantages included the ability to bring more ecological knowledge into risk assessment, which is mainly based on single species tests in the laboratory. A lack of knowledge, experience and guidance in the development, use and evaluation of models was identified as the major challenge. The SETAC Advisory Group on Mechanistic Effect Modeling was therefore established as a forum to exchange knowledge and to organize and support workshops, short courses and sessions at conferences.

In 2009, the European International Training Network CREAM (Chemical Risk Effects Assessment Models), probably the largest joint project worldwide developing MEMs for the risk assessment of chemicals, started its work with 20 PhD and three postdoctoral projects (www.cream-itn.eu). Fraunhofer IME was part of the steering committee and hosted one of the PhD students.

The SETAC workshop MODELINK, with two meetings in 2012 and 2013, focused on using well-documented and evaluated models in pesticide risk assessment, and developed six case studies covering birds, mammals, fish, soil organisms, terrestrial arthropods, aquatic invertebrates and macrophytes.

Results

The CREAM project has yielded more than 70 publications covering the development of different models as well as guidance for model documentation and evaluation, which is crucial for the broader use of such models in chemical regulation. In the PhD project supervised by Fraunhofer IME, Lara Ibrahim MSc identified vulnerable fish species in edge-of-field water bodies using matrix models and developed an individual-based population model for the Eurasian minnow as a potential focal species for pesticide risk assessment. The outcome of the MODELINK workshop will be published in 2015 as a special series in the journal *Integrated Environmental Assessment and Management*. Well-documented and tested population models for several aquatic species have been developed (e.g. *Daphnia magna*, *Chaoborus crystallinus*, *Megacyclops leuckartii*, *Lemna sp.*, *Myriophyllum spicatum* and *Phoximus phoximus*) and can be applied by Fraunhofer IME in cooperation with gaiac, Aachen. The GUTS (General Unified Theory of Survival) model will shortly be implemented at the Fraunhofer IME to link dynamic exposure with lethal effects as part of a Fraunhofer Talenta project on toxicokinetic and toxicodynamic models in cooperation with the University of Duisburg-Essen.

Conclusion

There has been significant recent progress in the use of MEMs for the risk assessment of chemicals, especially plant protection products, but more experience must be acquired by using these models in further risk assessment scenarios.

Contact / Ansprechpartner

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

Figure 1: The European minnow.

Figure 2: Conceptual diagram of the mechanistic effect model for the European minnow.

MOLEKULARBIOLOGISCHES TESTSYSTEM ZUR ONLINE-DIAGNOSTIK SPONTAN VERGORENER WEINE

MOLECULAR BIOLOGY TEST FOR THE ONLINE ANALYSIS OF SPONTANEOUSLY-FERMENTED WINES

Hintergrund und Ziele

Klimatische Bedingungen und die extremen Steillagen an der Ahr verursachen Produktionskosten, die im Grunde genommen die Wettbewerbsfähigkeit der Ahrweine gegenüber flacheren und südlicheren Lagen benachteiligen müssten, und doch gewinnen die Weine Jahr für Jahr herausragende Qualitätspreise und die Winzer verzeichnen laufend Absatzsteigerungen. Die Vielfalt der Inhaltsstoffe, Mikroorganismen und dadurch bedingt andere Geschmacksstoffe sind hierbei relevant. Doch wie kann man wissenschaftlich untersuchen, ob Ahrweine nicht nur Alltagsweine, sondern etwas Besonderes sind?

Projektbeschreibung

Das „Vitispontest“ (Vitis Spontangärungs-Test) genannte Projekt wird durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung finanziell gefördert. Kernziel dieses Projekts ist es, eine sensorbasierte Monitoring-Plattform zu entwickeln (Fig. 1), die eine produktionsbegleitende Analyse der wertbestimmenden Parameter von Wein ermöglicht. Voraussetzung ist die Definition und Ermittlung relevanter Produkt- und Prozessparameter als Einflussgrößen der Ausprägung spezifischer Aromaprofile. Dazu liegen bereits diverse Vorarbeiten der beteiligten Unternehmen vor, z. B. die Untersuchung des Einflusses verschiedener weinbaulicher und kellerwirtschaftlicher Maßnahmen auf die Konzentration von positiven und negativen Qualitätsleitparametern im Most und Wein sowie auf die individuelle regionale Stilnote (Beschreibung des Gärverlaufs und der Ausprägung von Metaboliten).

Ergebnisse

Die mittels Gaschromatografie/Massenspektrometrie ermittelten Aromaprofile zeigen eindeutige Unterschiede zwischen den einzelnen Rebsorten und zwischen spontan und mit Reinzuchthefen vergorenen Weinen (Fig. 2).

Das Monitoring der Hefen erfolgte mittels Temperaturgradienten-Gelelektrophorese (DGGE) und hat gezeigt, dass die Profile

der Hefepopulationen während spontaner Gärung jeweils ein oder zwei dominante Hefearten aufweisen. Zusätzlich bleiben jedoch einige weniger dominante Wildhefen bis zum Ende der Gärung aktiv und tragen ebenfalls zum Aromaprofil bei. Die Analyse der Qualitätsleitparameter zeigt, dass spontanvergorene Weine tendenziell höhere Gehalte an biogenen Aminen aufweisen als mit Reinzuchthefen vergorene Weine (insbesondere Histamin, Tyramin, 2-Phenylethylamin). Neben ihrem aromatischen Einfluss besitzen biogene Amine auch eine intrinsische Bioaktivität.

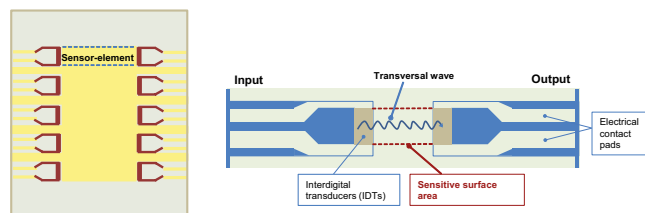


Figure 1: Surface acoustic wave (SAW) sensor. The sensor array uses the locally defined propagation of acoustic waves. Acoustic wave sensors are used for the detection of mass loading on the sensor surface.

Fazit

Das Projekt ist noch nicht abgeschlossen, doch bisher konnten einige Aromastoffe als Qualitätsparameter identifiziert werden. Derzeit prüfen wir Rezeptormoleküle für die Biosensorik, an die die identifizierten Leit aromastoffe binden. Später sollen diese für eine schnelle und einfache Analytik im SAW-Sensor integriert werden.

Auftraggeber / Sponsor

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Kooperationspartner / Cooperation partner

QHP Group, Bönen



Background and aims

The climatic conditions and extremely steep slopes of the Ahr wine-growing region in Germany increase production costs, making it difficult for the region to compete with flatter and more southern locations. However, these conditions can favor the growth of atypical microorganisms that produce novel flavors. The goal of the project is to develop a sensor-based monitoring platform (Fig. 1) for the analysis of value-added characteristics during wine production, thereby providing scientific confirmation that wine from the Ahr region has special qualities. One of the key objectives is to identify relevant product and process parameters contributing to specific flavor profiles.

Approach

The Vitispontest project, financed by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF), aims to identify product and process parameters that affect the expression of specific flavor profiles. Must and wine samples were collected from the Ahr region, and from reference wineries with different viticultural and cellar management practices, in order to evaluate the individual regional style notes (the fermentation process and the presence of particular metabolites).

Results

The aroma profile – analyzed by gas chromatography/mass spectrometry – showed clear differences between the varieties and between wines produced by spontaneous fermentation rather than fermentation with commercial yeasts (Fig. 2). Denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE) showed that the yeast population present during spontaneous fermentation was dominated by one or two yeast species. In addition, some less dominant wild yeasts remained active until the end of fermentation, thus contributing to the flavor profile. The analysis of quality parameters (harvest 2013) showed that spontaneously-fermented wines contain characteristic aroma

compounds that are not found in conventional wines (Fig. 2). Samples from the 2014 harvest are still undergoing evaluation.

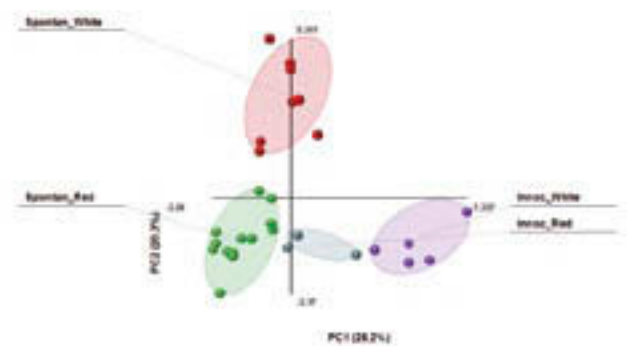


Figure 2: Principal component analysis of the evaluated wines.

Conclusion

Although the project is ongoing, certain flavor compounds have already been identified as quality parameters and we are looking for specific binding ligands that will allow the development of biosensors that can detect such flavors. These ligands will be incorporated into the SAW sensor to allow the rapid and convenient detection of quality parameters in wines.

Contact / Ansprechpartnerin

Dr. Cecilia Díaz
 Tel: +49 2972 302-138
 cecilia.diaz@ime.fraunhofer.de

Figure 3: Winegrowers in the winery with Cecilia Díaz from Fraunhofer IME.

TESTSYSTEM ZUR RISIKOABSCHÄTZUNG VON SCHADSTOFFEN IM KLÄRANLAGENAUSLAUF

COUPLING TWO TEST SYSTEMS TO DETERMINE THE EFFECT OF WASTEWATER-BORNE CONTAMINANTS

Hintergrund und Ziele

Eine Vielzahl von Schadstoffen gelangt über die kommunalen Kläranlagen in das Abwasser. Für einige dieser Stoffe, wie z. B. Antibiotika, wurde gezeigt, dass sie in den Kläranlagen nur zu einem geringen Teil abgebaut werden und somit in den Vorfluter gelangen. Andere Substanzen, wie Nanomaterialien (NM), werden beim Durchlaufen der Kläranlage effizient an Klärschlamm adsorbiert und verschiedenen Transformationsprozessen unterworfen. Dadurch gelangt nur ein geringer Teil der Nanomaterialien in die Gewässer, deren Wirkung auf die Wasserorganismen durch die Transformationsprozesse verändert sein kann.

Für die Testung der Wirkung von Stoffen in Kläranlagenausläufen fehlt bislang ein robustes Testsystem, mit dem im Rahmen der Risikobewertung die chronische Toxizität von Nanomaterialien und anderen Schadstoffen untersucht werden kann.

Vor diesem Hintergrund wurde ein Testsystem entwickelt, das es erlaubt, gleichzeitig die Auswirkungen von umweltrelevanten Bedingungen auf (I) das Verlagerungsverhalten der Schadstoffe in der Kläranlage und (II) die Effekte der Schadstoffe, die in den Vorfluter gelangen, auf Wasserorganismen darzustellen. Hierzu werden zwei standardisierte Testsysteme, der Activated Sludge Simulation Test (OECD 303A) und der chronische Expositionstest mit dem mexikanischen Flohkrebs *Hyalella azteca* (Environment Canada, 2013), gekoppelt. *H. azteca* ist eine in Nordamerika weit verbreitete epibenthische Amphipodenart, die häufig in Ökotoxizitätsstudien, die mit und ohne Sediment durchgeführt werden, zum Einsatz kommt.

Vorgehen und Ergebnisse

Für einen Pilotversuch wurde Silbernanomaterial ausgewählt. Gemäß OECD-Richtlinie 303A wurde eine Kläranlagensimulation mit einem kontinuierlichen Zulauf von verschiedenen NM-Konzentrationen über zehn Tage simuliert. Die Wirkung der NM im Abwasser auf *H. azteca* wurde in einem chronischen Toxizitätstest über 21 Tage untersucht.

Während der Exposition wurde der Verbleib der NM in der Kläranlage mit Hilfe chemischer Analyseverfahren bestimmt. Zusätzlich wurde die Wirkung der Nanomaterialien auf die Abbauleistung der Kläranlage geprüft. In Intervallen wurde der Kläranlagenauslauf entnommen und in dem Ökotoxizitätstest eingesetzt. Die Kontrolltiere stellten sich dabei als sehr robust gegenüber dem unbelasteten Abwasser aus der Modellkläranlage heraus, was die Eignung dieser Spezies für das Testdesign unter Beweis stellt. Die Untersuchung der Behandlungsgruppen hat gezeigt, dass im Vergleich zum Einsatz der Nanomaterialien im Standardtest der Klärprozess zu einer veränderten, in diesem Fall verminderten, ökotoxikologischen Wirkung der Nanomaterialien führen kann.

Fazit

Weiterführende Untersuchungen unter umweltrelevanten Bedingungen sind für die Risikobewertung von Nanomaterialien und anderen Schadstoffen, die in den Wasserkreislauf gelangen, unerlässlich.

Mit dem dargestellten Testsystem kann der Einfluss von Schadstoffen, die über die kommunale Kläranlage in die Umwelt gelangen, wie z. B. Nanomaterialien oder Antibiotika und deren Metaboliten, auf Wasserorganismen geprüft werden.

Auftraggeber / Sponsor

Die Untersuchungen wurden durch Mittel der Fraunhofer-Gesellschaft finanziert.



Background and aims

Many different contaminants enter sewage treatment plants (STPs) through the sewer system. Some of these substances, such as antibiotics, are only partially degraded and the remainder reaches the receiving water via the effluent. Other substances, such as nanomaterials, are efficiently adsorbed to sewage sludge and are transformed to various degrees. Therefore, only a small quantity of nanomaterials reaches the aquatic environment. Because nanomaterials are transformed in the STP, their effect on aquatic organisms may be altered.

Risk assessments should be based on a robust laboratory test system that can estimate the chronic toxicity of nanomaterials and other pollutants released into the receiving water course, but no such test is currently available. Against this background, we have developed a test system to investigate the implications of environmentally-relevant conditions on the fate of contaminants in a STP and the effects of the released contaminant on aquatic organisms.

Our project combined two standardized test systems: the Activated Sludge Simulation Test (OECD 303A) and a chronic exposure test with the freshwater amphipod *Hyalella azteca*. This is an epibenthic amphipod which is widespread in North America and commonly used for ecotoxicity studies with and without sediment.

Approach and results

Our first case study considered silver nanomaterials in a STP, which was simulated according to OECD TG 303A. The STP had a continuous influx of various concentrations of the nanomaterials over 10 days, and their effect on the STP effluent was investigated in an extended toxicity test on *H. azteca* lasting 21 days. During the exposure period, the fate of the nanomaterials in the STP was assessed by chemical analysis and their impact on the biological performance of the STP was investigated.

STP effluent samples were taken continuously and used for ecotoxicity testing. We found that *H. azteca* is robust against the exposure-free STP effluent confirming the suitability of this species for the test design. The effect of nanomaterials derived from STP effluent on *H. azteca* may differ to the effects revealed by standard tests with nanomaterials.

Conclusion

Testing nanomaterials under environmentally-relevant conditions is an important consideration for the risk assessment of nanomaterials and other pollutants that enter the water cycle. Our test design can help to determine the impact on aquatic organisms of pollutants released from STPs, such as nanomaterials or antibiotics and their metabolites.

Contact / Ansprechpartner

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

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

Figure 1: *Hyalella azteca*.

Figure 2: Model sewage treatment plant.

STRATEGISCHE ENTWICKLUNGEN BEI NANO-MATERIALIEN UND TIERMETABOLISMUS

TEST STRATEGIES FOR NANOMATERIALS IN THE ENVIRONMENT AND METABOLISM IN ANIMALS

Strategieentwicklungen zur Testung von Nanomaterialien

Derzeit gibt es aus regulatorischer Sicht keine spezifische Vorgehensweise zur Prüfung von Nanomaterialien. Im Auftrag des Umweltbundesamtes (FKZ 3712 65 409) wurde eine Test- und Risikobewertungsstrategie für Nanomaterialien entwickelt, die die Aspekte Umweltverhalten und -wirkung beinhaltet.

Die Teststrategie dient als Ausgangspunkt für weitere Diskussionen, basiert auf Regulierungsansätzen für herkömmliche Chemikalien und Produkte und berücksichtigt zusätzlich nanospezifische Aspekte. Sie wurde auf Grundlage der Erkenntnisse nationaler und internationaler Diskussionen entwickelt und beinhaltet Schlussfolgerungen eines OECD-Workshops (Berlin, Januar 2013). Physikochemische Eigenschaften sowie konventionelle und alternative Endpunkte wurden berücksichtigt. Die Bereiche Umweltverhalten und Wirkung wurden getrennt behandelt, wobei ein gestufter Ansatz („tiered approach“), wie er im Rahmen der Umweltrisikobewertung verwendet wird, vorgeschlagen und die Grundidee der Lebenszyklusanalyse integriert wurde.

Auf Basis mathematischer Modelle und von Triggerwerten wird entschieden, ob eine weitere Betrachtung in der nächsten Stufe notwendig ist.

Dennoch gibt es einige Lücken, speziell im Hinblick auf Untersuchungen zum Verbleib, die gefüllt werden müssen. Der Bericht mit detaillierten Empfehlungen und Erklärungen des IME steht auf der Homepage des Umweltbundesamtes zur Verfügung (<http://www.umweltbundesamt.de/publikationen/integrative-test-strategy-for-the-environmental>). Ferner ist eine Veröffentlichung in der Zeitschrift „Environmental Science Europe“ in Vorbereitung.

Ansprechpartnerin / Contact

Dr. Kerstin Hund-Rinke

Tel: +49 2972 302-266

kerstin.hund-rinke@ime.fraunhofer.de

Bioakkumulation und Tiermetabolismus

Im Januar 2015 wurde der Bereich Angewandte Oekologie um die Abteilung „Bioakkumulation & Tiermetabolismus“ erweitert. Die Abteilung wird in den Geschäftsfeldern „Chemikalien und Produktsicherheit“ und „Aufnahme und Metabolismus von Agrochemikalien“ agieren.

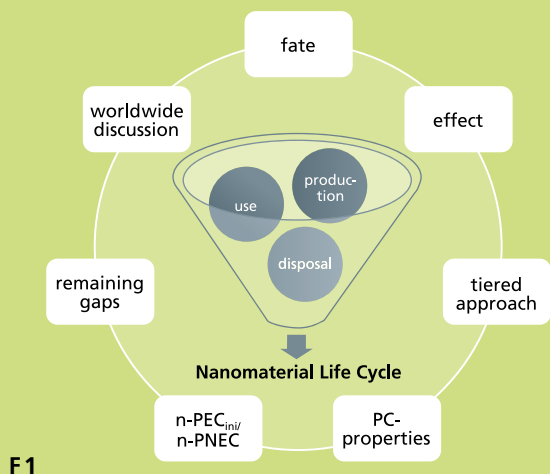
Im Rahmen der Stoffregulation werden Bioakkumulationsstudien üblicherweise als Fischtest nach OECD TGD 305 durchgeführt. Die Forschungsaktivitäten der neuen Abteilung zielen auf die Weiterentwicklung der etablierten Durchflusstests mit einem besonderen Fokus auf den Einsatz hochlipophiler und weiterer schwer zu testender Substanzen inklusive Nanomaterialien. Da Fischtests teuer und zeitaufwändig sind und den Einsatz zahlreicher Versuchstiere erfordern, werden wir uns intensiv mit der Entwicklung alternativer Methoden befassen. Vielversprechende Ansätze liegen in der Entwicklung von *in vitro*-Methoden auf Basis von Fischhepatozyten oder dem Einsatz von wirbellosen Tieren als alternative Testspezies (z. B. *Hyalella azteca*). Bereits seit längerem unterstützt das Fraunhofer IME die Initiierung und Entwicklung neuer OECD-Testrichtlinien und war an der Erstellung eines Arbeitsdokuments für Fischmetabolismus beteiligt. In diesem Bereich wurden erste GLP-Studien erfolgreich durchgeführt, die wir mit den Testarten Regenbogenforelle und Spiegelkarpfen anbieten. Darüber hinaus können wir am Forschungszentrum Neu-Ulrichstein Versuchseinheiten mit einer Stallfläche von mehr als 800 m² zur Durchführung von Tiermetabolismusstudien mit Geflügel und Wiederkäuern nutzen. Am IME in Schmallenberg steht uns modernste Analysetechnik inklusive einer 700 MHz NMR-Einheit für die Untersuchung der gewonnenen Proben zur Verfügung. Die neue Abteilung bietet somit alle Möglichkeiten für angewandte Forschung im Rahmen der Stoffregulation.

Ansprechpartner / Contact

Prof. Dr. Christian Schlechtriem

Tel: +49 2972 302-186

christian.schlechtriem@ime.fraunhofer.de



F1



F2

Test strategy for nanomaterials in the environment in the context of regulation

Currently there is no specific approach for the testing of engineered nanomaterials in the context of regulation. On behalf of the German Federal Environment Agency (FKZ 3712 65 409) a test and risk assessment strategy for engineered nanomaterials has been developed which addresses their environmental fate and effects. The proposed test strategy serves as a starting point for further discussions, is based on regulatory approaches for conventional chemicals and products, and additionally considers nanospecific aspects. It has been developed based on knowledge developed in the scope of national and international discussions and includes the conclusions drawn during an OECD Workshop held in Berlin in January 2013. Physico-chemical properties, conventional and alternative endpoints were considered. Fate and effects were addressed separately taking into account the basic idea of life-cycle assessment. A tiered scheme as commonly used in the context of environmental risk assessment was suggested including the use of mathematical models and trigger values to either stop the procedure or proceed to the next tier. There are still several gaps which have to be filled, especially with respect to fate. The report including detailed recommendations and explanations is available on the homepage of the German Federal Environment Agency (<http://www.umweltbundesamt.de/publikationen/integrative-test-strategy-for-the-environmental>). A publication in the journal *Environmental Sciences Europe* is in preparation.

Bioaccumulation and animal metabolism

In January 2015, the Applied Ecology Division expanded to form a new department "Bioaccumulation and Animal Metabolism", which will integrate all activities in this growing field of research and build a link between the business areas "Chemical and Product Safety" and "Uptake and Metabolism of Agrochemicals". Bioaccumulation studies for regulatory purposes usually involve fish flow-through tests according to TGD OECD 305. Our research activities will focus on the further development of the flow-through approach, particularly to allow the testing of difficult substances such as highly lipophilic chemicals and manufactured nanoparticles. Fish tests are expensive and time consuming. They also require the use of many live animals. We are therefore involved in the development of alternative approaches which may help to reduce, refine or replace bioaccumulation tests using fish. Our research focuses on the development of *in vitro* assays based on fish hepatocytes, and the use of invertebrate species as alternative test organisms. We also support the introduction and development of new OECD Test Guidelines, e.g. Fraunhofer IME has contributed to the development of a working document for the implementation of fish metabolism studies. Initial GLP studies on fish metabolism have been completed successfully. Rainbow trout and common carp are available as test species. In addition, test facilities for livestock metabolism studies are available at the Research Centre Neu-Ulrichstein, Homberg (Ohm), in partnership with Fraunhofer IME. These facilities include more than 800 m² of stables that are suitable for studies using poultry and ruminants according to OECD guidelines. In Schmallenberg, state-of-the-art analytical laboratories including a 700 MHz NMR are available for sample analysis. The new department will provide all the necessary facilities for applied research in the context of regulatory experiments.

Figure 1: Aspects of a testing strategy for nanomaterials.

Figure 2: Goats used for livestock metabolism studies.

STRATEGIEPROZESS FRAUNHOFER IME 2020

STRATEGY PROCESS FRAUNHOFER IME 2020

Pläne sind unwichtig, Planung jedoch unverzichtbar.

Winston Churchill

Strategie

Der Begriff Strategie ist ein ursprünglich militärischer Terminus (von gr. **Στρατός** Stratos: Heer) und umschreibt die Planung, Organisation und Führung des Krieges. Im Management von Unternehmen (und Forschungseinrichtungen) formuliert die Strategie die langfristigen Zielsetzungen des Unternehmens und definiert konkrete Maßnahmen zu deren Erreichung. Eine gelebte Strategie ist keine statische, rein quantitative Festlegung von Leistungsindikatoren. Sie dient vielmehr als Leitfaden und Entscheidungshilfe für zukünftige Entwicklungen und gewährleistet dadurch ein optimiertes Chancenmanagement der gesamten Organisation in einem sich kontinuierlich verändernden Umfeld.

Der Prozess der Strategieentwicklung beschreibt und analysiert bestehende Aktivitäten (Worin sind wir erfolgreich und warum?), setzt sich mit internen und externen Rahmenbedingungen und Wechselwirkungen auseinander (z. B. Stärken, Schwächen, Chancen, Risiken) und leitet daraus Handlungsoptionen ab (Was wollen wir erreichen und wie?).

Strategieprozess des Fraunhofer IME

Die Konzeption des strategischen Grundgerüsts des IME ist in Figure 1 schematisch dargestellt. Aufbauend auf Mission, Standards und Werten (Wer wir sind und was wir tun) erfolgte die Formulierung strategischer Leitlinien innerhalb der fünf Perspektiven „Märkte und Kunden“, „Forschung und Technologie“, „Interne Prozesse“, „Mitarbeiter/innen“ und „Finanzen“. Die daraus abgeleitete Gesamtstrategie bildet wiederum den Leitfaden zur Erreichung der strategischen Gesamtziele des Instituts in Richtung der gemeinsamen Vision (Wer wir zukünftig sein wollen).

Leitlinien

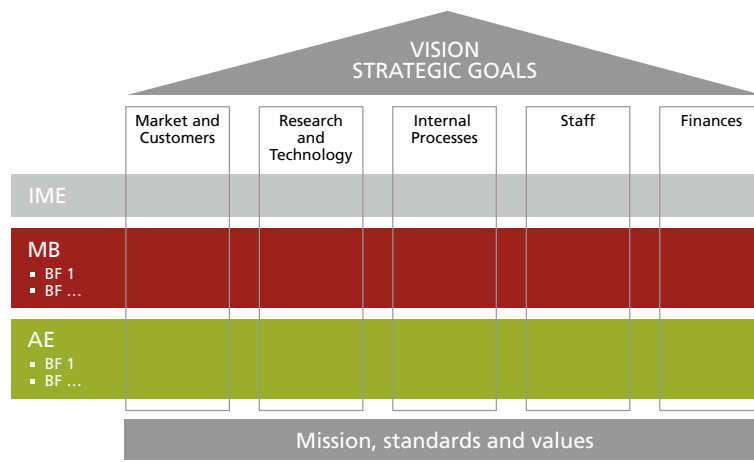
Die strategischen Leitlinien wurden sowohl für das IME als Gesamtinstitut als auch für die jeweiligen Bereiche IME-MB und IME-AE im Rahmen entsprechender Workshops gemeinsam mit der Institutsleitung entwickelt und auf Abteilungsebene abgestimmt. Im weiteren Prozess bildeten diese die Grundlage für die Strategieentwicklung innerhalb der jeweiligen Geschäftsfelder und Abteilungen.

Gesamtinstitut IME

In Bezug auf die zukünftige Adressierung von **Märkten und Kunden** wird eine Darstellung der Geschäftsfelder angestrebt, die eine insbesondere für externe Partner klar verständliche Zuordnung der wissenschaftlichen Leistungen und Angebote des IME in Bezug auf die entsprechenden Industrien und Märkte erlaubt. In diesem Zusammenhang werden bestehende Kundenbeziehungen gestärkt sowie neue Geschäftsoptionen entwickelt.

Im Bereich **Forschung und Technologie** ist es das Ziel, die Sichtbarkeit des IME sowohl im öffentlichen Raum (Markenentwicklung) als auch in der wissenschaftlichen Gemeinschaft zu erhöhen (Publikationen, Exzellenz, Gremientätigkeit). Bestehende Technologieführerschaften (z. B. im Bereich pflanzliche Polymere oder Umweltrisikobewertung) werden entwickelt und ausgebaut. Die zugrundeliegenden Wertschöpfungsketten innerhalb der Geschäftsfelder werden abteilungs- und bereichsübergreifend adressiert und dadurch Synergien ermöglicht.

Diese Zielsetzungen werden durch Maßnahmen der **internen Prozesse** flankiert, beispielsweise durch die weitere Verbesserung bestehender Managementstrukturen, sowie durch die Entwicklung entsprechender Konzepte für die Öffentlichkeitsarbeit, das Business Development und die Strategieimplementierung.



F1

“Plans are of little importance, but planning is essential.”
Winston Churchill

Strategy

The term strategy originated as a military expression, derived from the Greek word *stratos* (στρατός) meaning army, and referred to the planning and organization required for warfare. When used in a management context, strategy refers to the long-term goals of an organization and defines specific measures required to achieve these goals. A living strategy is not a static and formal stipulation of performance indicators, but an organic set of guidelines that facilitate decision-making in a continuously changing environment.

Strategic development is therefore a process in which existing activities are analyzed to determine which are successful and why, internal and external framework requirements and interdependencies are considered (e.g. strengths, weaknesses, opportunities and threats) and specific action points are then delivered, i.e. what do we want to achieve and how?

Strategic development at the Fraunhofer IME

The conceptual framework for strategic development at the Fraunhofer IME is summarized in Figure 1. Based on the institute’s mission, standards and values (who we are and what we do) strategic guidelines were formulated according to five major perspectives: markets and customers, research and technology, internal processes, personnel, and finances. The elements derived from these categories establish a guideline to achieve the overall strategic goals of the institute in the context of its overall mission (who we want to be in the future).

Strategic guidelines

The strategic guidelines for the overall institute and the individual Divisions of Molecular Biology and Applied Ecology were developed in joint workshops together with the senior management and discussed and consolidated with the scientific departments in each division. These guidelines formed the basis for further strategic development in the corresponding business fields.

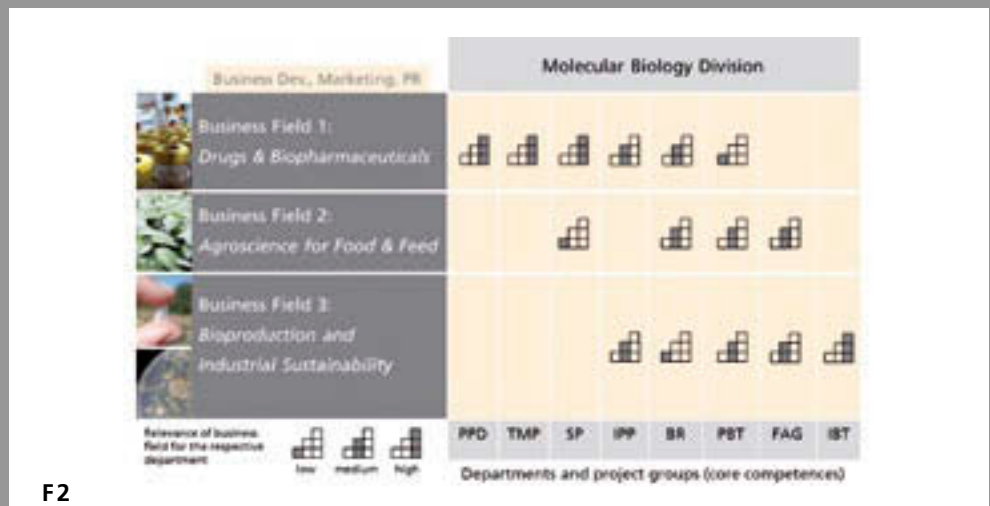
IME overall

Markets and customers – Both divisions aim to streamline their existing business fields in order to optimize their interactions with external partners and focus their services to the corresponding industries and markets. This approach will help the institute strengthen its relationship with current customers and develop new business opportunities.

Research and technology – Both divisions will aim to enhance the visibility of Fraunhofer IME in terms of general public relations (branding) as well as in the scientific community (publications, excellence, scientific committees). Existing technology leaderships (e.g. in plant polymers and environmental risk assessment) will be developed further. The value chains in the corresponding business fields will be addressed jointly by the departments and divisions to enhance significant synergies.

Internal processes – the goals discussed above will be enhanced by changes in internal processes, e.g. by improving management structures and developing specific concepts for public relations, business development and strategic implementation.

Figure 1: Five perspectives of the Fraunhofer IME strategic framework.



Eine wesentliche Stärke bei der Fortsetzung der erfolgreichen Entwicklung des IME sind die **Mitarbeiter/innen**, sowohl in den wissenschaftlichen als auch den technischen und administrativen Bereichen. Ziel ist es, durch Nutzung der verfügbaren Instrumente insbesondere die Wissens- und Leistungsträger weiterhin langfristig zu motivieren und zu binden. Das Angebot zur individuellen Fortbildung und persönlichen Entwicklung soll dabei zukünftig noch intensiver genutzt werden. Regelmäßige, dokumentierte Mitarbeitergespräche und Zielvereinbarungen schaffen Transparenz und Planungssicherheit.

Die **Prognose** für die Entwicklung der Finanzen des IME bis 2020 ist geprägt durch die Fortsetzung eines moderaten jährlichen Gesamtwachstums, einer Fortschreibung hoher Drittmittelerträge (Rho gesamt > 80 %) bei anteilig konstanter Ertragslage aus der Industrie (Rho Wirtschaft > 40 %) und wird gestützt durch die Zunahme einer gezielten Realisierung entsprechender Lizenzumsätze.

Bereich Molekularbiologie IME-MB

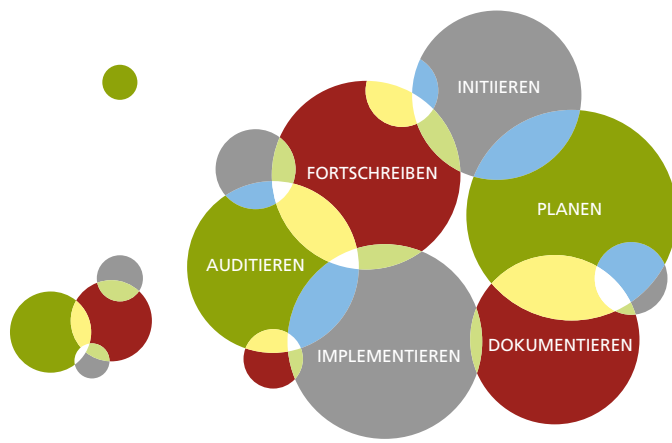
Die Strategieentwicklung des Bereichs Molekularbiologie konnte im Wesentlichen auf drei Kernfragen fokussiert werden:

1. Wie können wir vor dem Hintergrund des starken und erfolgreichen Wachstums (z. B. Projektgruppen) die bestehenden Kompetenzen optimal bündeln, um Synergiepotentiale entlang der Wertschöpfungskette zu implementieren?
2. Wie können wir die Strukturen und Prozesse entsprechend nachführen, um zukünftig noch besser projektbezogen zwischen verschiedenen Abteilungen bzw. Bereichen zu kooperieren?
3. Wie können wir ein gesundes Wachstum fortsetzen, und welche alternativen Einnahmequellen können wir dabei neben dem bestehenden erfolgreichen Projektgeschäft erschließen (z. B. Lizenzträge)?

Im Ergebnis wird sich der Bereich Molekularbiologie inhaltlich strategisch zukünftig innerhalb der drei übergeordneten Geschäftsfelder „Wirkstoffforschung und Biopharmazeutika“, „Pflanzen- und Agrarwissenschaft“ sowie „Bioproduktion und industrielle Biotechnologie“ darstellen. Diese Geschäftsfelder werden durch die wissenschaftlichen Abteilungen bzw. Projektgruppen und ihre jeweiligen Kernkompetenzen entsprechend inhaltlich gestaltet (Fig. 2).

Das neue Geschäftsfeld „Wirkstoffforschung und Biopharmazeutika“ adressiert dabei die Themen Screening, Entwicklung, Produktion und klinische Studien (Phasen I und II) für niedermolekulare Wirkstoffe sowie proteinbasierte Impfstoffe und Antikörper. Im Geschäftsfeld „Pflanzen- und Agrarwissenschaft“ werden FuE Aktivitäten und Schlüsseltechnologien (z. B. TILLING, Genome-Editing, Insektenbiotechnologie) zur Optimierung von Nutz- und Nahrungspflanzen gebündelt. Das Geschäftsfeld „Bioproduktion und industrielle Biotechnologie“ fokussiert auf die Identifizierung, Optimierung, Produktion und Prozessierung hochwertiger Naturstoffe, Proteine, Polymere und Feinchemikalien für die industrielle Anwendung sowie auf Konsumprodukte.

Die neue Struktur erlaubt innerhalb der jeweiligen Geschäftsfelder eine Orientierung der Inhalte entlang der Wertschöpfungskette und verbessert dadurch die Möglichkeiten zur abteilungsübergreifenden Zusammenarbeit und letztlich die gezielte Entwicklung und den Ausbau der Geschäftsfelder. Das entstehende Know-how des IME wird darüber hinaus durch die begleitende Entwicklung einer konsistenten Patentstrategie genutzt, um die genannten Themen durch die gezielte Generierung von Lizenzträgen entsprechend zu flankieren.



F3

Personnel – The successful development of the Fraunhofer IME depends on its motivated and competent personnel, including the scientists and also the technical and administrative support staff. One key strategic goal is to keep and motivate the knowhow-keepers and top performers by implementing instruments that offer individual development and training. Regular and documented appraisal interviews and management by objectives will ensure transparency and reliable planning.

Finances – the financial strategy of the Fraunhofer IME will be characterized by moderate overall growth, while maintaining the relative proportion of third-party funding (Rho total >80 %) and industry revenue (Rho industry >40 %). This will be supported by aiming to increase licensing revenues especially in the long term.

The Molecular Biology Division

The strategic development plan for the Molecular Biology Division focuses on three major questions:

1. How can we, against the background of our strong and successful growth (e.g. project groups), bundle our existing competences to generate synergies along the value chain?
2. How can we revise and update our structures and processes to enhance project-related cooperation between departments and divisions?
3. How can we continue to promote healthy growth and which alternative revenue streams should we access in addition to our successful projects (e.g. license revenues)?

The Molecular Biology Division will focus its scientific activities within the three strategic business fields: Drugs and Biopharmaceuticals, Agrosience for Food and Feed, and Bioproduction and Industrial Biotechnology. These business fields will be developed by the existing scientific departments and project

groups on the basis of their corresponding technological core competences (Fig. 2).

The new business field Drugs and Biopharmaceuticals will focus on the screening, development, production and clinical testing (phase I and II) of small-molecule drugs and protein-based vaccines and antibodies. The new business field Agrosience for Food and Feed will focus on R&D activities and key technologies (e.g. TILLING, genome editing, insect biotechnology) for the optimization of crops and the development of new plant traits. The new business field Bioproduction and Industrial Biotechnology will focus on the identification, optimization, production and processing of high-value natural compounds, proteins, polymers and chemical building blocks for industrial applications and consumer products.

These business fields will help the Molecular Biology Division to orient topics and projects along the value chain and therefore optimize possibilities for cooperation between different departments. This approach will provide new opportunities to develop and enhance the business fields, ringing in existing and emerging IME knowhow to create additional value by promoting the development and implementation of a consistent IP strategy, ultimately supporting the growth of the division by generating licensing revenues.

Figure 2: Business field framework of the Fraunhofer IME Molecular Biology Division: PPD, Pharmaceutical Product Development; TMP, Translational Medicine and Pharmacology; SP, ScreeningPort; IPP, Integrated Production Platforms; BR, Bioresources; PBT, Plant Biotechnology; FAG, Functional and Applied Genomics; IBT, Industrial Biotechnology.

Figure 3: The Fraunhofer strategy cycle: initiation, planning, documentation, implementation, auditing, and continuation.



Bereich Angewandte Oekologie (IME-AE)

Die Strategieentwicklung des Bereichs IME-AE trägt verschiedenen Anforderungen Rechnung:

1. Als ein führendes europäisches Institut bezüglich der Identifikation und Bewertung substanzbezogener Risiken für die Umwelt gilt es, erfolgreiche Strukturen und Inhalte schlüssig fortzuführen und weiter zu entwickeln. Das gilt für die drei Geschäftsfelder „Chemikalien und Produktsicherheit“, „Umweltmonitoringprogramme“ und „Umweltrisikobewertung von Agrochemikalien“.

2. Eine vergleichbare Marktposition wird im Geschäftsfeld „Metabolismus und Verbraucherschutz“ angestrebt, welches aus den beiden Feldern „Aufnahme und Metabolismus“ und „Lebens- und Futtermittelsicherheit“ gebildet und zusätzlich mit neuen Kompetenzen, Anlagen und Gerätschaften ausgestattet wird. Gleichzeitig werden vorhandene Kernkompetenzen im Bereich der chemischen Analytik sowie der Durchführung von komplexen Studien mit ¹⁴C-markierten Stoffen für die Lebensmittelsicherheit nutzbar gemacht.

3. Das neue Geschäftsfeld „Nachhaltige Erzeugung landwirtschaftlicher Primärprodukte“ bündelt die Themen zur Optimierung landwirtschaftlicher Produktion, die über stoffliche Risiken hinausgehen. Es wird als interaktives Geschäftsfeld angelegt zwischen IME-AE (Bodenqualität, Pflanzenmetabolismus, Tierernährung), IME-MB (Pflanzenoptimierung) sowie dem IfA der RLP AgroScience in Neustadt/Weinstraße (Landwirtschaftliche Potenzialanalysen mittels GIS).

Die Kernkompetenzen des IME-AE werden zukünftig in fünf Abteilungen organisiert. Jedes Geschäftsfeld wird mit verschiedenen Kompetenzen und damit durch verschiedene Abteilungen bedient. Darüber hinaus wird das IME-AE in den kommenden Jahren die Kooperationen mit Universitäten weiter intensivieren.

Bezüglich der finanziellen Entwicklung strebt das IME-AE an, ein Rho Wirtschaft bei 50 % und ein Rho gesamt von mindestens 76 % zu halten (Fraunhofer Top 5).

Die genannten Ziele können wir nur erreichen, wenn wir unsere Betriebskultur der Teilhabe an aktiver Verantwortung und Erfolg unter weitgehender Nutzung des Fähigkeitsspektrums aller Mitarbeiter weiterentwickeln und dabei persönliche Bedürfnisse an die Vereinbarkeit von Beruf und Privatleben in die Arbeitsabläufe zu integrieren bereit sind.

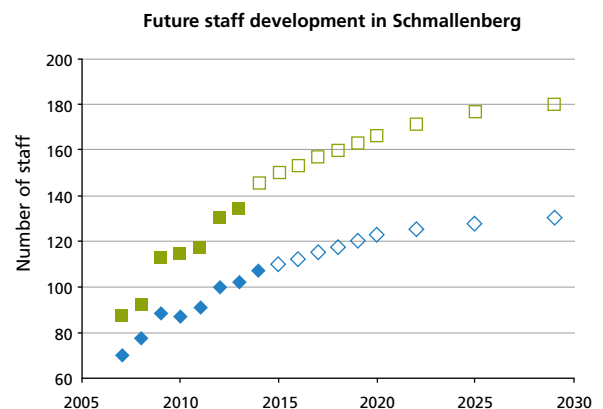


Figure 4: Development of employees and FTEs (full time equivalents) since 2007 (solid symbols) and future estimation (open symbols)



The Applied Ecology Division

The strategic development plan for the Applied Ecology Division focuses on three different requirements:

1. As a leading European research institute focusing on the identification and evaluation of substance-related risks to the environment, the IME Applied Ecology Division aims to develop and maintain consistent structures and topics. This is especially relevant for the three business fields Chemical and Product Safety, Environmental Monitoring Programs and Environmental Risk Assessment of Agrochemicals.
2. The business field Dietary Metabolism and Consumer Protection is derived from the former business fields Uptake and Metabolism and Food and Feed Safety, with additional competences, facilities and equipment, and aims to achieve a similar market position. At the same time, existing competences in the area of chemical analytics and complex studies with ^{14}C -radiolabeled substances will be made accessible under Food Safety topics.
3. The new business field Sustainable Generation of Primary Agricultural Products includes topics concerning the optimization of agricultural production that go beyond substance-related risks. This business field will develop through interactions between the Applied Ecology Division (soil quality, plant metabolism and animal nutrition), the Molecular Biology Division (plant optimization), and the Institute for Agroecology of RLP AgroScience in Neustadt/Weinstraße (analysis of agronomic potential via GIS).

The core competences of the Applied Ecology Division will consolidate around five departments supporting each business field. The Applied Ecology Division will also enhance its cooperations with universities in the coming years. In terms of financial development, the Applied Ecology Division aims to maintain its current 50 % industrial revenue and to sustain third-party funding of approximately 76 % (Fraunhofer top 5 %).

These goals can only be achieved by instilling a culture of participation in active responsibility and success with regard to the spectrum of competencies of our whole staff while also complementing these values with the instruments needed to provide a healthy work–life balance.

Contact / Ansprechpartner IME-MB and IME-AE

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

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

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

Figure 5: Aerial view of the institute location Applied Ecology in Schmallenberg.

Figure 6: Construction measures 2015 - 2021.

LOEWE-ZENTRUM TRANSLATIONALE MEDIZIN UND PHARMAKOLOGIE

LOEWE CENTER FOR TRANSLATIONAL MEDICINE AND PHARMACOLOGY

Trotz exponentiell steigender Ausgaben für die Entwicklung neuer Arzneimittel und wachsender wissenschaftlicher Erkenntnisse ist die Zahl der Zulassungen neuer Arzneimittel in den letzten 20 Jahren gesunken. Vor allem bei innovativen Wirkstofftargets, die einen wirklichen therapeutischen Fortschritt bei bisher nicht oder unzureichend behandelbaren Krankheiten ermöglichen, sind hohe Investitionen und hohe Ausfallraten in der klinischen Entwicklung zu verzeichnen, da Modelle zur Vorhersehbarkeit von Wirksamkeit und Sicherheit oft fehlen. Künftige wegweisende Fortschritte in der Arzneimittelforschung sind abhängig von einem umfassenden Verständnis der komplexen klinischen Grundlagen von Erkrankungen. Seit 2012 widmet sich die Fraunhofer-Projektgruppe Translationale Medizin und Pharmakologie (TMP) unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger erfolgreich vor allem diesem Forschungsansatz. Seit dem 01.01.2015 wird die Projektgruppe TMP mit Unterstützung der hessischen **Landes-Offensive zur Entwicklung Wissenschaftlich-ökonomischer Exzellenz (LOEWE)** im Rahmen des neuen gleichnamigen LOEWE-Zentrums bis 2017 mit rund 20 Mio. EUR weiterfinanziert. Zusammen mit den Partnern Goethe-Universität Frankfurt am Main und dem Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung (Abt. Pharmakologie) in Bad Nauheim konzentriert sich diese Forschungsinitiative auf die Überführung innovativer akademischer Forschungsideen in die anwendungsorientierte Arzneimittelforschung und den effektiven Transfer in die medizinische Praxis. Auf diesem Wege soll die bestehende Lücke zwischen exzellenter Grundlagenforschung und klinischer Anwendung geschlossen werden. Die inhaltlichen Schwerpunkte des LOEWE-Zentrums bauen auf der historisch gewachsenen und z. B. durch mehrere Sonderforschungsbereiche der DFG ausgezeichneten Exzellenz auf dem Gebiet der Entzündungsforschung und krankheitsrelevanter Signaltransduktion auf. Gegliedert in die 5 Geschäftsfelder „Wirkstoffsuchforschung und -formulierung“, „translationale Wirkstoffvalidierung“, „biomedizinische Analytik“, „prädiiktive klinische Modelle und Assayentwicklung“ sowie „klinische Forschung“ liegt der Fokus der geplanten Forschungsbereiche auf Indikationen mit hohem *medical need*, die bisher nicht

schwerpunktmäßig innerhalb der Fraunhofer-Gesellschaft beforscht wurden: 1) Diagnostik und neue Therapieansätze für die systemische Sklerose, 2) Diagnostik und neue selektive Targets für die Therapie der Sepsis, 3) Charakterisierung von neuen Zielmolekülen und Methoden für die Schmerztherapie, 4) neue therapeutische Ansätze bei der Multiplen Sklerose, 5) Charakterisierung der molekularen Prozesse und Validierung von pharmakologischen Zielmolekülen zur Entzündungsauflösung.

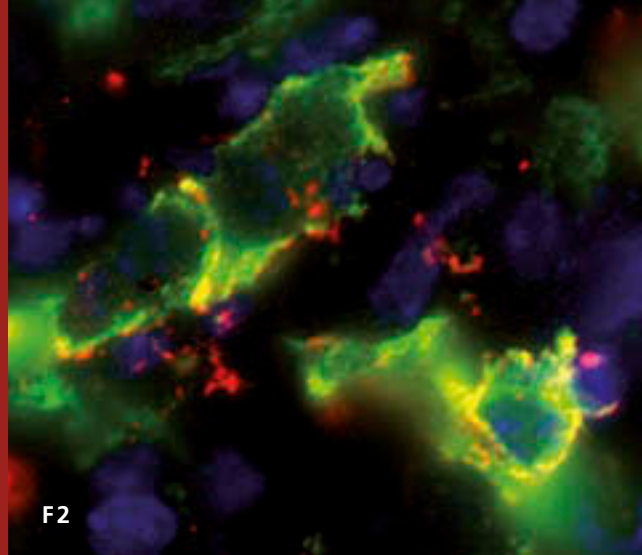
Nachwuchsförderung

Außerdem wird der bereits während der ersten Förderphase im LOEWE-Schwerpunkt „Anwendungsorientierte Arzneimittelforschung“ eingeschlagene Weg der praxisorientierten Ausbildung zukünftiger Spitzenkräfte in der biomedizinischen Forschung im LOEWE-Zentrum mit dem assoziierten, von der Else Kröner-Fresenius-Stiftung finanzierten Promotionskolleg Translational Research Innovation – Pharma (TRIP) konsequent weiterverfolgt und verstetigt. Die Doktoranden des LOEWE-Zentrums durchlaufen so ein maßgeschneidertes Curriculum, das alle Aspekte der Pharma-Wertschöpfungskette abdeckt. Sie sind in die Projektteams der Forschungsbereiche des LOEWE-Zentrums eingebettet.

Ausgewählte Projekte

Die Fraunhofer-Projektgruppe TMP erforscht u.a. neue proprietäre Strukturklassen antientzündlicher Verbindungen gegen Sepsis sowie eine antikörperbasierte orale Therapie der Multiplen Sklerose (MS). Ferner werden aussagekräftige humanexperimentelle Schmerzmodelle für die patientenindividualisierte Entwicklung neuer Analgetika bzw. für die Repositionierung bekannter Substanzen eingesetzt.

Ein Merkmal der Forschungsaktivitäten ist die Entwicklung von bekannten Arzneimitteln für neue Krankheitsindikationen („Repurposing“). Bis jetzt wurden drei bekannte Arzneimittel für neue Anwendungen erforscht. Als besonderer Meilenstein des erfolgreichen Aufbaus der Projektgruppe ist die klinische



Despite the exponentially increasing costs of drug development and rapidly growing scientific knowledge, the number of newly-approved medicines has continued to decline over the last 20 years. Immense investment costs paired with unacceptably high attrition rates during clinical development are often encountered in pharmaceutical projects involving innovative molecular targets that could provide real steps towards the treatment of diseases which are inadequately controlled or even untreatable. This predominantly reflects the paucity of predictive models for efficacy and safety. Pioneering advances in drug research are dependent on a broad understanding of the complex processes that underlie different diseases. The Fraunhofer project group Translational Medicine and Pharmacology (TMP), led by Prof. Dr. Gerd Geisslinger, has been conducting research in this area since 2012. From January 2015, the group will receive 20 million euro in financial support from the State of Hessen Campaign to Develop Scientific and Economic Excellence (LOEWE), ensuring that research will continue at least until 2017 in the LOEWE Research Center of the same name. Together with its partners, Goethe University Frankfurt am Main and the Max Planck Institute for Heart and Lung Research (Department of Pharmacology) in Bad Nauheim, this initiative focuses on the channeling of innovative ideas into applied drug research and the transfer of drug candidates into medical practice. In this way, the gap between excellent basic research and clinical applications can be bridged.

Research at the LOEWE Center builds on our expertise in inflammation and disease-relevant signal transduction, as shown by the establishment of several Special Research Areas (SFBs) by the German Research Association (DFG). The center is divided into five business units, Drug Discovery and Formulation, Translational Drug Validation, Biomedical Analysis, Predictive Clinical Models and Assay Development, and Clinical Research. The research is concentrated on five indications with a high medical need that are not investigated elsewhere in the Fraunhofer Society. These are (i) new diagnostic and therapeutic approaches for systemic sclerosis, (ii) the diagnosis of sepsis and the development of novel therapeutic targets,

(iii) the characterization of new target molecules and technologies for pain therapy, (iv) new therapeutic approaches for multiple sclerosis, and (v) characterization of molecular processes and the validation of pharmacological target molecules for the resolution of inflammation.

Training of young scientists

The hands-on, practical training of future high-level scientists in biomedical research, established during the first phase of the LOEWE-financed collaborative research project "Applied Drug Research", will be maintained and expanded through the ongoing Graduate School for Translational Research Innovation – Pharma (TRIP), sponsored by the Else Kröner-Fresenius Foundation. In this way, PhD students in the LOEWE Centre will follow a customized curriculum that covers all aspects of the pharmaceutical value chain.

Selected projects

The Fraunhofer project group TMP is investigating, among others, new proprietary structural classes of anti-inflammatory compounds for use in sepsis, as well as oral small-molecule and antibody-based therapies for multiple sclerosis. Predictive, human experimental models of pain are also being established to facilitate the individualized patient-based testing of novel analgesic drugs and the re-indication of established drug products. Indeed, one of the characteristics of our research approach is the repurposing of known drugs for novel disease indications. Thus far, three known drugs have been studied for novel applications.

Figure 1: Carmen Feinweber in the Fraunhofer IME-TMP molecular genomics laboratory.

Figure 2: Colocalization of CerS6 and Iba1 (spinal cord).



Entwicklung des Kandidaten TMP-001 in Kooperation mit dem Hertie-Institut für klinische Hirnforschung der Eberhard Karls Universität Tübingen und der Goethe-Universität zu sehen. In vorklinischen Untersuchungen zeigte TMP-001 sehr vielversprechende Effekte auf den Krankheitsverlauf von MS. Im Rahmen des BMBF-geförderten Projekts werden in einem klassischen *drug repurposing*-Ansatz in Phase I- und II-Studien die Wirksamkeit und Verträglichkeit bei MS-Patienten untersucht, um TMP-001 als neuartiges orales Therapeutikum zur Modifikation der Krankheitsaktivität und des Krankheitsverlaufs von MS zu entwickeln.

Pharmastandort Frankfurt

In Hessen bildet die Region Frankfurt/Rhein-Main ein einzigartiges regionales Cluster im Bereich der Arzneimittelforschung. Der Pharmastandort Frankfurt hat unter Berücksichtigung des vorhandenen wissenschaftlichen und klinischen Know-hows sowie der Dichte an Unternehmen der pharmazeutischen Industrie in der Region das Potenzial, auf dem Gebiet der Arzneimittelentwicklung in Deutschland eine Vorreiterrolle zu übernehmen. Neben Unternehmen der pharmazeutischen Industrie ist auch der Großteil der über 250 Firmen der Biotechnologiebranche Hessens auf dem Gebiet der medizinischen Therapie und Diagnostik tätig. Das gründerfreundliche Umfeld in der Region und das breite Portfolio an Starthilfen für Entrepreneurere bieten das optimale Umfeld für die Ausgründung innovativer Geschäftsideen aus der Projektgruppe heraus. Um das Potenzial an Ideen langfristig am Standort Deutschland stärker zu nutzen und die Entwicklung neuer Therapien hierzulande weiter voranzutreiben und zu beleben, setzt das LOEWE-Zentrum auf die intelligente Verzahnung aller Akteure der biopharmazeutischen Wertschöpfungskette (Industrie, universitäre und außeruniversitäre Forschung). So sollen auch auf struktureller Ebene neue Impulse für den Pharmastandort Deutschland gesetzt werden. Letztendlich soll das LOEWE-Zentrum bzw. die angestrebte Fraunhofer-Einrichtung als tragende Säule des Kompetenzclusters House of Pharma & Healthcare e.V. in der Region Frankfurt/Rhein-Main die Syner-

gien zwischen akademischer, außerakademischer und privatwirtschaftlicher Forschung und Entwicklung im Sinne eines *Open Innovation*-Ansatzes bündeln und einen nachhaltigen Beitrag zur Schließung der Innovationslücke in der Arzneimittelentwicklung in Deutschland leisten.

Auftraggeber / Sponsor

Hessisches Ministerium für Wissenschaft und Kunst (HMWK), Landes-Offensive zur Entwicklung Wissenschaftlich-ökonomischer Exzellenz (LOEWE)
Else Kröner-Fresenius-Stiftung (EKFS), Promotionskolleg "Translational Research Innovation – Pharma" (TRIP)

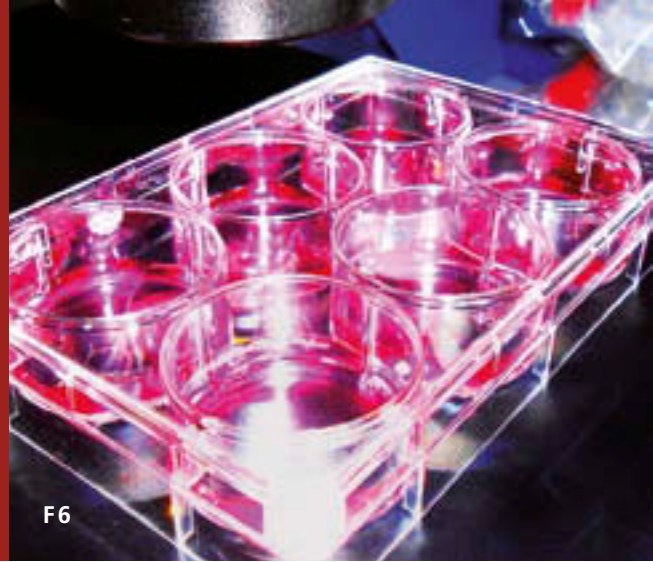
Kooperationspartner / Cooperation partner

Goethe-Universität Frankfurt am Main:
Institut für Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie
Institut für Biochemie I – Pathobiochemie
Institut für Biochemie II
Institut für Klinische Pharmakologie
Institut für Molekulare Biowissenschaften
Institut für Pharmazeutische Chemie
Institut für Pharmazeutische Technologie
Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Klinik für Neurologie
Medizinische Klinik I: Gastroenterologie und Hepatologie
Medizinische Klinik II: Abteilung Rheumatologie

Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung:
Abt. Pharmakologie



F5



F6

The clinical development of the drug candidate TMP-001, in co-operation with the Hertie Institute for Clinical Brain Research, Eberhard Karl University Tübingen, represents a milestone in the successful growth of the project group. In preclinical studies, TMP-001 demonstrated promising effects in a model of multiple sclerosis. Now, with sponsorship from the State Ministry for Education and Research (BMBF), TMP-001 is undergoing phase I and II clinical safety and efficacy trials in patients as a potential orally active therapy to improve the course and reduce the severity of this disease.

Frankfurt as a drug research hub

The Rhine-Main region offers a unique cluster of excellence in drug research within the State of Hesse. The city of Frankfurt is a center of pharmaceutical innovation, with its concentration of scientific and clinical knowhow and a large number of pharmaceutical companies, and therefore has the potential to be a leading center for drug research in Europe. In addition to the pharmaceutical industry, the State of Hesse is home to more than 250 biotechnology companies focusing on diagnostics and therapeutics. The region is attractive for start-up companies and the broad portfolio of seed money offered to entrepreneurs provides an optimal environment for spin-off companies to be created from the project group. In order to make full use of the innovative ideas generated within German research centers and to facilitate the domestic development of new therapies, the LOEWE Research Center facilitates the intelligent networking of all contributors within the biopharmaceutical value chain (industry, universities and non-profit research organizations). In this way, it is able to boost pharmaceutical research in Germany.

The LOEWE Research Center and Fraunhofer form an essential scientific pillar of the competence cluster, House of Pharma and Healthcare e.V., centered in the Frankfurt/Rhine-Main region. By promoting synergy between academics, non-profit research organizations and commercial R&D interests in the form of open innovation, the center is making a sustained effort to close the innovation gap in drug development in Germany.

Ansprechpartner / Contact

Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger

Tel: +49 696301 - 7620

gerd.geisslinger@ime.fraunhofer.de

Figure 3: Acquisition of high-quality biological samples during clinical trials for the development of innovative therapies.

Figure 4: Separation columns for structural analysis by tandem mass spectrometry (LC-MS/MS).

Figure 5: Fluorescence-optical imaging: a new method for displaying disorders of microcirculation as markers of Inflammation in the hands.

Figure 6: Daily growth and morphological analysis of adherent cells seeded in a 6-well plate.

SANOPI-FRAUNHOFER EXZELLENZZENTRUM FÜR NATURSTOFFE

SANOPI-FRAUNHOFER NATURAL PRODUCTS CENTER OF EXCELLENCE

Die Fraunhofer Projektgruppe „Bioressourcen“ und das Pharmaunternehmen Sanofi-Aventis Deutschland GmbH haben Anfang 2014 ein Zentrum für Naturstoffforschung gegründet, um die Entdeckung und Entwicklung neuer Therapien auf Naturstoffbasis gegen Infektionskrankheiten voranzutreiben. Dieses Exzellenzzentrum ist integrierter Bestandteil des LOEWE Zentrums für Insektenbiotechnologie (LOEWE-ZIB) in Gießen, welches durch das hessische Ministerium für Wissenschaft und Kunst (HMWK) unterstützt wird. Das gemeinsame Team von Wissenschaftlern wird geleitet von Prof. Dr. Andreas Vilcinskas (IME-BR) und Prof. Dr. Peter Hammann, Leiter Externe Innovationen der Geschäftseinheit Infektionskrankheiten von Sanofi-Aventis. Gemeinsam wollen die Wissenschaftler neue Antiinfektiva identifizieren, indem sie Mikroorganismen durch innovative Methoden zur Erzeugung aktiver Substanzen anregen, deren Effekte untersuchen und das Wirkspektrum optimieren. Dabei stellt Sanofi seine Stammsammlung mit über 120.000 verschiedenen Mikroorganismen zur Verfügung.

Der Industriepartner Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Sanofi-Aventis ist ein weltweit führendes, integriertes Gesundheitsunternehmen, das auf Patientenbedürfnisse ausgerichtete therapeutische Lösungen erforscht, entwickelt und vermarktet. Sanofi-Aventis setzt im Gesundheitsbereich seine Schwerpunkte auf sieben Wachstumsplattformen: Diabetes, Impfstoffe, innovative Medikamente, frei verkäufliche Gesundheitsprodukte, Schwellenmärkte, Tiergesundheit und Genzyme. Als ein großer Hersteller von Antiinfektiva arbeitet Sanofi-Aventis mit großem Engagement an neuen Wegen, um bakterielle Infektionen zu behandeln. Seit den 1960er Jahren wurden die auf Naturstoffen basierenden Antibiotika Rifampicin gegen Tuberkulose, Teicoplanin gegen schwere Krankenhausinfektionen und das Makrolidderivat Thelitromycin gegen schwerwiegende Lungenentzündungen im häuslichen Bereich entdeckt. All diese Antibiotika sind bis heute wichtige Bestandteile des Antibiotikaportfolios des Unternehmens.

Infektionskrankheiten

Nach Angaben der WHO sind Infektionskrankheiten die weltweit zweithäufigste Todesursache, mit 10 Millionen Todesfällen im Jahr 2011. Sie werden von Mikroorganismen wie beispielsweise Bakterien, Pilzen oder Parasiten verursacht, am häufigsten aber durch Bakterien der unterschiedlichsten Klassen, die in aller Regel mit Antibiotika behandelbar sind. Trotz der Bemühungen, die Zunahme und Verbreitung von Resistenzen zu stoppen, nimmt die Wirksamkeit von Antibiotika gegen Bakterien jedoch immer weiter ab. Zugleich ist die Zahl neuer Antibiotika rückläufig. In der Folge können multiresistente Keime zu einer schweren Bedrohung für die Gesundheit der Menschen werden. Es gibt bereits heute große Probleme bei der Behandlung von jährlich 17 Millionen schweren, bakteriellen Infektionen in den Krankenhäusern der Industriestaaten. In den Entwicklungsländern erkranken jährlich 9 Millionen Menschen allein an Tuberkulose.

Wirkstoffsuche

Antibiotika sind, im klassischen Sinn, niedermolekulare Substanzen, die von Pilzen oder Bakterien zur Verteidigung gegen andere Mikroorganismen produziert werden. Wirkstoffe mit antimikrobiellen Eigenschaften werden teil- bzw. vollsynthetisch oder gentechnisch gewonnen. Die Aufgabe für das Exzellenzzentrum besteht darin, Antibiotika zu finden, die spezifische Wirkspektren gegen gramnegative Bakterien aufweisen und für den Menschen nicht schädlich sind. Im Bereich der Naturstoffe erwartet man einige bislang unentdeckte Wirkstoffe, die für den Menschen gut verträglich sein sollten. Die Herangehensweise bei der von Naturstoffen ausgehenden Wirkstoffsuche ist aber auch für andere Indikationen von Interesse. Diabetes, Schmerzforschung oder seltene Krankheiten sind weitere Therapiegebiete, bei denen von Naturstoffen abgeleitete Substanzen eine wichtige Rolle bei Prävention und Behandlung spielen können.

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

At the beginning of 2014, the Fraunhofer IME Bioresources project group and the pharmaceutical company Sanofi-Aventis Deutschland GmbH established a Center of Excellence for Natural Product Research to promote the discovery and development of new therapies based on natural products for the prevention and treatment of infectious diseases. The center is integrated in the LOEWE Center for Insect Biotechnology (LOEWE-ZIB) in Giessen, which is supported by the Hessian Ministry for Science and Art (HMWK). The joint team is led by Prof. Dr. Andreas Vilcinskis (IME-BR) and Prof. Dr. Peter Hammann (Global Head External Opportunities, TSU Infectious Diseases, Sanofi-Aventis). We intend to collaborate on the discovery of novel anti-infectives by using innovative methods to stimulate the production of active substances. We will then investigate their effects and optimize their activity spectra. Sanofi will provide their strain collection which includes over 120,000 microorganisms.

Industrial Partner – Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Sanofi-Aventis is a global, integrated healthcare company that develops and commercializes patient-orientated therapeutic solutions. The company focuses on seven growth platforms in the health sector: diabetes solutions, vaccines, innovative drugs, non-prescription healthcare products, emerging markets, animal health and Genzyme. As a major manufacturer of anti-infectives, Sanofi-Aventis is committed to the discovery of new ways to treat bacterial infections. This began in the 1960s with the antibiotics rifampicin, teicoplanin and thelitromycin. These are derived from natural products and have been used successfully to treat tuberculosis, serious hospital infections and severe pneumonia, respectively. These products still play an important role in the company's antibiotics portfolio.

Infectious diseases

According to WHO, infectious diseases are the second most common cause of death, with 10 million fatalities in 2011. Infectious diseases may be caused by viruses, fungi or parasites, but most are caused by bacteria that can often be treated with antibiotics. Despite efforts to prevent the spread of resistance, antibiotics are becoming less effective against bacterial diseases, yet the number of new antibiotics in the pipeline is declining. Multi-resistant pathogens are emerging as a serious threat to health with more than 17 million cases of severe hospital infections in developed countries and 9 million cases of tuberculosis in developing countries every year.

Drug discovery

Antibiotics in the classical sense are low-molecular-weight substances produced by fungi or bacteria for defense against other microorganisms. Substances with antimicrobial properties are produced by total or partial chemical synthesis or by metabolic engineering in recombinant microbes. The new Centre of Excellence will discover novel antibiotics that are harmless to humans but display specific activity against Gram-negative bacteria. We will also discover natural products indicated for diabetes, pain relief or the treatment of rare diseases.

Figure 1: Prof. Dr. Andreas Vilcinskis, leader of the Fraunhofer Bioresources project group and coordinator of the LOEWE-ZIB © A. Vilcinskis.

Figure 2: Prof. Dr. Peter Hammann, Global Head External Opportunities, TSU Infectious Diseases © Sanofi-Aventis.

Figure 3: Petri dishes with microbes from the Sanofi-Aventis strain collection © Sanofi-Aventis.



F4

Stammsammlung

Sanofi wird sein Know-how auf dem Gebiet der Antiinfektiva-forschung in die Kooperation einbringen und seine Stammsammlung, die mit mehr als 120.000 Proben – vor allem Bakterien und Pilze – eine der größten der Welt ist, mit der Fraunhofer-Projektgruppe teilen. Zusammengetragen wurde sie von den Forschern der einstigen Hoechst AG und ihren Nachfolgefir-men und ist damit in Teilen annähernd 100 Jahre alt. Im Rahmen der am Exzellenzzentrum geplanten Projekte werden zunächst einmal rund 45.000 der 120.000 Stämme bearbeitet, dabei werden etwa 300 bis 500 Proben pro Woche auf ihre Aktivität hin untersucht. Die Arbeiten konzentrieren sich auf noch relativ unerforschte Gruppen von Bakterien und Pilzen aus der Stammsammlung. Zusätzlich untersucht werden Mikroorganismen, die als Symbionten von Insekten auftreten, auch einige Proben aus der Tiefsee werden in die Screenings einbezogen.

Vorgehensweise

Die Arbeiten im Rahmen dieser innovativen Kooperation zielen auf die Identifizierung neuer Leitstrukturen für überwiegend antimikrobielle und antiparasitäre Wirkstoffe. Dazu ist eine enge Verzahnung der beteiligten Arbeitsbereiche – Mikrobiologie, innovative Methoden und Metagenomics, Screening, Isolierung, Dereplikation und Chemie – unerlässlich. Die Mikrobiologie ist für die Pflege und Integration neuer Stämme in die Stammsammlung, für die Produktion von Extrakten und die Fermentation aller Mikroorganismen bis 30L zuständig. Parallel dazu setzt der Bereich innovative Methoden und Meta-genomics mikro- und molekularbiologische Methoden ein, um neue, biologisch aktive Wirkstoffe in Bakterien zu induzieren. Mit Hilfe neuer Ansätze in der funktionellen Metagenomik sowie durch neue Strategien in der Kultivierung sollen außerdem Wirkstoffe aus bisher nicht kultivierbaren Bakterien identifiziert werden. Anschließend werden im Bereich Screening alle Tätigkeiten zur Bestimmung der biologischen Aktivität von Naturstoffextrakten durchgeführt.

Interessante Substanzen werden mittels Vorfraktionierung isoliert. Zeigt ein Bakterium beispielsweise Aktivität gegen vier der Zielorganismen, kann dies durch eine oder mehrere Substanzen hervorgerufen werden, und die Aktivitäten finden sich in einer oder mehreren Fraktionen des Bakterienextraktes. Diese Arbeiten sowie die Isolierung der Reinstoffe aus 2mL bis zu 30L Kulturvolumen werden im Bereich Isolierung durchgeführt. Der Dereplikationsprozess wird an die Isolierung angeschlossen. Mittels hochauflösender Massenspektrometrie und NMR werden die exakten Massen und Strukturen der biologisch aktiven Komponenten bestimmt. Durch Datenbankvergleiche werden anschließend bereits bekannte Substanzen ausgeschlossen. Die Optimierung von Zielsubstanzen (*Hit-to-Lead optimization*) wird im Anschluss auf verschiedenen Ebenen durchgeführt: Die Mikrobiologie ist für die Stammoptimierung hinsichtlich der Ausbeute unerlässlich und arbeitet eng mit der Chemie zusammen. Diese derivatisiert die Zielsubstanzen, um Eigenschaften wie Pharmakodynamik, Bioverfügbarkeit oder Verstoffwechslung zu verbessern. Die Entwicklung einer möglichen Syntheseroute – voll- oder teilsynthetisch – zur wirtschaftlicheren Produktion ist ebenso Aufgabe der Chemie.

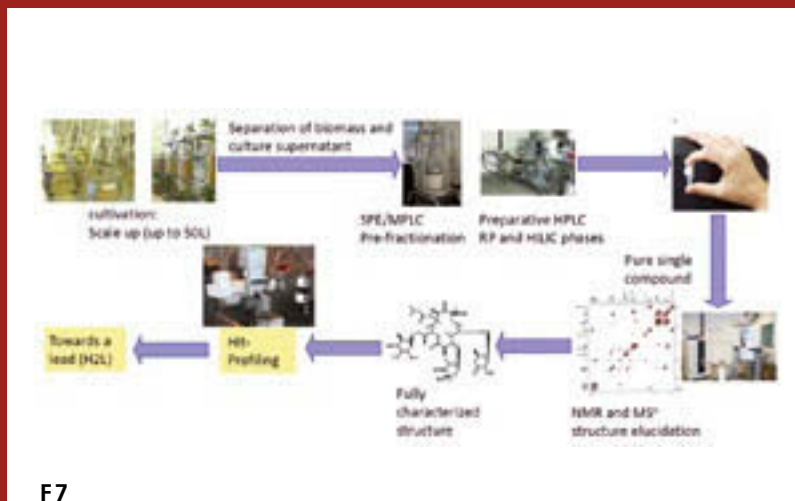
Schwerpunkte der Arbeiten in diesem Jahr waren die Ausarbeitung einer Forschungsstrategie, der Aufbau der Forschungsgruppe und die Etablierung operativer Prozesse zur Identifikation neuer Wirkstoffe und Leitstrukturen gegen gramnegative Erreger.

Auftraggeber / Sponsor

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

Kooperationspartner / Cooperation partner

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt



Strain collection

Sanofi will contribute their expertise in anti-infective research and will share their strain collection, one of the largest in the world, with more than 120,000 mainly bacterial and fungal specimens. This collection was assembled by researchers at the former Hoechst AG and its successor companies, and parts of the collection are up to 100 years old. The Center of Excellence will initially process approximately 45,000 of the 120,000 strains, testing 300 to 500 specimens for their activity every week. The work will focus on relatively unexplored groups of bacteria and fungi. We will also include insect symbionts and marine microorganisms in this screening program.

Strategy

This innovative cooperation will focus on the identification of new pharmaceutical leads for antimicrobial and anti-parasitic drugs. This requires a close interaction among experts in microbiology, molecular biology, metagenomics, screening, isolation, de-replication and chemistry. The microbiology component of the project will include maintenance of the strain collection, the production of extracts and the fermentation of all microorganisms up to the 30-L scale. In parallel, the innovative molecular biology and metagenomics component will develop strategies to produce newly-discovered biologically-active compounds in bacteria. New approaches in functional metagenomics and cultivation will also allow the production of active substances in bacteria that cannot be cultivated under laboratory conditions. The properties which determine the biological activity of natural product extracts, isolated compounds or pure synthetic substances will be characterized in the screening component of the project. Interesting activities will be isolated by pre-fractionation. For example, if a bacterial strain displays activity against four target organisms, one or more substances may be responsible and these may be found in one or more fractions of the bacterial extracts. The isolation of pure substances from cultures ranging in volume from 2 mL to 30 L will be carried out in the isolation component of the

project. The dereplication process is directly connected to isolation. Using high-resolution mass spectrometry and NMR, the exact masses and structures of biologically active compounds will be determined. Comparisons with databases will be used to exclude known substances. The optimization of isolated active compounds (hit-to-lead optimization) will involve several different levels, i.e. microbiology, which is necessary for strain optimization in terms of yield, working closely with chemistry, which is responsible for the derivatization of the active compounds to improve properties such as pharmacodynamics, metabolism and bioavailability. The chemistry component will also consider the potential for total or partial chemical synthesis if this is a more economical means of production.

The focus in the initial year of the project was the development of a research strategy, the installation of the research group and the development of operational processes for the identification and optimization of new lead compounds for the treatment of infections caused by Gram-negative bacteria.

Contact / Ansprechpartner

Prof. Dr. Andreas Vilcinskis

Tel: +49 641 9939-500

andreas.vilcinskis@ime.fraunhofer.de

Figure 4: Dr. L. Toti at the nitrogen tanks © Sanofi-Aventis.

Figure 5: Liquid bacterial culture from the Sanofi-Aventis strain collection © Sanofi-Aventis.

Figure 6: Extracts from microorganisms in the bacterial growth inhibition assay © Sanofi-Aventis.

Figure 7: The project workflow © Sanofi-Aventis.

KOMPETENZERWEITERUNG MIT DEM IME-SCREENINGPORT

IME-SCREENINGPORT ADDS COMPETENCES IN SMALL MOLECULE DRUG DISCOVERY

IME-ScreeningPort, Hamburg

Zum 1. Juli 2014 hat das IME seine Kompetenzen im Bereich Pharma mit dem IME-ScreeningPort deutlich verstärkt und besetzt somit einen weiteren Baustein in der Wertschöpfungskette der Medikamentenforschung. Mit den Feldern „small molecules“ und „drug discovery projects“ ergänzt der IME-ScreeningPort insbesondere die bisher erfolgreichen Felder Biologicals (Antikörper und Impfstoffe), Drug Repurposing sowie Insektenbiotechnologie des IME. Durch die Orientierung entlang der FuE-Wertschöpfungskette folgt das Fraunhofer IME seinem Auftrag, die Markteinführung innovativer Produkte zu beschleunigen, neue Querschnittstechnologien zu entwickeln und mit seinen Partnern aus Industrie, Mittelstand und Akademia, den Wirtschaftsstandort Deutschland nachhaltig zu unterstützen.

Der European ScreeningPort GmbH (ESP) war in Form einer Public Private Partnership mit Unterstützung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) als Bindeglied zwischen akademischer Grundlagenforschung und angewandter Forschung im Jahr 2008 gegründet worden. Seitdem hat der ESP eine einzigartige Screening-Infrastruktur in den Hamburger VolksparkLabs aufgebaut. Mit seinen Substanzbibliotheken und seinem Assayportfolio konnte sich der ESP als eine Einrichtung am Markt etablieren, die genau an der Schnittstelle zwischen der akademischen Grundlagenforschung und der angewandten Forschung in der Pharma- oder Biotech-Industrie steht. Gerade dieser Übergang von erkenntnisgetriebener zu produktgetriebener Forschung – zwei ganz unterschiedliche Gedankenschulen – musste bisher als ein wesentliches Innovationshemmnis in der Wertschöpfungskette der Medikamentenforschung angesehen werden. Mit seinem auf diese Schwachstelle zielenden Angebot hat der ESP eine Vielzahl von Projekten initiiert, die er zumeist in einer konsortialen Struktur angelegt hat. Der ESP konnte mit seinem Angebot zahlreiche öffentliche und industrielle Finanzierungen einwerben. Der IME-ScreeningPort ist jetzt mit seinen knapp 30 Mitarbeitern in den folgenden Forschungsfeldern aktiv:

Medikamentenfindung

Assay-Entwicklung und Hochdurchsatz- bzw. bildbasiertes Durchmustern von Substanzbibliotheken: Dabei werden alle Stufen von der Target-Validierung über das Durchmustern von „small molecule-“ Substanzbibliotheken bis zur Selektion der Kandidaten angeboten. Bisher wurden über 60 solcher Screens, sowohl targetbasiert als auch phänotypisch, durchgeführt.

Biomarker und translationale Forschung

Das Biomarkerlabor des IME-ScreeningPort ist in das Zentrum für Molekulare Neurobiologie der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf integriert und unterstützt die dortigen Forschungsarbeiten durch Biomarkerstudien für klinische und präklinische Forschungsprojekte mit dem Fokus auf Multiple Sklerose. Es ist ein integraler Bestandteil des NEU²-Konsortiums.

Bioinformatik und rechnergestützte Medikamentenfindung

Der IME-ScreeningPort verfügt über breite Kompetenzen in der Bioinformatik, der rechnergestützten Chemie und der Chemieinformatik, zudem auch in der Analyse und im Handling von großen, komplexen und heterogenen Datenmengen. Die etablierten computerbasierten *in silico*-Methoden erweitern dabei das Angebotsportfolio und ergänzen die experimentellen Methoden. Im Rahmen eines IMI (Innovative Medicine Initiative) betreibt der IME-ScreeningPort einen Information Hub für ein Konsortium mit sechs Pharmafirmen.

Technologiepartnerschaften

Der IME-ScreeningPort hat in einer Vielzahl von Kooperationen mit Unternehmen der Life Science-Industrie Evaluierungen, Betatestungen und Marktanpassungen für neue Geräte oder Reagenzien vorgenommen. Diese neuen Technologien stehen dem IME-ScreeningPort in der Regel für sein eigenes, innovatives Angebotsportfolio zur Verfügung.



F1



F2

IME-ScreeningPort, Hamburg

The Fraunhofer IME strengthened its competences in the pharmaceutical sector on 1 July 2014 with the integration of European ScreeningPort GmbH (ESP) to expand its coverage of the pharmaceutical discovery and development value chain. The IME-ScreeningPort provides new capabilities in small molecule drug discovery, complementing the successful IME portfolio which already includes biopharmaceuticals (antibodies and vaccines), drug repurposing and insect biotechnology. This close alignment with the needs of the R&D value chain allows the Fraunhofer IME to pursue its mission by accelerating the development of innovative products and interdisciplinary technologies, vigorously promoting Germany as an industrial location while supporting both industrial and academic partners. The European ScreeningPort GmbH was founded as a public-private partnership with the support of the German Ministry of Education and Research (Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF) to act as a link between basic and applied pharmaceutical research. Since its foundation in 2008, the ESP has established a unique screening infrastructure in the VolksparkLabs, Hamburg. The ESP has used its portfolio of compound libraries and assays to establish a successful niche at the intersection between academic (knowledge driven) and industrial (product oriented) research, two completely different schools of thought, which is an essential strategy to accelerate innovation in drug discovery. In this manner, the ESP attracted a large number of projects involving European consortia, providing unique expertise in drug discovery. The ESP, with 30 employees, actively promotes this type of consortium-based operational model and has acquired substantial financing from public and industrial sources. The following sections outline the current IME-ScreeningPort research fields.

Drug discovery

This field encompasses assay development, high-throughput and image-based screening using small molecule compound libraries and includes all steps from target validation through

to the selection of drug candidates, emphasizing the development and application of disease-relevant biological assays for compound identification and profiling. More than 60 screens including those with target-based and phenotypic readouts have been carried out by the team thus far.

Biomarker and translational research

The IME-ScreeningPort biomarker laboratory is integrated into the Center for Molecular Neurobiology Hamburg (ZMNH) of the University Medical Center Hamburg-Eppendorf and supports biomarker research in the context of clinical and preclinical research projects focusing on multiple sclerosis. This group is an integral component of the NEU² initiative co-funded by the BMBF and industry, which aims to develop new treatments for multiple sclerosis.

Bioinformatics and computational chemistry

The IME-ScreeningPort offers broad competences in bioinformatics, computational chemistry and chemi-informatics, as well as the analysis and handling of large, complex and heterogeneous data sets. The experimental platforms are complemented by well-established computer-based *in silico* methods that enlarge the service portfolio. The IME-ScreeningPort has also created an information hub in the context of the Innovative Medicine Initiative (IMI) for a consortium of six pharmaceutical companies, to investigate bottlenecks in antibiotic drug discovery.

Figure 1: A screening factory.

Figure 2: A small molecule compound library.



Umfangreiches Projektportfolio

Der Auszug der nachfolgenden – zumeist öffentlich geförder- ten – aktuellen Projekte gibt einen guten Eindruck über die Bandbreite der laufenden Forschungstätigkeiten des IME-SP:

- FP7 Marine Fungi, anti-cancer agents from marine fungi environments
- FP7 EuRhythdia, Target validation in circadian rhythm disruption and linked metabolic diseases
- FP7 CVGenes@target, Target validation in cardiovascular diseases
- FP7 PDE4NPD, Parasitic disease drug discovery based on PDE targets
- FP7 NMTRYPI, Parasitic disease drug discovery based on folate and pteridine reductase targets
- IMI TRANSLOCATION, Life science informatics to improve efficiency in antibiotic drug discovery
- IMI K4DD, Better understanding compound – target binding kinetics to improve early stage drug discovery
- IMI EBISC, Implement iPS infrastructure
- ITN TRANSLOCATION, Identification of efflux pump modulators
- ITN INTEGRATE, Antibiotic drug discovery for Biofilms
- FP7 DropTech, Improved assay platform for embryotoxicity testing (iPS)
- BMBF NanoUmwelt, Evaluate nanoparticle toxicity in the environment
- BMBF HepaChip, Validate chip based platform for liver toxicity profiling
- BMBF Minac, Elucidate mechanisms of nanoparticle toxicity
- BMBF HUMIT, Big Data in Life Science
- CIRM Pluritest2, High Content Screening as a tool for iPS cell line characterization and quality control
- Sigma Aldrich, Analyse Protein:Protein interactions (in cells)
- Promega, Biochemical assays for epigenetic targets (HDAC's)
- Axiogenesis, New platform for cardiotoxicity testing (Human iPS)

- University Manchester, New platform for cardiotoxicity testing (mouse ESC)
- Tecan, Automation platforms for compound profiling
- PerkinElmer, Label free readouts for efficacy and tox testing

Komplexer Integrationsprozess

Fast zwei Jahre hat der sehr komplexe Integrationsprozess gedauert und das IME hat mit dieser "Akquisition" viel Neuland betreten müssen, denn es gab für die Integration aus einer GmbH in die Fraunhofer-Gesellschaft mit ihrer gemeinnützigen Rechtsform kaum Referenzfälle. So musste etwa die Freie und Hansestadt Hamburg als letztes Bundesland erst zu einem Sitzland der Fraunhofer-Gesellschaft werden. Doch alle Beteiligten waren von der strategischen Sinnhaftigkeit der Integration überzeugt, insbesondere unterstützten auch die bisherigen Gesellschafter Freie und Hansestadt Hamburg und das börsennotierte Biotechnologieunternehmen Evotec AG den Integrationsprozess. Die Stadt Hamburg stellte die Finanzierung für die Integration zur Verfügung. Sie sieht insbesondere mit der inhaltlichen und räumlichen Nähe zur biologischen Strukturaufklärung am Deutschen Synchrotron (Desy) großes Potential für ein exzellentes Arbeitsfeld in der präklinischen Medikamentenentwicklung am Wissenschaftsstandort Hamburg. Die Evotec AG hat ihre Rolle als Gründungsgesellschafter in eine Kooperationspartnerschaft mit dem IME getauscht, die deutlich über die bisherige Evotec-ScreeningPort Kooperation hinausgeht und insbesondere die anderen Standorte des IME einbezieht.

Gemeinsame Aktivitäten entlang der Wertschöpfungskette

Ohne das große Wort „Synergien“ überzustrapazieren, so konnten bereits in 2014 eben solche innerhalb des IME realisiert werden. Im Rahmen des NEU²-Konsortiums konnte für den Frankfurter Standort des IME ein Projekt zur Repositionierung von Medikamenten eingeworben werden, welches das



F 4

Enabling technologies

The IME-ScreeningPort has established a range of collaborations with the life sciences industry, including the development, evaluation, beta-testing and market adjustment of new devices and reagents. These new technologies are also used by the IME-ScreeningPort within its own innovative service portfolio.

The broad coverage of the R&D value chain is clear from the following list of IME-ScreeningPort projects:

- FP7 Marine Fungi, anti-cancer agents from marine environments
- FP7 EuRhythdia, target validation in circadian rhythm disruption and linked metabolic diseases
- FP7 CVGenes@target, target validation in cardiovascular diseases
- FP7 PDE4NPD, parasitic disease drug discovery based on phosphodiesterase targets
- FP7 NMTRYPI, parasitic disease drug discovery based on folate and pteridine reductase targets
- IMI TRANSLOCATION, life sciences informatics to improve efficiency in antibiotic drug discovery
- IMI K4DD, better understanding of compound–target binding kinetics to improve early-stage drug discovery
- IMI EBISC, infrastructure for induced pluripotent stem cells
- ITN TRANSLOCATION, identification of efflux pump modulators
- ITN INTEGRATE, antibiotic drug discovery for biofilms
- FP7 DropTech, improved assay platform for embryo toxicity testing using induced pluripotent stem cells
- BMBF NanoUmwelt, evaluation of nanoparticle toxicity in the environment
- BMBF HepaChip, validation of chip-based platforms for liver toxicity profiling
- BMBF Minac, elucidation of nanoparticle toxicity mechanisms
- BMBF HUMIT, big data in the life sciences
- CIRM Pluritest2, high-content screening as a tool for induced pluripotent stem cell line characterization and quality control
- Sigma Aldrich, analysis of protein–protein interactions (in cells)
- Promega, biochemical assays for epigenetic targets (histone deacetylases)
- Axiogenesis, new platform for cardiotoxicity testing using human induced pluripotent stem cells
- University of Manchester, new platform for cardiotoxicity testing using mouse embryonic stem cells
- Tecan, automation platforms for compound profiling
- PerkinElmer, label-free readouts for efficacy and toxicity testing

Complex process of integration

The ESP integration process was complex and took 2 years to complete. Although all parties, particularly the Fraunhofer IME, were firmly convinced of the strategic value of integration, this required the Fraunhofer-Gesellschaft to enter uncharted territory because there were few models for the integration of a private company into its non-profit legal structure. Furthermore, the Free and Hanseatic City of Hamburg was the only remaining German state still lacking a Fraunhofer operation. The former ESP shareholders (the City of Hamburg and the publicly-listed biotechnology company Evotec AG) supported the integration. The city of Hamburg provided the financing for the integration and considered the closely-related and nearby Deutsches Synchrotron (Desy) facility as a promising opportunity for collaboration with the Fraunhofer IME in the field of preclinical drug discovery.

Figure 3: Inside one of the IME-ScreeningPort screening laboratories. Figure 4: Inauguration ceremony with Dr. Dorothee Stapelfeldt (Senator, Free and Hanseatic City of Hamburg), Prof. Dr. Rainer Fischer (left) and Prof. Dr. Carsten Claussen (right).



NEU²-Portfolio des IME-ScreeningPort ideal ergänzt. Mit dem IME-TMP sind darüber hinaus zwei MiniScreens im Rahmen des *visiting scientist*-Konzeptes des IME-ScreeningPort durchgeführt worden, wobei einer im Zuge der LOEWE-Begutachtung besonders gewürdigt wurde. Durch das in Gießen angesiedelte IME-BR besteht ein direkter Zugang zu umfangreichen Bioressourcen speziell aus Insekten zur Durchführung diverser Screeningprogramme. Bereits jetzt sind solche Screens für die vielversprechenden Targets aus Gießen im Rahmen von *visiting scientist*-Programmen vorgesehen. Der IME-ScreeningPort hat darüber hinaus bisher beispielsweise beim Aufbau des eigenen iPS-Stammzelllabores von den Erfahrungen des IME-AE auf dem Gebiet der Etablierung und Zertifizierung von Laboren profitiert. Zwischen den Arbeitsgruppen in Aachen und Hamburg wurden gemeinsame Technologiepartnerschaften z. B. in der zellulären High Content-Analyse (Opera, PerkinElmer) oder der *label free*-Analytik (Mass1, Sierra Sensors) initiiert und gemeinsame Projektanträge ausgearbeitet.

Die gute Zusammenarbeit mit anderen Fraunhofer-Instituten ist trotz des langen und mühsamen Integrationsprozesses des ESP in die Fraunhofer-Gesellschaft als weiterhin erfreulich zu werten. Die vertrauensvolle und jahrelange Partnerschaft mit dem IBMT wird weiter gepflegt und konnte sogar intensiviert werden. Gerade die technologischen Innovationen des IBMT beispielsweise in den Projekten „EBiSC“ oder „Droptec“ werden am IME-ScreeningPort in der Anwendung evaluiert. Das FIT ist ein idealer Partner für Big Data-Anwendungen, so dass bereits ein gemeinsames BMBF-Projekt akquiriert werden konnte. Hier fungiert der IME-ScreeningPort als Anwendungs- und Entwicklungspartner für die Neuentwicklung einer humanorientierten Software.

Im Verbund mit den fast 600 Mitarbeitern des Fraunhofer IME wird der IME-SP seine Zielsetzung, als Plattform zwischen Grundlagenforschung und industrieller Entwicklung zu agieren, mit weiteren relevanten Kompetenzen und technologischen Plattformen entlang der Wertschöpfungskette der modernen Medikamentenentwicklung noch intensiver

betreiben. Mit dem dadurch entstehenden translationalen Ansatz in der frühen Wirkstoffforschung kann das Fraunhofer IME innovative Targets der akademischen Forschung aufgreifen, weiterentwickeln und damit einen Beitrag zur angewandten Arzneimittelforschung in Deutschland leisten.

Auftraggeber / Sponsor

Freie und Hansastadt Hamburg

Kooperationspartner / Cooperation partner

Evotec AG



F 6

Evotec AG changed its role from a founding partner to a cooperation partner with the Fraunhofer IME, extending beyond the capabilities of the IME-ScreeningPort to include all other locations, especially Aachen.

Joint activities along the value chain

The IME-ScreeningPort has already achieved synergy within the Fraunhofer IME. For example, the IME-ScreeningPort has collaborated with the TMP project group in Frankfurt to acquire a new project for the repurposing of a known drug that fits perfectly within the NEU² portfolio, and to conduct two mini-screens as part of the IME-ScreeningPort visiting scientist concept. The successful outcome of one of the screens was highlighted during the recent LOEWE evaluation. The IME-ScreeningPort will also collaborate closely with the Bioresources project group in Giessen initially as part of the visiting scientist program. The IME-ScreeningPort has also benefitted from experience provided by the Applied Ecology Division in Schmallenberg, particularly during the establishment of a certified stem cell laboratory. Among the working groups in Aachen and Hamburg, mutual technology partnerships and project applications have been developed in the areas of high-content analysis (PerkinElmer Opera system) and label-free analysis (Sierra Sensors Mass1 system).

The IME-ScreeningPort has also enjoyed constructive teamwork with other Fraunhofer institutes despite the long duration of the ESP integration process. This included a close collaboration with the Fraunhofer IBMT in the EBISC and DropTec projects, which will hopefully lead to a long-term partnership. Furthermore, the Fraunhofer FIT is an ideal partner for big data applications in mutual BMBF projects. The IME-ScreeningPort is also the application and development partner for a novel form of human-oriented software.

The IME-ScreeningPort will combine its objectives with those of the 600 employees of the Fraunhofer IME and will function as a platform that spans basic research and industrial develop-

ment, with other relevant competences and technological platforms along the value chain of modern drug discovery. This translational approach in early-stage drug research will help the Fraunhofer IME to identify innovative targets from academic research, develop them further and thereby make a contribution to applied pharmaceutical research in Germany.

Contact / Ansprechpartner

Prof. Dr. Carsten Claussen

Tel: +49 40 303764 - 277

carsten.claussen@ime.fraunhofer.de

Dr. Philip Gribbon

Tel: +49 40 303764 - 271

philip.gribbon@ime.fraunhofer.de

Figure 5: A robot that handles screening plates.

Figure 6: High-content screening.

NAMEN, DATEN, EREIGNISSE

NAMES, DATES, EVENTS

KONFERENZ „CURRENT FINDINGS IN PLANT PATHOLOGY“

Das IME-MB veranstaltete am 4. und 5. Juni 2014 an seinem Aachener Standort die internationale Konferenz „Current Findings in Plant Pathology“ zu aktuellen Entwicklungen und Herausforderungen in der Pflanzenpathologie. Die Veranstaltung brachte die auf diesem Gebiet führenden Experten, Industrievertreter sowie Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler zusammen.

Pflanzenkrankheiten stellen eine wesentliche Bedrohung für unsere Landwirtschaft mit einem geschätzten Ernteverlust von weltweit 10 bis 15 % pro Jahr dar. Die Herausforderungen des Klimawandels und der globalen Ernährungssicherheit dürften ohne den Rückgriff auf moderne biotechnologische Ansätze zur Abwehr von Pflanzenschädlingen und ohne die Herstellung von pathogenresistenten Pflanzensorten nicht zu bewältigen sein. In den Konferenzbeiträgen kristallisierte sich der Stand der Forschung bei der Aufklärung pflanzlicher Pathogeninteraktionen sowie bei der Anfälligkeit von Wirtspflanzen heraus. Der Fokus der Diskussion lag auf der Entwicklung von pathogenresistenten Nutzpflanzen. Die Highlights der Konferenz waren die spannenden Vorträge von Prof. Dr. Dierk Scheel (Leibniz-Institut für Pflanzenbiochemie, Halle) und Prof. Dr. Rainer Fischer (Fraunhofer IME, Aachen), die eine hervorragende Übersicht über zentrale Aspekte des Themas gewährten. Während der Konferenz hatten Studenten die Möglichkeit, die neuesten Ergebnisse ihrer laufenden Forschungsprojekte in den Postersessions zu präsentieren. Die jungen Forscher erhielten dabei wertvolle Rückmeldungen von den ausgewiesenen Experten. Es wurden 18 Poster durch eine unabhängige Jury bewertet. Die drei besten wurden ausgezeichnet.

Preise wurden verliehen an Marco Trujillo, Leibniz-Institut für Pflanzenbiochemie, Halle, Caspar Langenbach, Institut für Pflanzenphysiologie der RWTH Aachen University, und Johanna Acevedo Garcia, Institut für Biologie I, RWTH Aachen University.

Die fachbezogenen Aktivitäten des Fraunhofer IME wurden bei dieser Veranstaltung unter anderem von Dr. Greta Nölke und Dr. Florian Schröper vertreten. Die Konferenz wurde durch das BMBF und das DAAD-Programm „Modern Applications of Biotechnology“ finanziert.



CONFERENCE: CURRENT FINDINGS IN PLANT PATHOLOGY

The Fraunhofer IME conference “Current Findings in Plant Pathology” (4–5 June 2014, Aachen, Germany) brought together global pioneers, experts, industry representatives, and early-career scientists working in different areas of plant pathology. Crop diseases represent a significant threat to agriculture, causing 10–15 % global yield losses every year. Addressing climate change and global food security is therefore a daunting task, which will require the use of biotechnology to reduce the impact of pathogens and to develop pathogen-resistant crops. The extensive scientific program, keynote presentations and plenary lectures of the conference highlighted the state of the art in plant-pathogen interactions, pathogen detection, host susceptibility and resistance. Renowned scientists from the field deliberated on the development of disease-resistant crops. The highlights of the dynamic conference included exciting presentations by keynote speakers Prof. Dr. Dierk Scheel, Leibniz Institute of Plant Biochemistry, Halle (Saale), and Prof. Dr. Rainer Fischer, Senior Executive Director, Fraunhofer IME, Aachen. The conference also provided students with the opportunity to present the latest results from their ongoing research projects in the poster sessions and highly creative poster pitches. Young researchers received valuable feedback from a knowledgeable audience. Among 18 posters competing for recognition, an independent jury selected the three best posters during the event. The prize was awarded to: Marco Trujillo, Leibniz Institute of Plant Biochemistry, Halle, Caspar Langenbach, Institute for Biology III, Plant Physiology, RWTH Aachen University, and Johanna Acevedo Garcia, Institute for Biology I, Unit of Plant Molecular Cell Biology, RWTH Aachen University.

Fraunhofer IME research on pathogen resistance was presented by Dr. Greta Nölke, working on the development of maize plants engineered for resistance to aflatoxin-producing fungi, and Dr. Florian Schröper, working on the development of novel assays for the detection of plant pathogens. The conference was co-sponsored by the BMBF and DAAD program “Modern Applications of Biotechnology”.

Figures: Participants of the conference “Current Findings in Plant Pathology” (left: Dr. Greta Nölke).



HIGHLIGHTS DES FRAUNHOFER CHILE RESEARCH – CENTERS FOR SYSTEMS BIOTECHNOLOGY (FCR-CSB)

Ressourcen und Kapazitäten

Seit seiner Gründung im Jahr 2011 ist das Fraunhofer Chile Research Center for Systems Biotechnology (FCR-CSB) auf 122 Mitarbeiter angewachsen und veröffentlichte insgesamt 36 Artikel in Fachzeitschriften. Weiterhin wurden zehn Patente in verschiedenen Bereichen der Biotechnologie angemeldet, davon zwei in den USA im Jahr 2014. Die starke Positionierung des FCR-CSB im Bereich Industrieakquise spiegelt sich in den insgesamt 28 eingeworbenen FuE-Aufträgen mit Industriepartnern wider. Darüber hinaus zeugen die 33 neuen, aus öffentlichen Mitteln finanzierten FuE-Projekte davon, dass das CSB auch im öffentlich finanzierten Forschungssegment gut aufgestellt ist.

Das Center investierte auch im vergangenen Jahr in neue Anlagen und Einrichtungen und baute so in allen Forschungslinien seine Kapazitäten und sein Angebotsspektrum aus. So wurde beispielsweise bei der in Quillaipe, Puerto Montt, betriebenen Aquakulturlinie ein moderner Flüssigkeitshandhabungsroboter installiert. Dadurch wurde die Durchsatzleistung erhöht und die Operationszeit erheblich reduziert.

Insgesamt konnte das FCR-CSB das vergangene Jahr somit dazu nutzen, seine Bedeutung bei der Entwicklung bzw. Durchführung von Projekten für die Privatwirtschaft sowie bei dem damit einhergehenden Technologietransfer zu stärken.

DISCO Projekttreffen

Das EU-finanzierte Projekt mit dem Titel DISCO (From DISCOVERY to products: A next generation pipeline for the sustainable generation of high-value plant products) ist ein Kooperationsprojekt zwischen FCR-CSB und sieben Partnern aus verschiedenen europäischen Ländern (sechs KMU's und ein großes Pharmaunternehmen). Das von Prof. Paul Fraser von der Royal Holloway University of London koordinierte Projekt verfolgt das Ziel, Methoden für die Herstellung von diversen natürlichen Pflanzeninhaltsstoffen, die etwa spezifisch für Tomate, Kartoffel oder auch Safran sind, zu entwickeln. In diesem Zusammenhang sind auch effiziente Extraktionstechnologien für diese Substanzen, die einige der bedeutendsten Mikronährstoffe wie Carotinoide und Terpenoide, ohne die ein gesundes Leben nicht möglich ist, umfassen, von zentraler Bedeutung.

Das Projekt startete im November 2013, und in der ersten Phase haben die Forscher die Überproduktion von Carotinoiden in ausgewählten modifizierten Tomaten erreicht. Die Wirkung der Extrakte mit hoher Carotinoid-Konzentration wird derzeit in einer Anzahl von Futteranwendungen getestet. Zusätzlich wird der Abfall aus dem Extraktionsverfahren für die Biogasproduktion verwendet. Mitglieder der Gruppe haben erfolgreich farblose Carotinoide extrahiert, die in der Kosmetikindustrie beispielsweise als Lichtschutzbestandteil verwendet werden können.

Das Kick-off-Meeting des Projekts fand im Februar 2014 in London statt. Im November wurde dann in Chile das erste jährliche Projektgruppentreffen in den Städten Santiago und Curauma (nahe Valparaiso) durchgeführt. Die Veranstaltung beinhaltete sowohl ein öffentliches wissenschaftliches Treffen als auch Workshops mit Vertretern des privaten Sektors.



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

Resources and capability

The FCR-CSB has grown to 122 employees since its inception in 2011. The center has published 36 papers in peer-reviewed journals and has filed 10 patents in different areas of biotechnology, two of which were granted in the US in 2014. The FCR-CSB has also acquired 28 industrial R&D contracts and 33 new R&D projects supported by public funds. The center continues to invest in new facilities and equipment. For example, a state-of-the-art liquid handling robot has been installed in Quillaipe, Puerto Montt, to reduce the duration and increase the throughput of experiments in the Aquaculture research line. During the last year, the FCR-CSB has strengthened its role in the development of projects for the private sector, and its supporting role in technology transfer.

Disco Project Meeting

The EU funded-project DISCO (From DISCOvery to products: A next-generation pipeline for the sustainable generation of high-value plant products) is a collaborative project involving the FCR CSB, seven European academic partners, six SMEs and one large pharmaceutical company. This considerable effort is coordinated by Prof. Paul Fraser, Royal Holloway, University of London. The aim of the project is to develop methods for the production of natural ingredients in plants such as tomato, potato and saffron, and to develop sustainable extraction technologies for these compounds, which represent some of the major micronutrients required for healthy living, e.g. carotenoids and terpenoids.

The project commenced in November 2013 and has already achieved the enhanced production of carotenoids in selected modified tomatoes. The effect of these high carotenoid levels is now being tested in a number of feed applications, and

waste from the extraction process is being used for biogas production. Members of the group have also produced high levels of colorless carotenoids, which can be used in the cosmetic industry as photoprotective ingredients.

The project kick off meeting was held in London, in February 2014. In November 2014 the group held its first annual Project Group Meeting in Chile, in the cities of Santiago and Curau- ma, near Valparaíso. This event also included a public scientific meeting and workshops with representatives from the private sector.

Contact / Ansprechpartner

Prof. Dr. Wolfgang Schuch
Executive Director FCR-CSB
Tel: +56 2237 81652
wolfgang.schuch@fraunhofer.cl

Figure 1: FCR-CSB laboratories at Quillaipe, Puerto Montt.

Figure 2: First annual DISCO Project Group Meeting in Chile, November 2014.



SICHERE LEBENSMITTEL: FRAUNHOFER UND DAS BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG INTENSIVIEREN KOOPERATION

Das Bundesinstitut für Risikobewertung BfR und die Fraunhofer-Gesellschaft unterzeichneten am 7. Mai 2014 einen Kooperationsvertrag (Fig. 1). Darin vereinbarten sie eine enge Zusammenarbeit in der Forschung zum Zweck der Lebensmittelsicherheit auf allen Stufen der Warenkette. Im Besonderen wird das BfR mit den Instituten der Fraunhofer-Allianz Food Chain Management (FCM) kooperieren, deren Sprecher Dr. Mark Bücking vom Fraunhofer IME ist. Die Fraunhofer-Allianz FCM umfasst zwölf Institute, die in den unterschiedlichsten Bereichen der Lebensmittelforschung einen Beitrag leisten. Die Bewertungs- und Forschungsarbeit des Bundesinstituts für Risikobewertung wird in Zukunft durch die Fraunhofer-Lebensmittelforschung ergänzt, zu der auch die Logistik und Mikrosystemtechnik zählen. „Damit haben sich zwei starke Partner für die Forschung zur Lebensmittelsicherheit verbündet, um das Wissen jeder Institution zu bündeln und gemeinsam zu nutzen“, bemerkte BfR-Präsident Professor Dr. Dr. Andreas Hensel bei der Unterzeichnung des Vertrages.

Themen der zukünftigen Zusammenarbeit zwischen dem Bundesinstitut für Risikobewertung und der Fraunhofer-Allianz Food Chain Management sind Forschungsfragen zur Logistik, Rückverfolgbarkeit, Kontamination und Analytik von Lebensmitteln. In der heutigen Zeit mit globalen Warenströmen liegen in diesen Bereichen die zentralen Herausforderungen für die Lebensmittelsicherheit entlang der Warenkette vom Acker bis zum Teller.

Im Rahmen der Forschungspartnerschaft sollen gemeinsame Fachveranstaltungen durchgeführt und gemeinsame Forschungsprojekte geplant, beantragt und realisiert werden.

Darüber hinaus wollen die Partner den Wissenstransfer intensivieren. Mit diesen Maßnahmen sollen die verfügbaren Ressourcen der beteiligten Partner insbesondere auf den Gebieten der Lebensmittelforschung in kooperativer Weise genutzt und Synergien erzeugt werden.

Das Bundesinstitut für Risikobewertung und die Institute der Fraunhofer-Allianz Food Chain Management arbeiten seit Jahren bereits in einzelnen Projekten zusammen. Das Fraunhofer IME war insbesondere an Projekten zur Kontamination und Analytik von Lebensmitteln beteiligt. Ein enger fachlicher Austausch erfolgt auch durch die Mitgliedschaft von Dr. Mark Bücking in der „Kommission für Kontaminanten und andere gesundheitlich unerwünschte Stoffe in der Lebensmittelkette“ des BfR.

Die Zusammenarbeit von Fraunhofer und dem BfR wird mit dem Kooperationsvertrag intensiviert. Die Fraunhofer-Allianz Food Chain Management bündelt die Aktivitäten der Fraunhofer-Gesellschaft auf dem Gebiet der Lebensmittelforschung und sieht sich an der Schnittstelle zu öffentlichen nationalen und internationalen Fördermittelgebern und natürlich auch der Lebensmittelindustrie. Das Bundesinstitut für Risikobewertung als Einrichtung des Bundes, das in seiner gesundheitlichen Bewertungsarbeit im Bereich der Lebensmittelsicherheit unabhängig ist, bildet die Schnittstelle zur Politik.



SAFE FOOD: FRAUNHOFER FOOD CHAIN MANAGEMENT ALLIANCE TO BECOME A NEW BFR RESEARCH PARTNER

On May 7, 2014, the Federal Institute for Risk Assessment (BfR) and Fraunhofer-Gesellschaft signed a cooperation contract in which they agreed to collaborate closely on research aiming to improve food safety throughout the supply chain (Fig. 1). In particular, the BfR will work alongside Fraunhofer institutes within the Fraunhofer Food Chain Management Alliance, represented by spokesman Dr. Mark Bücking from Fraunhofer IME. The Alliance comprises 12 institutes which supplement the BfR's assessment and research work. "This means that two of the strongest partners in the field of food safety research in Germany have joined forces," said BfR President Professor Dr. Dr. Andreas Hensel. "The goal is to consolidate the knowledge of the institutions and make joint use of it".

Topics for future collaborations between the BfR and the Fraunhofer Food Chain Management Alliance include the logistics, traceability, contamination and analysis of food. A globalized food supply challenges food safety throughout the food chain, from the field to the plate. The partners will therefore host specialized joint events, and will plan, acquire and conduct mutual research projects. They will also intensify knowledge transfer, using their resources in a cooperative manner to create synergies in diverse areas of food research.

The BfR and Fraunhofer Food Chain Management Alliance have cooperated for many years in the context of individual projects. Fraunhofer IME has frequently been involved in projects concerning food contamination and food analytics. The collaboration will be intensified by the new cooperation agreement and was consolidated by the appointment of Dr. Mark Bücking as a member of the BfR "Committee for

Contaminants and other Undesirable Substances in the Food Chain".

The Fraunhofer Food Chain Management Alliance consolidates the activities of the Fraunhofer-Gesellschaft in the field of food research and sees itself as the interface between national and international public funding agencies and the food industry. As a federal institute that carries out completely independent health assessment work encompassing food safety, the BfR offers an interface with the political system.

The Federal Institute for Risk Assessment is a scientific institution within the portfolio of the Federal Ministry of Food and Agriculture (BMEL) in Germany. It advises the Federal Government and Federal Länder on issues concerning food, chemical and product safety. The BfR conducts its own research on topics that are closely linked to its assessment tasks.

Contact / Ansprechpartner

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

Figure 1: From left to right: Dr. Mark Bücking, Fraunhofer IME, Dr. Andreas Hengse, Fraunhofer FCM, Prof. Dr. Dr. Andreas Hensel, President of the BfR, Prof. Dr. Reiner Wittkowski, Vice President of the BfR, Dr. Hans-Otto Feldhütter, Fraunhofer Headquarters, Dr. Karin Schlesier, Head of Research Coordination of the BfR.



DEUTSCHE BIOTECHNOLOGIETAGE 2014

Die Deutschen Biotechnologietage sind das nationale Forum für die deutsche Biotechbranche. Der IME-ScreeningPort organisierte den Workshop „Wirkstoffentwicklung, Forschen im Großverbund – was kann IMI leisten?“. Mit Vertretern der *Innovative Medicine Initiative* (IMI), einer gemeinsamen Unternehmung der forschenden Pharmaindustrie und der EU, welche sich selbst als Europas größte Public Private Partnership bezeichnet, und Industrievertretern von Sanofi und Bayer einerseits sowie mit Vertretern der Academia im Bereich Biotechnologie andererseits wurden die Potentiale und Herausforderungen dieser Initiative herausgearbeitet.

Es konnte ein gemeinsames Verständnis für Anpassungen in der Zielrichtung und bei den Bedingungen für die Nachfolgeinitiative IMI2 in diesem Workshop erarbeitet werden. Der Workshop stand unter der Leitung von Prof. Dr. Carsten Claussen. Dr. Phil Gribbon gab in einem Impulsreferat gemeinsam mit Prof. Dr. Mathias Winterhalter von der Jacobs University einen sehr persönlich geprägten Eindruck aus Sicht der Projektbearbeitung und Koordination.

GERMAN BIOTECHNOLOGY DAYS, 2014

The IME-ScreeningPort organized a workshop, along with representatives from the Innovative Medicine Initiative (IMI) and the European pharmaceutical industry (Europe's largest public private partnership), named "Drug development research in large networks – what can IMI achieve?" as part of the Deutschen Biotechnologietage (German Biotechnology Days) 2014, a national forum for the German biotechnology industry. IMI industry representatives were joined by Sanofi and Bayer, representing the biotechnology and academic sectors, on a panel to consider the challenges and strategic goals of the initiative.

The workshop resulted in an agreement on common strategic goals and regulations for IMI2. The workshop was chaired by Prof. Dr. Carsten Claussen and Dr. Phil Gribbon, who gave a keynote presentation together with Prof. Mathias Winterhalter from Jacobs University, offering a personal view based on their experience of the IMI NewDrugs4BadBugs initiative.

*Figure 1: German Biotechnology Days panel, Hamburg, 2014,
Dr. Hugh Laverty, IMI Joint Undertaking,
Dr. Hubert Haag, Sanofi Deutschland GmbH
Prof. Dr. Mathias Winterhalter, Jacobs University
Dr. Matthias Gottwald, Bayer AG
Dr. Philip Gribbon and Prof. Dr. Carsten Claussen*



F 1

JUGEND FORSCHT REGIONALWETTBEWERB HAMBURG VOLKSPARK 2014

Der IME-ScreeningPort hat diesen Regionalwettbewerb für Schüler und Schülerinnen initiiert und will damit einen Beitrag zur Akzeptanz von Forschung und Wissenschaft in der Kaufmannsstadt Hamburg leisten. Unter der Leitung der Patenbeauftragten Dr. Mira Grättinger stellten fast 150 Schülerinnen und Schüler ihre Experimente in den Laboren der VolksparkLabs vor. Viele Mitarbeiter des IME-ScreeningPort und von Hamburger Life Science-Unternehmen wie Eppendorf AG oder Perkin Elmer engagierten sich als Juroren. Die Preisverleihung fand mit fast 400 Teilnehmern im Volksparkstadion des Hamburger Sport Vereins (HSV) statt, der als Ausrichtungspartner gewonnen werden konnte. Durch dieses breite Engagement war eine hohe Aufmerksamkeit für diesen Wettbewerb in Politik, Presse und nicht zuletzt im Cluster Life Science Nord garantiert.

YOUTH IN SCIENCE REGIONAL COMPETITION, VOLKSPARK, HAMBURG, 2014

In 2014, IME-ScreeningPort also launched a regional "Jugend forscht" (Youth in Science) competition to promote scientific research in Hamburg. Under the leadership of the sponsorship representative, Dr. Mira Grättinger, nearly 150 pupils presented their experiments in the Volkspark laboratories. Many IME-ScreeningPort employees and representatives of Hamburg life sciences companies such as Eppendorf AG and PerkinElmer judged the competition and awarded prizes. The prize ceremony with around 400 participants was held in the HSV soccer stadium. The Hamburg sports club HSV kindly hosted the ceremony. This initiative stimulated awareness and the visibility of Fraunhofer IME Research among politicians, the media and companies in the Life Science Nord cluster.

Figure 1: Young scientists gathering in front of the HSV Arena, just before the prize-giving ceremony of the Youth in Science regional competition, Hamburg Volkspark 2014.



HUGO-GEIGER-PREIS FÜR DIE NACHWUCHSWISSENSCHAFTLERIN LENA GRUNDMANN

Die Biomassesteigerung bei Nutzpflanzen ist nicht zuletzt im Hinblick auf die wachsende Erdbevölkerung ein wichtiges Ziel der biologischen Forschung. Im Rahmen ihrer Promotionsarbeit am IME, Außenstelle Münster, hat Dr. rer. nat. Lena Grundmann im Besonderen die molekularen Grundlagen der Blütenentwicklung bei Tabak analysiert. Dabei konnte sie die in Tabak ungewöhnliche Funktion des »Florigens« FT (Flowering Locus T), dessen Protein normalerweise die Blütenbildung anregt, als Blütenrepressor aufdecken. Darüber hinaus hat sie aufgezeigt, wie durch den gezielten gentechnischen Einsatz des FT-Gens eine enorme Steigerung der Pflanzenbiomasse bewirkt werden kann. Das nahezu ungebremst fortschreitende Wachstum könnte vor allem beim Einsatz in Nahrungspflanzen wie etwa Kartoffeln von großem Nutzen sein. Mit der Forschungsarbeit entstand eine Technologieplattform, die sich in der Patentierungsphase befindet und die von der Industrie bereits stark nachgefragt wird. Die im Rahmen ihrer Promotion erzielten Ergebnisse von Frau Dr. Grundmann wurden 2014 mit dem Hugo-Geiger-Preis gewürdigt. Das Bayerische Staatsministerium für Wirtschaft und Medien, Energie und Technologie zeichnet mit diesem Preis besonders herausragende Promotionsarbeiten aus. Kriterien sind die wissenschaftliche Qualität, wirtschaftliche Relevanz, Neuartigkeit und Interdisziplinarität.

HUGO GEIGER AWARD FOR YOUNG RESEARCHER LENA GRUNDMANN

Increasing the biomass of useful plants is an important research objective in biology, not least with regard to the earth's growing population. In her doctoral thesis, Dr. rer. nat. Lena Grundmann (Fraunhofer IME, University of Münster project group) studied the molecular basis of flower development in tobacco, and found that the FT (FLOWERING LOCUS T) gene, which promotes flowering in other plants, has a previously unknown function as a flowering repressor in tobacco. The expression of tobacco FT can therefore maintain plants in their vegetative growth phase and massively increase biomass production, which is particularly useful for increasing the yields of food crops such as potato. This research has been developed into a technology platform that is now drawing significant interest from industry and is the subject of a patent application. Dr. Grundmann's research was recognized in 2014 when she was presented with the Hugo Geiger Award. The Bavarian State Ministry of Economy and Media, Energy and Technology awards this prize for doctoral theses that are outstanding in terms of scientific quality, economic relevance, innovation and interdisciplinary research.

Figure 1: In her doctoral thesis, Lena Grundmann demonstrated how to massively increase biomass production in tobacco plants.



ERSTES „ALL IME SUMMER MEETING“

Das Fraunhofer IME hat weiter expandiert: Mit dem 2014 hinzugewonnenen ScreeningPort in Hamburg gibt es jetzt sechs Standorte in Deutschland mit rund 410 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern. Um sich bei dem schnellen Wachstum im Auge zu behalten und auch voneinander zu lernen, hat das Fraunhofer IME im Spätsommer 2014 zum ersten „All IME Summer Meeting“ nach Aachen eingeladen. Zunächst einmal standen fachliche Aspekte im Vordergrund: An welchen Themen und Projekten arbeiten die Kolleginnen und Kollegen an den anderen Standorten? Kann man sich mit Erfahrungen und Informationen gegenseitig voranbringen? Welches an anderen Standorten bestehende Know-how könnte die eigenen Arbeiten beflügeln? Und welche gemeinsamen Projekte könnte man anstoßen? Vor diesem Hintergrund präsentierten sich die einzelnen Standorte in diversen Vorträgen und Workshops sowie auf Poster- und Infoständen. Doch darüber hinaus und nicht zuletzt war das Treffen bei bestem Spätsommerwetter im September auch eine Gelegenheit, sich besser kennen zu lernen. Ob tagsüber beim konzentrierten Workshop oder abends im Festzelt. „Die Stimmung war super“, sagt Dr. Birgit Orthen vom Aachener Organisationsteam, „etwa 250 Kolleginnen und Kollegen waren da, alle sechs deutschen Standorte waren vertreten. Wir haben uns intensiv ausgetauscht – und hatten außerdem eine Menge Spaß.“ Nach diesem schönen Erfolg soll es nun, mit wechselnden ausrichtenden Standorten, regelmäßig ein „All IME“-Treffen geben.

FIRST “ALL IME SUMMER MEETING”

The Fraunhofer IME continued to expand in 2014 with the integration of the ScreeningPort group in Hamburg, bringing the total number of personnel in Germany to nearly 410 spread across six different locations. To prevent the different groups losing sight of each other during the rapid expansion of the institute, the first All IME Summer Meeting was held in Aachen so that the groups were able exchange information and learn from each other. The meeting focused on the projects underway at each different location and looked for opportunities to exchange experiences, knowhow and data to carry the entire institute forward, particularly with regard to inter-group collaborative projects. The meeting comprised presentations, workshops, posters and information stands hosted by each group, and provided an opportunity for the members of each group to get to know each other, while enjoying the fine summer weather. “The atmosphere was great,” said Dr. Birgit Orthen of the Aachen organization team. “About 250 IME people joined in, representing all six German locations. We talked extensively and also had a lot of fun together.” Following this successful first meeting, the event will be repeated regularly, hosted at a different Fraunhofer IME location each time.

Figure 1: First “All IME Summer Meeting” in September 2014: getting together in fantastic late summer weather.

Figure 2: Combining socializing and work at the Summer Meeting: IME employees set up presentations, workshops and poster sessions.



**NETZWERKE UND
KOOPERATIONEN
IN WISSENSCHAFT
UND INDUSTRIE**

**NETWORKS AND
COOPERATIONS
IN SCIENCE
AND INDUSTRY**



DIE FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT

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

Die Fraunhofer-Gesellschaft betreibt in Deutschland derzeit 66 Institute und selbstständige Forschungseinrichtungen. Rund 24 000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, überwiegend mit natur- oder ingenieurwissenschaftlicher Ausbildung, bearbeiten das jährliche Forschungsvolumen von über 2,0 Milliarden €. Davon fallen 1,7 Milliarden € auf den Leistungsbereich Vertragsforschung. Über 70 % dieses Leistungsbereichs erwirtschaftet die Fraunhofer-Gesellschaft mit Aufträgen aus der Industrie und mit öffentlich finanzierten Forschungsprojekten. Knapp 30 % werden von Bund und Ländern als Grundfinanzierung beigesteuert, damit die Institute Problemlösungen bearbeiten können, die erst in fünf oder zehn Jahren für Wirtschaft und Gesellschaft aktuell werden.

Internationale Niederlassungen sorgen für Kontakt zu den wichtigsten gegenwärtigen und zukünftigen Wissenschafts- und Wirtschaftsräumen weltweit.

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

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

Die Verbünde der Fraunhofer-Gesellschaft

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

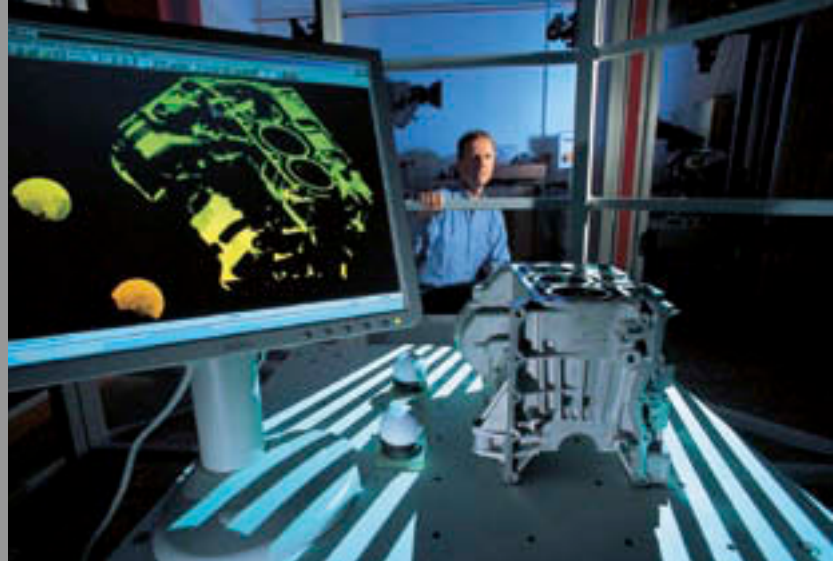
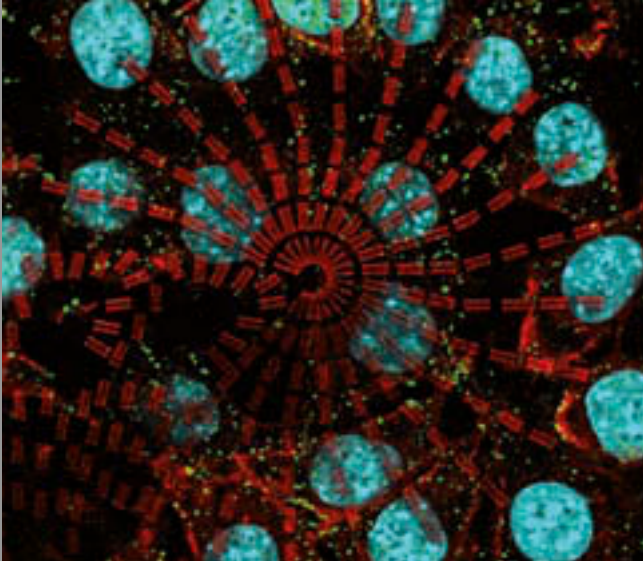
- Informations- und Kommunikationstechnologie
- Life Sciences
- Mikroelektronik
- Light and Surfaces
- Produktion
- Werkstoffe, Bauteile - MATERIALS
- Verteidigungs- und Sicherheitsforschung VVS

Fraunhofer-Allianzen

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

Mehr Informationen:

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



FRAUNHOFER

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

At present, the Fraunhofer-Gesellschaft maintains 66 institutes and independent research units. The majority of the more than 24,000 staff are qualified scientists and engineers, who work with an annual research budget of more than 2.0 billion euros. Of this sum, 1.7 billion euros is generated through contract research. More than 70 % of Fraunhofer's contract research revenue is derived from contracts with industry and publicly-financed research projects. Almost 30 % is contributed by the German federal and Länder governments in the form of base funding, enabling the institutes to develop solutions to problems that will not become acutely relevant to industry and society until five or ten years from now. Affiliated international research centers and representative offices provide contact with the regions of greatest importance to present and future scientific progress and economic development worldwide.

With its clearly defined mission of application-oriented research, and its focus on key technologies of relevance to the future, the Fraunhofer-Gesellschaft plays a prominent role in the German and European innovation process. Applied research has a knock-on effect that extends beyond the direct benefits perceived by the customer. Through their research and development work, the Fraunhofer Institutes help to reinforce the competitive strength of the economy in their local region, and throughout Germany and Europe. They do so by promoting innovation, strengthening industry's

technological base, improving the acceptance of new technologies, and helping to train the urgently needed future generation of scientists and engineers.

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

Fraunhofer Groups

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

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

Fraunhofer Alliances

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

For further details see:

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



FRAUNHOFER-VERBUND LIFE SCIENCES

Der Fraunhofer-Verbund Life Sciences ist ein kompetenter Ansprechpartner in allen Bereichen der Life Sciences. Für diesen Verbund stehen sechs Fraunhofer-Institute sowie die Fraunhofer-Einrichtung Marine Biotechnologie. Jede einzelne Einrichtung zeichnet sich durch ihre spezifischen Kernkompetenzen in den Lebenswissenschaften aus. Jedes der beteiligten Fraunhofer-Institute betreibt Forschungs- und Entwicklungsarbeit auf höchstem Niveau. Mitglieder des Verbunds sind die Fraunhofer-Institute für:

- Biomedizinische Technik IBMT
- Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB
- Molekularbiologie und Angewandte Oekologie IME
- Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM
- Verfahrenstechnik und Verpackung IVV
- Zelltherapie und Immunologie IZI
- sowie die Fraunhofer-Einrichtung Marine Biotechnologie

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

Geschäftsfelder des Verbunds Life Sciences

- **Medizinische Translationsforschung und Biomedizintechnik:** Herausforderung innovative Diagnostik und personalisierte Therapie
- **Regenerative Medizin:** Herausforderung qualifiziertes Biobanking und kontrollierte Selbstheilung
- **Gesunde Lebensmittel:** Herausforderung hohe Verbraucherakzeptanz und Krankheitsprävention
- **Das neue Potenzial für die Biotechnologie:** Herausforderung Lernen von der Natur für die industrielle Nutzung
- **Sicherheit bei Prozessen, Chemikalien und Pflanzenschutzmitteln:** Herausforderung Umwelt- und Verbraucherschutz

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

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

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

www.lifesciences.fraunhofer.de



THE FRAUNHOFER GROUP FOR LIFE SCIENCES

The Fraunhofer Group for Life Sciences (VLS) is a partner in all areas of the life sciences, and is represented by six Fraunhofer Institutes and the Fraunhofer Research Institution for Marine Biotechnology. Each stands out due to its own core competencies in the life sciences:

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

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

Business areas of the Group for Life Sciences

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

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

The Fraunhofer VLS motto "Research for human health and the environment" is strongly reflected in the single institutes. This unites the employees of each institute and is the basis of their commitment and motivation.

The Fraunhofer VLS is one of seven professional groups in the Fraunhofer-Gesellschaft, which is the largest applied research organization in Europe.

www.lifesciences.fraunhofer.de



FRAUNHOFER-ALLIANZ FOOD CHAIN MANAGEMENT

Die Unternehmen der Lebensmittelindustrie befinden sich in einem harten Wettbewerb. In Zeiten umfassender globaler Warenströme ist die Gewährleistung der Sicherheit von Lebensmitteln eine große Herausforderung. Das Food Chain Management bietet einen umfassenden Ansatz für die Sicherstellung der Lebensmittelqualität und der Rückverfolgbarkeit. Es betrachtet die Kette der Lebensmittelherstellung von der Urproduktion über die Verarbeitung und den Handel bis zum Verbraucher als einen ganzheitlichen Prozess.

Wesentliche Aspekte des Food Chain Managements sind:

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

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

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

Beispielprojekte der Fraunhofer-Allianz FCM

Lebensmittelanalytik

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

Lebensmitteltechnologie

- Sauerstoffzehrende Verpackungen
- Verfahren zur Desinfektion, Hygienisierung und Sterilisation

Logistik

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

Mikrosystemtechnik

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

Optische Analyseverfahren

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

Biochiptechnologie und Lab-on-Chip

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

Dienstleistungen

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

www.fcm.fraunhofer.de

Agricultural supply dealers

Production

Food manufacturing and processing

Logistics in food chain management

Grocers and gastronomy

Consumer

THE FRAUNHOFER FOOD CHAIN MANAGEMENT ALLIANCE

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

Important aspects of Food Chain Management include:

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

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

Examples of projects carried out by the Fraunhofer FCM Alliance

Food analysis

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

Food technology

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

Logistics

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

Microsystem technology

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

Optical analysis

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

Biochip technology and lab-on-chip

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

Consulting services

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

FCM Alliance Spokesman / Sprecher Allianz FCM

Dr. Mark Bücking, Fraunhofer IME

Tel: +49 2972 302-304

mark.buecking@ime.fraunhofer.de

www.fcm.fraunhofer.de

INTERNATIONALE AKTIVITÄTEN DES FRAUNHOFER IME

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

EU-Projekte

- CREAM: Mechanistic Effect Models for Ecological Risk Assessment of Chemicals. Marie Curie Initial Training Network, 7th Framework Programme. Contract No. PITN-GA-2009-238148. www.cream-itn.eu
- CVgenes-at-target: "Exploitation of genomic variants affecting coronary artery disease and stroke risk for therapeutic intervention", FP7-HEALTH-2013-INNOVATION-1 (2013-2014), Project No. 601456
- D-Box: Demining tool-BOX for humanitarian clearing of large scale areas from anti-personnel landmines and cluster munitions. Contract No. 284996 <https://d-boxproject.eu>
- DropTech: Hanging Drop based automated and parallelized cell technology platform for production and testing, FP7 Framework Programme (2014-2017), Contract No. FP7 601865
- EuRhythDia: Chronotherapeutic lifestyle intervention for diabetes and obesity to reset the circadian rhythm and improve cardiometabolic risk in European working population, FP7 Framework Programme (2011-2016), Contract No. FP7 278397
- Innovative Medicine Initiative(IMI) – EBISC: European Bank for induced pluripotent Stem Cells (2014-2016), GA: 115582-2
- Innovative Medicine Initiative(IMI) – K4DD: Kinetics for Drug Discovery, IMI (2013-2016), GA: 115366
- Innovative Medicine Initiative(IMI) – Translocation ND4BB: Molecular basis of the bacterial cell wall permeability, IMI (2013-2017), GA: 115525
- Integrate: Interdisciplinary Training Network for Validation of Gram-Negative Antibacterial Targets, MSCA-ITN-2014-ETN: Marie Skłodowska-Curie Innovative Training Networks (ITN-ETN), Grant Agreement No. 642620
- MARINA: Managing Risks of Nanoparticles. Contract No. NMP-2010-1.3-1-263215. www.marina-fp7.eu/
- Marine Fungi: "Natural Products from MARINE FUNGI for the treatment of cancer" FP7 Framework Programme (2011-2014), Contract No. FP7 265926
- Nanomaterialien ISPRa: Scientific and technical support on nanomaterials: Nanomaterials processing to subsamples, quality control as well as storage, selection and distribution of subsamples. Contract No. CCR.IHCP.C437162.X0 und CCR.IHCP.C437607.X0
- Nano-Sun: Sustainable Nanotechnologies. Grant Agreement No. 604305 www.env.dtu.dk/english/Research/EC/Project-SUN
- NMTryp: New Medicines for Trypanosomatidic Infections, FP7-HEALTH-2013-INNOVATION-1 (2014-2016), Project No. 603240
- PDE4NPD: Parasite-specific cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitors to target Neglected Parasitic Diseases, FP7 Framework Programme (2014-2018), Project No. 602666
- Translocation: Molecular Basis of Antibiotic Translocation, Marie Curie Networks for Initial Training (ITN), Multipartners ITN, FP7-People-2013-ITN, Grant Agreement No. 607694

ZUSAMMENARBEIT MIT DER INDUSTRIE

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



INTERNATIONAL ACTIVITIES OF THE IME

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

EU Projects

- CREAM: Mechanistic Effect Models for Ecological Risk Assessment of Chemicals. Marie Curie Initial Training Network, 7th Framework Programme. Contract No. PITN-GA-2009-238148. www.cream-itn.eu
- CVgenes-at-target: "Exploitation of genomic variants affecting coronary artery disease and stroke risk for therapeutic intervention", FP7-HEALTH-2013-INNOVATION-1 (2013-2014), Project No. 601456
- D-Box: Demining tool-BOX for humanitarian clearing of large scale areas from anti-personnel landmines and cluster munitions. Contract No. 284996 <https://d-boxproject.eu>
- DropTech: Hanging drop based automated and parallelized cell technology platform for production and testing, FP7 Framework Programme (2014-2017), Contract No. FP7 601865
- EuRhythDia: Chronotherapeutic lifestyle intervention for diabetes and obesity to reset the circadian rhythm and improve cardiometabolic risk in European working population, FP7 Framework Programme (2011-2016), Contract No. FP7 278397
- Innovative Medicine Initiative (IMI) – EBiSC: European Bank for induced pluripotent Stem Cells (2014-2016), GA: 115582-2
- Innovative Medicine Initiative (IMI) – K4DD: Kinetics for Drug Discovery, IMI (2013-2016), GA: 115366
- Innovative Medicine Initiative (IMI) – Translocation ND4BB: Molecular basis of the bacterial cell wall permeability, IMI (2013-2017), GA: 115525
- Integrate: Interdisciplinary Training Network for Validation of Gram-Negative Antibacterial Targets, MSCA-ITN-2014-ETN: Marie Skłodowska-Curie Innovative Training Networks (ITN-ETN), Grant Agreement No. 642620
- MARINA: Managing Risks of Nanoparticles. Contract No. NMP-2010-1.3-1-263215. www.marina-fp7.eu/
- Marine Fungi: "Natural Products from MARINE FUNGI for the treatment of cancer" FP7 Framework Programme (2011-2014), Contract No. FP7 265926
- Nanomaterials ISPPRA: Scientific and technical support on nanomaterials: Nanomaterials processing to subsamples, quality control as well as storage, selection and distribution of subsamples. Contract No. CCR.IHCP.C437162.X0 und CCR.IHCP.C437607.X0
- Nano-Sun: Sustainable Nanotechnologies. Grant Agreement No. 604305 www.env.dtu.dk/english/Research/EC/Project-SUN
- NMTryp: New medicines for trypanosomatidic infections, FP7-HEALTH-2013-INNOVATION-1 (2014-2016), Project No. 603240
- PDE4NPD: Parasite-specific cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitors to target neglected parasitic diseases, FP7 Framework Programme (2014-2018), Project No. 602666
- Translocation: Molecular basis of antibiotic translocation, Marie Curie Networks for Initial Training (ITN), Multipartners ITN, FP7-People-2013-ITN, Grant Agreement No. 607694

COOPERATION WITH THE INDUSTRY

In 2014, the Fraunhofer IME co-operated with around 100 national and international industrial clients and several international industrial associations for whom confidential projects were carried out.

KOOPERATION MIT DER RWTH AACHEN UNIVERSITY

Mit der RWTH Aachen University besteht eine enge Verflechtung personeller Art sowie hinsichtlich der Arbeitsfelder und der Zukunftsentwicklung. Prof. Dr. Rainer Fischer leitet das RWTH-Institut für Molekulare Biotechnologie (Bio VII). Diplom-, Master- und Doktorarbeiten der RWTH werden ebenfalls am IME durchgeführt. Mitarbeiter des Institutsteils Angewandte Oekologie halten Vorlesungen in angewandter Ökologie und führen mit gaiac, dem Forschungsinstitut für Ökosystemanalyse und -bewertung e.V. (Aninstitut der RWTH Aachen University) Mesokosmosstudien und andere ökotoxikologische Tests zur Zulassung von Pflanzenschutzmitteln durch.

LEHR- UND HOCHSCHULTÄTIGKEIT AUSSERHALB DER RWTH AACHEN UNIVERSITY

- **Dr. Nicole Raven, Dr. Andreas Schiermeyer, Holger Spiegel** und **Prof. Dr. Stefan Schillberg** halten an der Fachhochschule Aachen eine Vorlesung zur Pflanzenbiotechnologie. Prof. Schillberg ist Honorarprofessor an der Justus-Liebig-Universität Gießen.
 - **Prof. Dr. Christoph Schäfers** hat eine außerplanmäßige Professur in Öko(system)toxikologie an der WWU Münster inne.
 - **Prof. Dr. Christian Schlechtriem** ist Honorarprofessor für Ökotoxikologie an der Universität Siegen.
 - **Prof. Dr. Andreas Vilcinskis** ist Professor für Angewandte Entomologie an der Justus-Liebig-Universität Gießen.
 - **Dr. Björn Windshügel** hält Vorlesungen an der Jacobs University, Bremen.
- **Dr. Mark Bücking** und **Dr. Matthias Kotthoff** halten Vorlesungen im Studiengang Lebensmittelchemie an der Bergischen Universität Wuppertal.
 - **Prof. Dr. Carsten Claussen** ist Honorarprofessor für Wirtschaftsinformatik am Heinz-Nixdorf Institut der Universität Paderborn.
Prof. Dr. Carsten Claussen hält im Rahmen der akademischen Anbindung des IME-ScreeningPort an die medizinische Fakultät der Universität Hamburg (UKE) Vorlesungen im Masterstudiengang Molekulare Medizin.
 - **Prof. Dr. Gerd Geisslinger** leitet das Institut für klinische Pharmakologie der Universitätsklinik Frankfurt.
 - **Dr. Ole Pless** hält im Rahmen der akademischen Anbindung des IME-ScreeningPort an die medizinische Fakultät der Universität Hamburg (UKE) Seminare und Praktika in der medizinischen Fakultät.
 - **Prof. Dr. Dirk Prüfer** hat eine Professur für pflanzliche Biotechnologie an der WWU Münster inne.

COOPERATION WITH RWTH AACHEN UNIVERSITY

Fraunhofer IME has close ties with RWTH Aachen University in terms of personnel and basic research areas. Prof. Dr. Rainer Fischer is Chair and Director of the Institute for Molecular Biotechnology (IMB). The Fraunhofer IME offers Diploma, Bachelors, Masters and PhD courses in association with the RWTH Aachen University. The Fraunhofer IME Applied Ecology Division also gives lectures in applied ecology and collaborates with the RWTH research institute for ecosystem analysis and assessment (gaiac), performing mesocosm and other ecotoxicological studies for industrial clients.

ADDITIONAL LECTURING ASSIGNMENTS

- **Dr. Nicole Raven, Dr. Andreas Schiermeyer, Holger Spiegel** and **Prof. Dr. Stefan Schillberg** provide lectures on Plant Biotechnology at the Fachhochschule, Aachen; Prof. Schillberg also is Honorary Professor at the Justus-Liebig University of Giessen.
 - **Prof. Dr. Christoph Schäfers** holds a professorship for eco(system)toxicology at the WWU Münster.
 - **Prof. Dr. Christian Schlechtriem** is Honorary Professor for Ecotoxicology at the University of Siegen.
 - **Prof. Dr. Andreas Vilcinskas** is Professor for Applied Entomology at the Justus-Liebig University of Giessen.
 - **Dr. Björn Windshügel** holds lectures at the Jacobs University, Bremen.
- **Dr. Mark Bücking** and **Dr. Matthias Kotthoff** hold lectures in the degree program food chemistry at the Bergische Universität Wuppertal.
 - **Prof. Dr. Carsten Claussen** is honorary professor for information systems at the Heinz-Nixdorf Institute of the University Paderborn.
Prof. Dr. Carsten Claussen holds lectures as part of the academic linking of the IME-ScreeningPort to the Faculty of Medicine of the University Hamburg (UKE) for the master program molecular medicine.
 - **Prof. Dr. Gerd Geisslinger** is director of the Institute for Clinical Pharmacology of the university medical center Frankfurt.
 - **Dr. Ole Pless** holds lectures, seminars and work placements as part of the academic linking of the IME-ScreeningPort to the Faculty of Medicine of the University Hamburg (UKE).
 - **Prof. Dr. Dirk Prüfer** is Professor of Plant Biotechnology at the University of Münster.

FRAUNHOFER-FORSCHUNG IN ZUKUNFTSFELDERN

2014 führte das IME folgende Fraunhofer-geförderte Projekte zur Erweiterung der Grundlagen des FuE-Angebotes durch:

- Alternative zu Quantum Dots: Modifizierte lumineszierende Calciumphosphat-Nanopartikel für biomedizinische Anwendungen
- BioParticles: Herstellung und Charakterisierung von biochemisch funktionalisierten Nanopartikeln
- BioSol: Nutzung der Biodiversität der Solanaceae; Kooperation Max Planck und Fraunhofer
- Food Chain Management
- LionTooth: Neue Inulin- und Kautschukqualitäten aus *Taraxacum kogsaghyz*
- LOEWE-Schwerpunkt (Landes-Offensive zur Entwicklung Wissenschaftlich-ökonomischer Exzellenz) „Insekten-biotechnologie“
- LOEWE-Schwerpunkt „Anwendungsorientierte Arzneimittelforschung“
- Namadi: Hocheffiziente Nanopartikel-basierte Malaria-Diagnostik
- PolyTempSenso: Kunststofffolien mit immanenten temperaturgesteuerten Sensoreigenschaften
- Profil Chile: Erneuerbare Bioressourcen, Smarte Polymere, Aquakultur – Vakzine, Aquakultur – Biomarker
- Skin Heal: Entwicklung und Evaluierung neuer Therapieformen für chronische Hauterkrankungen
- Vintage Class Nachwuchsgruppe: Designer Biomass
- Zellfreie Biosynthese: Basismodul für die zellfreie Bioproduktion „Die Industriezelle“

PARTICIPATION IN FRAUNHOFER RESEARCH PROJECTS IN FUTURE TECHNOLOGIES

- Alternative to Quantum Dots: Modified luminescent calcium phosphate nanoparticles for biomedical applications
- BioParticles: Production and characterization of biochemically-functionalized nanoparticles
- BioSol: Utilization of the biodiversity of Solanaceae; cooperation between Max Planck and Fraunhofer
- Cell-free biosynthesis: Basic module for cell free bioproduction “the industrial cell”
- Food Chain Management
- LionTooth: New qualities of inulin and natural rubber from *Taraxacum kogsaghyz*
- LOEWE Program Insect Biotechnology
- LOEWE Program Application-oriented pharmaceutical research
- Namadi: High-efficient nanoparticle-based malaria diagnostic
- PolyTempSenso: Plastic foils with immanent temperature- controlled sensor properties
- Profile Chile: Renewable bioresources, smart polymers, aquaculture – vaccines and biomarkers
- Skin Heal: Development and evaluation of new therapies for chronic skin diseases
- Vintage Class: Designer biomass research group for high growth potential within Fraunhofer

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

Zeitschriften / Scientific Journals

Current Research in Drug Discovery;

Editorial board: Dr. Sheraz Gul

Drug Target Review;

Editor in chief: Dr. Sheraz Gul

Environmental Science and Pollution Research, Springer;

Co-editor of the series Chemical and Biological
Environmental Monitoring: Dr. Heinz Rüdell

Environmental Sciences Europe, Springer;

Herausbergremium: Dr. Kerstin Hund-Rinke

European Pharmaceutical Review,

Editorial board: Dr. Sheraz Gul

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

Associate Editor: Prof. Dr. Dirk Prüfer

Handbuch der Bodenuntersuchung, Wiley-VCH;

Beirat: Dr. Dieter Hennecke

Inflammation Research, Springer;

Managing Editor: Prof. Dr. Michael J. Parnham

Journal of Applied Ichthyology, Wiley-Blackwell;

Editorial Board: Prof. Dr. Christian Schlechtriem

Journal of Pharmaceutics;

Editorial board: Dr. Sheraz Gul

Journal of Soils and Sediments, Springer;

Editorial Board: Dr. Kerstin Hund-Rinke

Plant Cell Reports, Springer;

Editorial Board: Prof. Dr. Stefan Schillberg

Transgenic Research, Kluwer Academic Publishers;

Associate Editor: Prof. Dr. Stefan Schillberg

Gremientätigkeit / Committees

**Anti-Doping-Beauftragter des Landessportbundes
Hessen;**

Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger

Assay Depot;

Business advisory board member: Dr. Sheraz Gul

Ausschuss für Innovation, Handelskammer Hamburg;

Mitglied: Prof. Dr. Carsten Claussen

**Auswahlkommission der Studienstiftung des
Deutschen Volkes;**

Mitglied: Prof. Dr. Christian Schlechtriem

BioÖkonomieRat, AG Biotechnologie;

Mitglied: Prof. Dr. Rainer Fischer

BMELV, Wissenschaftlicher Beirat für Düngungsfragen;

Stellvertretende Vorsitzende: Dr. Kerstin Hund-Rinke

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR):

**Kommission für Kontaminanten und andere gesund-
heitlich unerwünschte Stoffe in der Lebensmittelkette;**

Mitglied: Dr. Mark Bücking

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

Mitglied: Dr. Michael Klein

BVL, Expertengruppe zur Erstellung einer Richtlinie für Fischfütterungsstudien;

Mitglied: Prof. Dr. Christian Schlechtriem

BVL, Sachverständigenausschuss für die Zulassung von Pflanzenschutzmitteln;

Mitglied: Prof. Dr. Christoph Schäfers

DAkS, Fachbegutachter bei der Deutschen Akkreditierungsstelle;

Dr. Kerstin Hund-Rinke, Dr. Josef Müller

Deutsche Gesellschaft für industrielle Zelltechnik;

Board: Dr. Mira Graettinger

DFG, Steering Group Systembiologie;

Mitglied: Prof. Dr. Rainer Fischer

DFG, Fachkollegium, Medizin;

Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger

DFG, Senatskommission für klinische Forschung;

Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger

DFG, Allianz-AG „Infrastrukturen in der terrestrischen Forschung“;

Mitglied: Prof. Dr. Christoph Schäfers

DIBT, Ad-hoc Ausschuss „Holzschutzmittel – Beurteilung des Gesundheits- und Umweltschutzes“ des Deutschen Instituts für Bautechnik;

Mitglied: Dr. Andrea Wenzel

DIBT, Projektgruppe „Modellierung“ des Deutschen Instituts für Bautechnik;

Mitglied: Dr. Michael Klein

DIN NA 062 Normenausschuss Materialprüfung,

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

DIN NA 119 Normenausschuss Wasserwesen (NAW),

- NA 119-01-01-05 UA Eluierungsverfahren;
- Mitglied: Dr. Dieter Hennecke
- NA 119-01-02-02-01 AK Bioverfügbarkeit;
- Mitglied: Dr. Kerstin Derz
- NA 119-01-02-02-53 AK Sprengstofftypische Verbindungen;
- Mitglied: Dr. Dieter Hennecke
- NA 119-01-02-04 UA Biologische Verfahren;
- Mitglied: Dr. Kerstin Hund-Rinke
- NA 119-01-02 AA Abfall- und Bodenuntersuchung, UA 1 Probenahme;
- Mitglied: Karlheinz Weinfurtnner
- NA 119-01-02-06 UA Bodenschutz, Entsorgung, Altlastensanierung, UA 2 Entsorgung;
- Mitglied: Karlheinz Weinfurtnner

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

Mitglied: Karlheinz Weinfurtnner

Düngemittelbeirat;

Stellvertretende Vorsitzende: Dr. Kerstin Hund-Rinke

EFSA, Scientific Panel on Plant Protection Products and their Residues;

Member: Dr. Michael Klein

- Working Group for developing an EFSA Guidance Document for evaluating lab and field dissipation studies; Member: Dr. Michael Klein
- Working Group on non-target terrestrial plants; Member: Dr. Michael Klein
- Working Group on the new guidance document about persistence in soil; Member: Dr. Michael Klein
- Working Group on the opinion on sediment effect assessment; Chair: Dr. Michael Klein

EU-OPENSREEN – The European Research Infrastructure for Chemical Biology;

Coordinator: Dr. Philip Gribbon

FBU, Fachbeirat Bodenuntersuchungen;

Mitglied: Dr. Dieter Hennecke

Fachbeirat Bodenwissenschaften der Fachhochschule Osnabrück, FB Agrarwissenschaften;

Mitglied: Dr. Kerstin Hund-Rinke

FET, Directorate General for Communications Networks, Content and Technology "Future & Emerging Technologies", Advisory Group, European Commission;

Mitglied: Prof. Dr. Rainer Fischer

FOCUS (Forum for international coordination of pesticide fate models and their use), Work group „Version Control“;

Member: Dr. Michael Klein

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

Mitglied: Dr. Kerstin Hund-Rinke

FPI e.V., Food-Processing Initiative;

Vorstandsvorsitzender: Dr. Mark Bücking

GDCh, Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie;

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

GDK (Gemeinschaft Deutscher Kryobanken);

Kassenprüfer: Dr. Heinz Rüdell

Hochschulforum der Hamburger Wirtschaft;

Mitglied: Prof. Dr. Carsten Claussen

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

Member: Dr. Martina Fenske

International Association of Inflammation Societies (IAIS);

Ex-officio Member: Prof. Dr. Michael J. Parnham

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

Member: Karlheinz Weinfurter

ISO/TC 190 SC3, WG11 Explosive compounds;

Member: Dr. Dieter Hennecke

ISO/TC 190 SC7, WG6 Leaching tests;

Member: Dr. Dieter Hennecke

ISO/TC 190 SC7, WG8 Bioavailability;

Member: Dr. Dieter Hennecke

ISPE, Community of Practice: Process analytical technologies, Active Pharmaceutical Ingredients;

Member: Dr. Jürgen Drossard

IUPAC, Division of Chemistry and the Environment (DCE);

Titular Member: Dr. Heinz Rüdell

IUPAC Subcommittee on Chemical and Biophysical Processes in the Environment;

Secretary: Dr. Heinz Rüdell

KGITTC, Korean-German Industrial Technology;

Cooperation Committee; Member: Prof. Dr. Rainer Fischer

Kommission Bodenschutz beim Umweltbundesamt;

Mitglied: Dr. Kerstin Hund-Rinke

Kommission zur Bewertung wassergefährdender Stoffe (KBwS) des BMU;

Mitglied: Prof. Dr. Christoph Schäfers

Lebensmittelwirtschaft;

Wissenschaftlicher Beirat: Dr. Mark Bücking

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

- Work group on Prioritization of Emerging Substances; Member: Dr. Heinz Rüdell
- Work group on Engineered Nanoparticles in the Environment; Member: Dr. Thorsten Klawonn

OECD Expert Group on Fish Bioaccumulation;

Invited participant: Prof. Dr. Christian Schlechtriem

OECD Fish Drafting Group;

Members: Prof. Dr. Christoph Schäfers, Matthias Teigeler

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

Member: Dr. Kerstin Hund-Rinke

Pharmakure (Manchester, U.K.);

Scientific advisory board member: Dr. Sheraz Gul

SETAC Europe Advisory Group on Mechanistic Effect Models for Ecological Risk Assessment of Chemicals (MEMoRisk);

Co-chair: Dr. Udo Hommen

SETAC Global Advisory Group on Bioaccumulation Science;

Members: Prof. Dr. Christoph Schäfers, Prof. Dr. Christian Schlechtriem

SETAC Global Advisory Group on Plants;

Steering Committee: Dr. Udo Hommen

SETAC Global Advisory Group on Animal Alternatives in Environmental Science;

Member: Dr. Martina Fenske; Prof. Dr. Christian Schlechtriem

Single Technologies (Stockholm, Sweden);

Scientific advisor: Dr. Sheraz Gul

Standardisierungsgremium Big Data VDI/VDE;

Founding member: Dr. Manfred Kohler

Stiftung für Unternehmensrecht an der Heinrich Heine Universität Düsseldorf;

Kuratoriumsmitglied: Prof. Dr. Carsten Claussen

Stiftungsrat der Dr. Robert Pflieger Stiftung;

Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger

Stiftungsrat der Freundlich-Stiftung;

Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger

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

Mitglied: Prof. Dr. Christoph Schäfers

VDI-Gremium 6305 „Technische GMP“;

Mitglied: Dr. Stephan Hellwig

VDI/VDE „Datenmanagement im Bereich Life Sciences“;

Vice chairman: Dr. Manfred Kohler



F 1

Wissenschaftlicher Beirat des Life Science-Center der Universität Hohenheim;

Mitglied: Prof. Dr. Rainer Fischer

Wissenschaftsrat; Anhörung des Ausschusses Medizin zur Situationsaufnahme öffentlich geförderter GMP-Kapazität in Deutschland;

Sachverständiger: Dr. Stephan Hellwig

**AUSRICHTUNG VON VERANSTALTUNGEN / MESSEBETEILIGUNG
ORGANIZATION OF SCIENTIFIC MEETINGS AND COURSES / PARTICIPATION IN FAIRS**

Bioaccumulation Workshop: State of the art, challenges and regulatory implications

Bauhaus Dessau, 26.–27.06.2014, in Kooperation mit dem Umweltbundesamt

Current Findings in Plant Pathology

Konferenz, Fraunhofer IME in Aachen, 04.–05.06.2014

ESP Workshop: Biochemical Assays for Screening

in partnership with SELECTBIO and European Drug Target Review, European ScreeningPort, Hamburg, 09.–11.07.2014

ESP Workshop: Cell based assays for screening

in collaboration with European Pharmaceutical Review and partnered by PerkinElmer, BMG Labtech, ThermoFisher, Hamburg, 20.–22.05.2014

Lehrveranstaltung „Grundlagen der Ökotoxikologie“ im Rahmen der Ausbildung zum Fachtoxikologen der DGPT

(Deutsche Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie), Fraunhofer IME Schmallenberg, 02.–05.06.2014

Tag der offenen Tür im Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit (BMUB)

Demonstrationen zur Umweltprobenbank des Bundes am Stand des Umweltbundesamtes, Berlin, 30.–31.08.2014

Third biochemical assays for screening workshop

in collaboration with SELECTBIO and European Drug Target Review and partnered by PerkinElmer and Thermo Scientific, Hamburg 09.–11.07.2014

Third cell based assays for screening workshop

in collaboration with European Pharmaceutical Review and partnered by PerkinElmer, Tecan and Biolog and Thermo Scientific, Hamburg, 09.–11.12.2014

Figure 1: Fraunhofer IME demonstrations relating to the German Environmental Specimen Bank.

VERÖFFENTLICHUNGEN UND PRÄSENTATIONEN

VERÖFFENTLICHUNGEN / PUBLICATIONS

MOLEKULARBIOLOGIE / MOLECULAR BIOLOGY

A - C

Achenbach, J., Klingler, F. M., Blöcher, R., Moser, D., Häfner, A. K., Rödl, C. B., Kretschmer, S., Krüger, B., Löhr, F., Stark, H., Hofmann, B., Steinhilber, D., Proschak, E.:

Exploring the chemical space of multitarget ligands using aligned self-organizing maps. ACS Med. Chem. Lett. 4 (2013) No. 12: 1169–1172 (DOI: 10.1021/ml4002562)

Awwad, K., Steinbrink, S. D., Frömel, T., Lill, N., Isaak, J., Häfner, A.-K., Roos, J., Hofmann, B., Heide, H., Geisslinger, G., Steinhilber, D., Freeman, B. A., Maier, T. J., Fleming, I.:

Electrophilic fatty acid species inhibit 5-lipoxygenase and attenuate sepsis-induced pulmonary inflammation. Antioxid Redox Signal 20 (2014) No. 13: 2667–2680 (DOI: 10.1089/ars.2013.5473)

Baumann, L., Knörr, S., Keiter, S., Nagel, T., Rehberger, K., Volz, S., Oberrauch, S., Schiller, V., Fenske, M., Holbech, H., Segner, H., Braunbeck, T.:

Persistence of endocrine disruption in zebrafish (*Danio rerio*) after discontinued exposure to the androgen 17 β -trenbolone. Env. Toxicol. Chem. 33 (2014) No. 11: 2488–2496 (DOI: 10.1002/etc.2698)

Baumann, L., Knörr, S., Keiter, S., Rehberger, K., Volz, S., Schiller, V., Fenske, M., Holbech, H., Segner, H., Braunbeck, T.:

Reversibility of endocrine disruption in zebrafish (*Danio rerio*) after discontinued exposure to the estrogen 17 α -ethinylestradiol. Toxicol. Appl. Pharmacol. 278 (2014) No. 3: 230–237 (DOI: 10.1016/j.taap.2014.04.025)

Beckert, A., Wiesner, J., Baumann, A., Poppel, A. K., Vogel, H., Vilcinskas, A.:

Two c-type lysozymes boost the innate immune system of the invasive ladybird *Harmonia axyridis*. Dev. Comp. Immunol. 49 (2014) No. 2: 303–312 (DOI: 10.1016/j.dci.2014.11.020)

Behrens, F., Cañete, J. D., Olivieri, I., van Kuijk, A. W., McHugh, N., Combe, B.:

Tumour necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PsA: a systematic review of the literature. Rheumatology (Oxford). 2014 Oct 27

Behrens, F., Tak, P. P., Østergaard, M., Stoilov, R., Wiland, P., Huizinga, T. W., Berenfus, V. Y., Vladeva, S., Rech, J., Rubbert-Roth, A., Korkosz, M.,

Rekalov, D., Zupanets, I. A., Ejbjerg, B. J., Geiseler, J., Fresenius, J., Korolkiewicz, R. P., Schottelius, A. J., Burkhardt, H.:

MOR103, a human monoclonal antibody to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, in the treatment of patients with moderate rheumatoid arthritis: results of a phase Ib/IIa randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial.

Ann. Rheum. Dis. (2014) (DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204816)

Beiss, V., Spiegel, H., Boes, A., Kapelski, S., Scheuermayer, M., Edgue, G., Sack, M., Fendel, R., Reimann, R., Schillberg, S., Pradel, G., Fischer, R.:

Heat precipitation allows the efficient purification of a functional plant derived malaria transmission blocking vaccine candidate fusion protein. Biotechnol. Bioeng. Epub 2015 Mar. 13 (DOI: 10.1002/bit.25548)

Berges, N., Hehmann-Titt, G., Hristodorov, D., Melmer, G., Thepen, T., Barth, S.:

Human cytolytic fusion proteins: modified versions of human Granzyme B and Angiogenin have the potential to replace bacterial toxins in targeted therapies against CD64⁺ diseases. Antibodies 3 (2014) No. 1: 92–115

Bers, K., Eersels, K., van Grinsven, B., Daemen, M., Bogie, J. F., Hendriks, J. J., Bouwmans, E. E., Püttmann, C., Stein, C., Barth, S., Bos, G. M., Germeraad, W. T., De Ceuninck, W., Wagner, P.:

Heat-transfer resistance measurement method (HTM)-based cell detection at trace levels using a progressive enrichment approach with highly selective cell binding surface imprints. Langmuir 30 (2014) No. 12: 3631–3639

Bhandari, D. R., Schott, M., Rompp, A., Vilcinskas, A., Spengler, B.:

Metabolite localization by atmospheric pressure high-resolution scanning microprobe matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry imaging in whole-body sections and individual organs of the rove beetle *Paederus riparius*. Anal. Bioanal. Chem. (2014) Nov. 26 (DOI: 10.1007/s00216-014-8327-1)

Bialon, M., Schellenberg, L., Herzog, N., Kraus, S., Jörißen, H., Fischer, R., Stein, C., Nährung, J., Barth, S.*, Püttmann C.*:

Cloning murine antibody V-genes with non-degenerate primers and conversion to a recombinant antibody format. Monoclon. Antibod. Immunodiagn. Immunotherapy 33 (2014) No. 6: 369–377

Blohm, L., Püttmann, C., Holz, S., Piechotta, G., Albers, J., Dammers, C., Kleines, M., Krüttgen, A., Melmer, G., Nährung, J.:

Rapid detection of human anti-HCV immunoglobulins on electrical biochips. Antibody Technol. J. 4 (2014): 23–32

PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS

Blume, T., Fitting, J., Stein, C., Helfrich, W., Fey, G., Barth, S.:

Optimization of highly specific SNAP-tag labeled antibody fragments and cytolytic fusion proteins for diagnosis and targeted therapy of hematopoietic malignancies. *Oncol. Research Treatm.* 37 (2014) Supplement 1: 85

Boes, A., Spiegel, H., Edguez, G., Kapelski, S., Scheuermayer, M., Fendel, R., Remarque, E., Altmann, F., Maresch, D., Reimann, A., Pradel, G., Schillberg, S., Fischer, R.:

Detailed functional characterization of glycosylated and nonglycosylated variants of malaria vaccine candidate PfAMA1 produced in *Nicotiana benthamiana* and analysis of growth inhibitory responses in rabbits. *Plant Biotechnol. J.* 13 (2014) No. 2: 222–234
(DOI: 10.1111/pbi.12255)

Bortesi, L., Fischer, R.:

The CRISPR/Cas9 system for plant genome editing and beyond. *Biotech. Adv.* (2014) Epub ahead of print
(DOI: 10.1016/j.biotechadv.2014.12.006)

Bozdog, G. O., Kaya, A., Koc, A., Noll, G. A., Prüfer, D., Karakaya, H. C.:

Characterization of a cDNA from *Beta maritima* that confers nickel tolerance in yeast. *Gene.* 538 (2014) No. 2: 251–257
(DOI: 10.1016/j.gene.2014.01.052)

Brändl, B., Schneider, S. A., Loring, J. F., Hardy, J., Gribbon P., Müller, F. J.:

Stem cell reprogramming: Basic implications and future perspective for movement disorders. *Mov. Disord.* 2014 Dec. 27
(DOI: 10.1002/mds.26113)

Brehm, H., Niesen, J., Mladenov, R., Stein, C., Pardo, A., Fey, G., Helfrich, W., Fischer, R., Gattenlöhner, S., Tur, M. K., Barth, S.:

A CSPG4-specific immunotoxin kills rhabdomyosarcoma cells and binds to primary tumor tissue. *Cancer Lett.* 352 (2014) No. 2: 228–235
(DOI: 10.1016/j.canlet.2014.07.006)

Brenneis, C., Kistner, K., Puopolo, M., Jo, S., Roberson, D. P., Sisignano, M., Segal, D., Cobos, E. J., Wainger, B. J., Labocha, S., Ferreirós, N., von Hehn, C., Tran, J., Geisslinger, G., Reeh, P. W., Bean, B. P., Woolf, C. J.:

Bupivacaine-induced cellular entry of QX-314 and its contribution to differential nerve block. *Br. J. Pharmacol.* 171 (2014) No. 2: 438–451
(DOI: 10.1111/bph.12466)

Buchenauer, A., Bialon, M., Segun, D., Püttmann, C., Stein, C., Barth, S., Schnakenberg, U.:

Plasmonic flow-through biosensor using a polymeric substrate. *J. Micromech. Microeng.* 24 (2014) No. 3: 034001
(DOI: 10.1088/0960-1317/24/3/034001)

Buntru, M., Vogel, S., Spiegel, H., Schillberg, S.:

Tobacco BY-2 cell-free lysate: an alternative and highly-productive plant-based *in vitro* translation system. *BMC Biotechnol.* 14 (2014): 37
(DOI: 10.1186/1472-6750-14-37)

Buntru, M., Vogel, S., Stoff, K., Spiegel, H., Schillberg, S.:

A versatile coupled cell-free transcription-translation system based on tobacco BY-2 cell lysate. *Biotechnol. Bioeng.* (2014) Nov. 25
(DOI: 10.1002/bit.25502)

Burnet, M., Guse, J.-H., Gutke, H.-J., Guillot, L., Laufer, S., Hahn, U., Seed, M. P., Vallejo, E., Eggers, M., McKenzie, D., Albrecht, W., Parnham, M. J.:

Anti-Inflammatory Macrolides to Manage Chronic Neutrophilic Inflammation. In: Levin, J. (Ed.): *Macrocycles in Drug Discovery.* The Royal Society of Chemistry (2015) 206–234
(DOI: 10.1039/9781782623113-00206)

Buyel, J., Fischer, R.:

Flocculation increases the efficacy of depth filtration during the downstream processing of recombinant pharmaceutical proteins produced in tobacco. *Plant Biotechnol. J.* 12 (2014) No. 2: 240–252
(DOI: 10.1111/pbi.12132)

Buyel, J., Buyel, J. J., Haase, C., Fischer, R.:

The impact of *Pseudomonas syringae* type III effectors on transient protein expression in tobacco. *Plant Biol.* (Epub 2014 Sep. 19)
(DOI: 10.1111/plb.12264)

Buyel, J., Fischer, R.:

Generic chromatography-based purification strategies can accelerate the development of downstream processes for biopharmaceutical proteins produced in plants. *Biotechnol. J.* 9 (2014) No. 4: 566–577
(DOI: 10.1002/biot.201300548)

Buyel, J., Fischer, R.:

Scale-down models to optimize a filter train for the downstream purification of recombinant pharmaceutical proteins produced in tobacco leaves. *Biotechnol. J.* 9 (2014) No. 3: 415–425
(DOI: 10.1002/biot.201300369)

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

Downstream processing of biopharmaceutical proteins produced in plants: The pros and cons of flocculants. *Bioengineered* 5 (2014), No.2: 138–142
(DOI: 10.4161/bioe.28061)

Buyel, J., Gruchow, H. M., Boes, A., Fischer, R.:

Rational design of a host cell protein heat precipitation step simplifies the subsequent purification of recombinant pharmaceutical proteins from tobacco. *Biochem. Engin. J.* 88 (2014): 162–170 (DOI: 10.1016/j.bej.2014.04.015)

Buyel, J. F., Reiman, A., Drossard, J., Fischer, R.:

Molecular Farming: Innovative Produktion pharmazeutischer Proteine in Pflanzen. *BIOspektrum* 20 (2014) No. 4: 464–466 (DOI: 10.1007/s12268-014-0464-8)

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

The production of recombinant cationic α -helical antimicrobial peptides in plant cells induces the formation of protein bodies derived from the endoplasmic reticulum. *Plant Biotechn. J.* 12 (2014) No. 1: 81–92 (DOI: 10.1111/pbi.12119)

Cremer, C., Vierbuchen, T., Hein, L., Barth, S., Fischer, R., Nachreiner, T.:

Angiogenin mutants as novel effector molecules for the generation of fusion proteins with increased cytotoxic potential. *J. Immunother.* 38 (2015) No. 3: 85–95 (DOI: 10.1097/CJI.000000000000053)

D - F

Dawes, J. M., Antunes-Martins, A., Perkins, J. R., Paterson, K. J., Sisignano, M., Schmid, R., Rust, W., Hildebrandt, T., Geisslinger, G., Orengo, C., Bennett, D. L., McMahon, S. B.:

Genome-wide transcriptional profiling of skin and dorsal root ganglia after ultraviolet-B-induced inflammation. *PLoS One* 9 (2014) No. 4: e93338 (DOI: 10.1371/journal.pone.0093338)

Degenkolb, T. S. M., Vilcinskas, A.:

Beeinträchtigung von Vorräten und Lebensmitteln durch tierische Schädlinge sowie pilzliche und bakterielle Erreger Teil 2: Pilzliche und bakterielle Kontaminanten. *Ernährungsumschau* (2014) No. 5: 17–22

Dehghan, S., Sadeghi, M., Poppel, A., Fischer, R., Lakes-Harlan, R., Kavousi, H. R., Vilcinskas, A., Rahnamaeian, M.:

Differential inductions of phenylalanine ammonia-lyase and chalcone synthase during wounding, salicylic acid treatment, and salinity stress in safflower, *Carthamus tinctorius*. *Biosci. Rep.* 34 (2014) No. 3: 273–282 (DOI: 10.1042/BSR20140026)

Dickmeis, C., Fischer, R., Commandeur, U.:

Improving the genetic stability of modified expression vectors based on Potato virus X. *Virology. B. T. J.* 9 (2014) No.11 (special issue SI: 1369–1379)

Eberle, M., Ebel, P., Wegner, M.-S., Männich, J., Tafferner, N., Ferreiros, N., Birod, K., Schreiber, Y., Krishnamoorthy, G., Willecke, K., Geisslinger, G., Grösch, S., Schiffmann, S.:

Regulation of ceramide synthase 6 in a spontaneous experimental autoimmune encephalomyelitis model is sex dependent. *Biochem. Pharmacol.* 92 (2014) No. 2: 326–335 (DOI: 10.1016/j.bcp.2014.08.016)

Ellinger, B., Silber, J., Prashar, A., Landskron, J., Weber, J., Rehmann, S., Müller, F. J., Smith, S., Wrigley, S., Taskén, K., Gribbon, P., Labes, A., Imhoff, J. F.:

A phenotypic screening approach to identify anticancer compounds derived from marine fungi. *Assay Drug Dev. Technol.* 12 (2014) No.3:162-175 (Erratum in: *Assay Drug Dev. Technol.* 12 (2014) No. 4: 247 (DOI: 10.1089/adt.2013.564)

End, C., Walczuch, C., Buntru, M.:

Zellfreie Proteinsynthese: Zellfreie Proteinexpression für Forschung und Produktion. *Biospektrum* 20 (2014) No.1: 70–72 (DOI: 10.1007/s12268-014-0411)

Farnik, H., Ferreirós, N., Labocha, S., Geisslinger, G., Zeuzem, S., Sarrazin, C., Vermehren, J.:

Role of telaprevir plasma levels for predicting response to antiviral therapy in patients with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Scand. J Gastroenterol.* 49 (2014) No. 12: 1473–1479 (DOI: 10.3109/00365521.2014.978363)

Farnik, H., Zimmermann, T., Herrmann, E., Bechstein, W. O., Kronenberger, B., Galle, P. R., Labocha, S., Ferreirós, N., Geisslinger, G., Zeuzem, S., Sarrazin, C., Welker, M. W.:

Telaprevir drug monitoring during antiviral therapy of hepatitis C graft infection after liver transplantation. *Liver Int.* 35 (2015) No. 1: 176–183 (DOI: 10.1111/liv.12532)

Felden, L., Walter, C., Angioni, C., Schreiber, Y., von Hentig, N., Ferreiros, N., Geisslinger, G., Lötsch, J.:

Similar Maximum Systemic but not Local Cyclooxygenase-2 Inhibition by 50 mg Lumiracoxib and 90 mg Etoricoxib: A Randomized Controlled Trial in Healthy Subjects. *Pharm. Res.* 31 (2014) No. 7: 1813–1822 (DOI: 10.1007/s11095-013-1285-z)

Ferreirós, N., Homann, J., Labocha, S., Grossmann, N., Hahn, J. S., Brüne, B., Geisslinger, G.:

Lipoxin A₄: problems with its determination using reversed phase chromatography-tandem mass spectrometry and confirmation with chiral chromatography. *Talanta* 127 (2014): 82–87 (DOI: 10.1016/j.talanta.2014.03.051)

Ferreirós, N., Labocha, S., El-Duweik, J., Schlecker, C., Lötsch, J., Geisslinger, G.:

Quantitation of ribavirin in human plasma and red blood cells using LC-MS/MS. *J. Sep. Sci.* 37 (2014) No. 5: 476–483 (DOI: 10.1002/jssc.201301173)

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

Molecular Farming in Plants: The Long Road to the market. *Biotechnology in Agriculture and Forestry* 68, J. A. Howard and E. E. Hood (eds.), Commercial Plant-Produced Recombinant Protein, Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2014) (DOI: 10.1007/978-3-662-43836-7)

Fischer, R., Vasilev, N., Twyman, R. M., Schillberg, S.:

High-value products from plants: the challenges of process optimization. *Current Opinion in Biotechnology* 32 (2015) 156–162 (DOI: 10.1016/j.copbio.2014.12.018)

Freitag, D., Schmidtberg, H., Dickel, F., Lochnit, G., Vogel, H., Vilcinskis, A.:

The maternal transfer of bacteria can mediate transgenerational immune priming in insects. *Virulence* 5 (2014) No. 4: 547–554 (DOI: 10.4161/viru.28367)

G - I

Garvey, M., Klinger, J., Klose, H., Fischer, R., Commandeur, U.:

Expression of recombinant cellulose Cel5A from *Trichoderma reesei* in tobacco plants. *J. Vis. Exp.* 88 (2014) Jun 13 (DOI: 10.3791/51711)

Gasch, T., Vilcinskis, A.:

The chemical defense in larvae of the earwig *Forficula auricularia*. *J. Insect Physiol.* 67 (2014): 1–8 (DOI: 10.1016/j.jinsphys.2014.05.019)

Gecchele, E., Schillberg, S., Merlin, M., Pezzotti, M., Avesani, L.:

A downstream process allowing the efficient isolation of a recombinant amphiphilic protein from tobacco leaves. *J. Chromatography B* 960 (2014) 34–42 (DOI: 10.1016/j.jchromb.2014.04.004)

Gerrit, J., Andreas, V.:

Evolutionary Ecology of Insect Immunity. In *Insect Molecular Biology and Ecology*, Editor: Hoffmann K. H. (2014) 271–290

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

Towards mosquito sterile insect technique programmes: Exploring genetic, molecular, mechanical and behavioural methods of sex separation in mosquitoes. *Acta Tropica* 132 (2014) No. 0: 178–187 (DOI: 10.1016/j.actatropica.2013.08.015)

Gokcen, A., Vilcinskis, A., Wiesner, J.:

Biofilm-degrading enzymes from *Lyso bacter gummosus*. *Virulence* 5 (2014) No. 3: 378–387 (DOI: 10.4161/viru.27919)

Gremse, F., Theek, B., Kunjachan, S., Lederle, W., Pardo, A., Barth, S., Lammers, T., Naumann, U., Kiessling, F.:

Absorption reconstruction improves biodistribution assessment of fluorescent nanoprobe using hybrid fluorescence-mediated tomography. *Theranostics* 4 (2014) No. 10: 960–971

Groscurth, S., Müller, B., Visser, F., Blob, B., Menzel, M., Rüping, B. A., Twyman, R. M., Noll, G. A.:

Uncertain role of MtSEO-F3 in assembly of *Medicago truncatula* forisomes. *Plant Signaling & Behavior* 9 (2014) Jun 18 (DOI: 10.4161/psb.29581)

Guder, J. C., Buchhaupt, M., Huth, I., Hannappel, A., Ferreirós, N., Geisslinger, G., Schrader, J.:

Biotechnological approach towards a highly efficient production of natural prostaglandins. *Biotechnol. Lett.* 36 (2014) No. 11: 2193–2198 (DOI: 10.1007/s10529-014-1610-6)

Haag, S., Schneider, N., Mason, D. E., Tuncel, J., Andersson, I. E., Peters, E. C., Burkhardt, H., Holmdahl, R.:

Identification of new citrulline-specific autoantibodies, which bind to human arthritic cartilage, by mass spectrometric analysis of citrullinated type II collagen. *Arthritis Rheumatol.* 66 (2014) No. 6: 1440–1449 (DOI: 10.1002/art.38383)

Handler, A., Schetelig, M. F.:

Fruit fly transgenesis and applications in transgenic insects: techniques and applications. Editor: Benedict, M. (2014): 117–137 (ISBN: 978-1-78064-451-6)

Havenith, H., Raven, N., Di Fiore, S., Fischer, R., Schillberg, S.:

Image-based analysis of cell-specific productivity for plant cell suspension cultures. *Plant Cell Tiss. Organ Cult.* 117 (2014) No. 3: 393–399 (DOI: 10.1007/s11240-014-0448-x)

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

Molecular farming in tobacco hairy roots by triggering the secretion of a pharmaceutical antibody. *Biotechnology and Bioengineering* 11 (2014) No. 2: 336–346 (DOI: 10.1002/bit.25113)

Höfig, I., Barth, S., Salomon, M., Jagusch, V., Atkinson, M. J., Anastasov, N., Thirion, C.:

Systematic improvement of lentivirus transduction protocols by antibody fragments fused to VSV-G as envelope glycoprotein. *Biomaterials* 35 (2014) No. 13: 4204–4212 (DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.01.051)

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

Not all GMOs are crop plants: non-plant GMO applications in agriculture. *Transgenic Res.* 23 (2014) No. 6: 1057–1068 (DOI: 10.1007/s11248-013-9769-5)

Holmdahl, R., Malmström, V., Burkhardt, H.:

Autoimmune priming, tissue attack and chronic inflammation – The three stages of rheumatoid arthritis. *Eur. J. Immunol.* 44 (2014) No. 6: 1593–1599 (DOI: 10.1002/eji.201444486)

Homann, J., Lehmann, C., Kahnt, A. S., Steinhilber, D., Parnham, M. J., Geisslinger, G., Ferreirós, N.:

Chiral chromatography-tandem mass spectrometry applied to the determination of pro-resolving lipid mediators. *J. Chromatogr. A* 1360 (2014): 150–163 (DOI: 10.1016/j.chroma.2014.07.068)

Honke, N., Ohl, K., Wiener, A., Bierwagen, J., Peitz, J., di Fiore, S., Fischer, R., Wagner, N., Wüller, S., Tenbrock, K.:

The p38-mediated rapid downregulation of cell surface gp130 expression impairs IL-6 signaling in the synovial fluid of juveniles with idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 66 (2014) No. 2: 470–478 (DOI: 10.1002/art.38245)

Hristodorov, D., Amoury, M., Mladenov, R., Niesen, J., Arens, K., Berges, N., Hein, L., Di Fiore, S., Pham, A.-T., Huhn, M., Helfrich, W., Fischer, R., Thepen, T., Barth, S.:

EpCAM-selective elimination of carcinoma cells by a novel MAP-based cytolytic fusion protein. *Molecular Cancer Therapeutics* 13 (2014) No. 9: 2194–2202

Hristodorov, D., Mladenov, R., Brehm, H., Fischer, R., Barth, S., Thepen, T.:

Recombinant H22(scFv) blocks CD64 and prevents the capture of

anti-TNF monoclonal antibody – a potential strategy to enhance anti-TNF-alpha therapy. *MAbs* 6 (2014) No. 5: 1283–1289

Hristodorov, D., Nordlohne, J., Mladenov, R., Schiffer, S., Huhn, M., Fischer, R., Thepen, T., Barth, S.:

Human microtubule-associated protein tau mediates targeted killing of CD30(+) lymphoma cells *in vitro* and inhibits tumour growth *in vivo*. *Brit. J. Haematol.* 164 (2014) No. 2: 251–257

Hwang, Y. T., Wijekoon, C., Kalischuk, M., Johnson, D., Howard, R., Prüfer, D., Kawchuk, L.:

Evolution and management of the Irish potato famine pathogen *Phytophthora infestans* in Canada and the United States. *Am. J. Potato Res.* 91 (2014) No.6: 579-593 (DOI: 10.1007/s12230-014-9401-0)

J - L

Jacobs, C. G., Wang, Y., Vogel, H., Vilcinskas, A., van der Zee, M., Rozen, D. E.:

Egg survival is reduced by grave-soil microbes in the carrion beetle, *Nicrophorus vespilloides*. *BMC Evol. Biol.* 14 (2014) 208 (DOI: 10.1186/s12862-014-0208-x)

Jansen, F., Gillissen, B., Müller, F., Commandeur, U., Fischer, R., Kreuzaler, F.:

Metabolic engineering for p-coumaryl alcohol production in *Escherichia coli* by introducing an artificial phenylpropanoid pathway. *Biotechnol. Appl. Biochem.* 61 (2014) No. 6: 646–654

Kapelski, S., Klockenbring, T., Fischer, R., Barth, S., Fendel, R.:

Assessment of the neutropilic antibody-dependent respiratory burst (ADRB) response to *Plasmodium falciparum*. *J. Leukocyte Biol.* 96 (2014) No. 6: 1131–1142

Kallenborn-Gerhardt, W., Hohmann, S., Syhr, K., Schröder, K., Sisignano, M., Weigert, A., Lorenz, J., Lu, R., Brüne, B., Brandes, R., Geisslinger, G., Schmidtko, A.:

Nox2-dependent signaling between macrophages and sensory neurons contributes to neuropathic pain hypersensitivity. *Pain* 155 (2014) No. 10: 2161–2170 (DOI: 10.1016/j.pain.2014.08.013)

Kallenborn-Gerhardt, W., Lu, R., Bothe, A., Thomas, D., Schlaudraff, J., Lorenz, J. E., Lippold, N., Real, C. I., Ferreirros, N., Geisslinger, G., Del Turco, D., Schmidtko, A.:

Phosphodiesterase 2A Localized in the Spinal Cord Contributes to Inflammatory Pain Processing. *Anesthesiology* 121 (2014) No. 2: 372–382 (DOI: 10.1097/ALN.0000000000000270)

Kapelski, S., Almeida, M., Fischer, R., Barth, S., Fendel, R.:

Antimalarial activity of granzyme B and its targeted delivery by a granzyme B-scFv fusion protein. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 59 (2015) No. 1: 669–672 Epub 2014 Oct. 13 (DOI: 10.1128/AAC.04190-14)

Kapelski, S., Klockenbring, T., Fischer, R., Barth, S., Fendel, R.:

Assessment of the neutrophilic antibody-dependent respiratory burst (ADRB) response to *Plasmodium falciparum*. *J. Leukocyte Biol.* 96 (2014) No.6: 1131–1142 (DOI: 10.1189/jlb.4A0614-283RR)

Kern, S., Agarwal, S., Huber, K., Gehring, A. P., Strödke, S., Brügl, T., Wirth, C. C., Dandekar, T., Doerig, C., Fischer, R., Tobin, A. B., Alam, M. M., Bracher, M., Pradel, G.:

Inhibition of the SR protein-phosphorylating CLK kinases of *Plasmodium falciparum* impairs blood stage replication and malaria transmission. *PLoS ONE* 9 (2014) 9: e105732. (DOI: 10.1371/journal.pone.0105732)

Laibach, N., Post, J., Twyman, R. M., Schulze Gronover, C., Prüfer, P.:

The characteristics and potential applications of structural lipid droplet proteins in plants. *J. Biotechnol.* 2014 Aug 23. Pii: S0168-1656(14)00825-6 (DOI: 10.1016/j.jbiotec.2014.08.020)

Lambertz, C., Garvey, M., Klinger, J., Heesel, D., Klose, H., Fischer, R., Commandeur, U.:

Challenges and advances in heterologous expression of cellulolytic enzymes: a review. *Biofuels for Biotechnology* 7 (2014) No. 1 Art. 135 (DOI: 10.1186/s13068-014-0135-5)

Lorenz, J. E., Kallenborn-Gerhardt, W., Lu, R., Syhr, K. M. J., Eaton, P., Geisslinger, G., Schmidtko, A.:

Oxidant-induced activation of cGMP-dependent protein kinase 1- α mediates neuropathic pain after peripheral nerve injury. *Antioxid. Redox Signal* 21 (2014) No. 10: 1504–1515 (DOI: 10.1089/ars.2013.5585)

Lötsch, J., Hummel, T., Warskulat, U., Coste, O., Häussinger, D., Geisslinger, G., Tegeder, I.:

Congenital taurine deficiency in mice is associated with reduced sensitivity to nociceptive chemical stimulation. *Neuroscience* 259 (2014): 63–70 (DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.11.037)

Lötsch, J., Oertel, B. G., Ultsch, A.:

Human models of pain for the prediction of clinical analgesia. *Pain* 155 (2014) No. 10: 2014–2021 (DOI: 10.1016/j.pain.2014.07.003)

Lötsch, J., Schaeffeler, E., Mittelbronn, M., Winter, S., Gudziol, V., Schwarzacher, S. W., Hummel, T., Doeiring, A., Schwab, M., Ultsch, A.:

Functional genomics suggest neurogenesis in the adult human olfactory bulb. *Brain Struct. Funct.* 219 (2014) No. 6: 1991–2000 (DOI: 10.1007/s00429-013-0618-3)

Lu, R., Bausch, A., Kallenborn-Gerhardt, W., Stoetzer, C., de Bruin, N., Ruth, P., Geisslinger, G., Leffler, A., Lukowski, R., Schmidtko, A.:

Slack channels expressed in sensory neurons control neuropathic pain in mice. *J. Neurosci.* 35 (2015) No. 3: 1125–1135 (DOI: 10.1523/jneurosci.2423-14.2015)

Lu, R., Lukowski, R., Sausbier, M., Zhang, D. D., Sisignano, M., Schuh, C. D., Kuner, R., Ruth, P., Geisslinger, G., Schmidtko, A.:

BKCa channels expressed in sensory neurons modulate inflammatory pain in mice. *Pain* 155 (2014) No. 3: 556–565 (DOI: 10.1016/j.pain.2013.12.005)

M - O

Mandal, M., Fischer, R., Schillberg, S., Schiermeyer, A.:

Inhibition of protease activity by antisense RNA improves recombinant protein production in *Nicotiana tabacum* cv. Bright Yellow 2 (BY-2) suspension cells. *Biotechnol. J.* 9 (2014) No. 8: 1065–1073 (DOI: 10.1002/biot.201300424)

Masani, M. Y., Gundula, G. A., Ghulam, K. A. P., Ravigadevi, S., Prüfer, D.:

Efficient Transformation of Oil Palm Protoplasts by PEG-Mediated Transfection and DNA Microinjection. *PLoS ONE* 9(2014) 5: e96831 (DOI: 10.1371/journal.pone.0096831)

Mathäs, M., Nußbag, C., Burk, O., Gödtel-Armbrust, U., Herlyn, H., Wojnowski, L., Windshügel, B.:

Structural and functional similarity of amphibian constitutive androstane receptor with mammalian pregnane X receptor. *PLoS ONE* 9 (2014) 7: e104594 (DOI: 10.1371/journal.pone.0096263)

Meier, K., Djeljadini, S., Regestein, L., Büchs, J., Carstensen, F., Wessling, M., Holland, T., Raven, N.:

In situ cell retention of a CHO culture by a reverse-flow diafiltration membrane bioreactor. *Biotechnol. Prog.* 30 (2014) No. 6:1348–1355 (DOI: 10.1002/btpr.1988)

Meza, J., Schetelig, M., Zepeda-Cisneros, C., Handler, A.:

Male-specific Y-linked transgene markers to enhance biologically-based control of the Mexican fruit fly, *Anastrepha ludens* (Diptera: Tephritidae). *BMC Genetics* 15 Suppl. 2 (2014): S4 (DOI: 10.1186/1471-2156-15-S2-S4)

Meza, J. S., Díaz-Fleischer, F., Sánchez-Velásquez, L. R., Zepeda-Cisneros, C. S., Handler, A. M., Schetelig, M. F.:

Fitness Cost Implications of PhiC31-Mediated Site-Specific Integrations in Target-Site Strains of the Mexican Fruit Fly, *Anastrepha ludens* (Diptera: Tephritidae). PLoS ONE 9 (2014) No. 10: e109690 (DOI: 10.1371/journal.pone.0109690)

Missbach, C., Dweck, H. K., Vogel, H., Vilcinskas, A., Stensmyr, M. C., Hansson, B. S., Grosse-Wilde, E.:

Evolution of insect olfactory receptors. eLife 3 (2014) e02115 (DOI: 10.7554/eLife.02115)

Mukherjee, K., Vilcinskas, A.:

Development and immunity-related microRNAs of the lepidopteran model host *Galleria mellonella*. BMC Genomics 15 (2014) 705 (DOI: 10.1186/1471-2164-15-705)

Müller, B., Groscurth, S., Menzel, M., Rüping, B. A., Twyman, R. M., Prüfer, D., Noll, G. A.:

Molecular and ultrastructural analysis of forisome subunits reveals the principles of forisome assembly. Annals of Botany 113 (2014) No. 7: 1121–1137 (DOI: 10.1093/aob/mcu036)

Namgaladze, D., Lips, S., Leiker, T. J., Murphy, R. C., Ekroos, K., Ferreiros, N., Geisslinger, G., Brüne, B.:

Inhibition of macrophage fatty acid β -oxidation exacerbates palmitate-induced inflammatory and endoplasmic reticulum stress responses. Diabetologia 57 (2014) No. 5: 1067–1077 (DOI: 10.1007/s00125-014-3173-4)

Niesen, J., Brehm, H., Stein, C., Berges, N., Pardo, A., Fischer, R., ten Haaf, A., Gattenlöhner, S., Tur, M. K., Barth, S.:

In vitro effects and ex vivo binding of an EGFR-specific immunotoxin on rhabdomyosarcoma cells. J. Cancer Res. Clin. Oncol. (2014) Nov. 30

Nirmala, X., Schetelig, M. F., Zimowska, G., Zhou, L., Handler, A.:

Pro-apoptotic gene regulation and its activation by gamma-irradiation in the Caribbean fruit fly, *Anastrepha suspensa*. Apoptosis 20 (2015) No. 1: 1–9 (DOI: 10.1007/s10495-014-1055-3)

Nölke, G., Houdelet, M., Kreuzaler, F., Peterhänsel C., Schillberg, S.:

The expression of a recombinant glycolate dehydrogenase polyprotein in potato (*Solanum tuberosum*) plastids strongly enhances photosynthesis and tuber yield. Plant Biotechnol. J. 12 (2014) No. 6: 734–742 (DOI: 10.1111/pbi.12178)

Oertel, B., Vermehren, J., Huynh, T., Doeiring, A., Ferreiros, N., Zimmermann, M., Geisslinger, G., Lötsch, J.:

Cytochrome P450 epoxygenase dependence of opioid analgesia: fluconazole does not interfere with remifentanyl-mediated analgesia in human subjects. Clin. Pharmacol. Ther. 96 (2014) No. 6: 684–693 (DOI: 10.1038/clpt.2014.169)

Oppermann, T., Leber, J., Elseberg, C., Salz, D., Czermak, P.:

hMSC production in disposable bioreactors in compliance with cGMP guidelines and PAT. Am. Pharmaceut. Rev. 17 (2014) No.3: 42–47

Ostafe, R., Prodanovic, R., Nazor, J., Fischer, R.:

Ultra-high-throughput screening method for the directed evolution of glucose oxidase. Chemistry & Biology, 21 (2014) No.3: 414–421 (DOI: 10.1016/j.chembiol.2014.01.010)

Ostafe, R., Pradonovic, R., Ung, L., Weitz, D. A., Fischer, R.:

A high throughput cellulase screening system based on droplet microfluidic. Biomicrofluidics 8 (2014) 041102 (DOI: 10.1063/1.4886771)

P - R

Parnham, M. J., Haber, V. E., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Perletti, G., Verleden, G. M., Vos, R.:

Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. Pharmacol. Ther. 143 (2014) No. 2: 225–245 (DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.03.003)

Peuscher, A., Gassler, N., Schneider, U., Thom, P., Rasche, R., Spiegel, H., Schillberg, S.:

An immunohistochemical assay on human tissue using a human primary antibody. J. Immunoassay Immunochem. 35 (2014) No. 3: 322–334 (DOI: 10.1080/15321819.2013.864974)

Popovic, M., Prodanovic, R., Ostafe, R., Fischer, R., Schillberg, S., Gavrovic-Jankulovic, M.:

Yeast surface display is a novel tool for the rapid immunological characterization of plant-derived food allergens. Immunol. Res. 61 (2014) No. 3: 230–239 (DOI: 10.1007/s12026-014-8614-0)

Pöppel, A. K., Koch, A., Kogel, K. H., Vogel, H., Kollwe, C., Wiesner, J., Vilcinskas, A.:

Lucimycin, an antifungal peptide from the therapeutic maggot of the common green bottle fly *Lucilia sericata*. Biol. Chem. 395 (2014) No. 6: 649–656 (DOI: 10.1515/hsz-2013-0263)

Post, J., Eisenreich, W., Huber, C., Twyman, R. M., Prüfer, D., Schulze Gronover, C.:

Establishment of an *ex vivo* laticifer cell suspension culture from *Taraxacum brevicorniculatum* as a production system for *cis*-isoprene. *J. Mol. Catalysis B, Enzymatic* 103 (2014): 85–93 (DOI: 10.1016/j.molcatb.2013.07.013)

Raven, N., Rasche, S., Kuehn, C., Anderlei, T., Klöckner, W., Schuster, F., Henquet, M., Bosch, D., Büchs, J., Fischer, R., Schillberg, S.:

Scaled-up manufacturing of recombinant antibodies produced by plant cells in a 200-L orbitally-shaken disposable bioreactor. *Biotechnol. Bioeng.* 112 (2015) No. 2: 308–321 (DOI: 10.1002/bit.25352)

Ritala, A., Dong, L., Imseng, N., Seppanen-Laakso, T., Vasilev N., van der Krol, S., Rischer, H., Maaheimo, H., Virkki, A., Brändli, J., Schillberg, S., Eibl, R., Bouwmeester, H., Oksman-Caldentey, K. M.:

Evaluation of tobacco (*Nicotiana tabacum* L. cv. Petit Havana SR1) hairy roots for the production of geraniol, the first committed step in terpenoid indole alkaloid pathway. *J. Biotechnol.* 176 (2014) 20–28 (DOI: 10.1016/j.jbiotec.2014.01.031)

Ritala, A., Häkkinen, S. T., Schillberg, S.:

Molecular pharming in plants and plant cell cultures – a great future ahead? *Pharmaceutical Bioprocessing* 2 (2014) No. 3: 223–226 (DOI: 10.4155/pbp.14.21)

Röhrich, C., Jaklitsch, W., Voglmayr, H., Iversen, A., Vilcinskas, A., Nielsen, K., Thrane, U., von Döhren, H., Brückner, H., Degenkolb, T.:

Front line defenders of the ecological niche! Screening the structural diversity of peptaibiotics from saprotrophic and fungicolous *Trichoderma/Hypocrea* species. *Fungal Divers.* 69 (2014) No. 1: 117–146 (DOI: 10.1007/s13225-013-0276-z)

Russe, O. Q., Möser, C. V., Kynast, K. L., King, T. S., Olbrich, K., Grösch, S., Geisslinger, G., Niederberger, E.:

LPS inhibits caspase 3-dependent apoptosis in RAW264.7 macrophages induced by the AMPK activator AICAR. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 447 (2014) No. 3: 520–525 (DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.04.008)

S - U

Sailler, S., Schmitz, K., Jäger, E., Ferreiros, N., Wicker, S., Zschiebsch, K., Pickert, G., Geisslinger, G., Walter, C., Tegeder, I., Lötsch, J.:

Regulation of circulating endocannabinoids associated with cancer and metastases in mice and humans. *Oncoscience* 1 (2014) No. 4: 272–282.

Salgado, D., Fischer, R., Schillberg, S., Twyman, R. M., Rasche, S.:

Comparative evaluation of heterologous production systems for recombinant pulmonary protein D. *Frontiers Immunology* 5 (2014) No. 623 (DOI: 10.3389/fimmu.2014.00623)

Schiemann, J., Prüfer, D.:

Die Kontroverse zur Grünen Gentechnologie – Eine unendliche Geschichte? In: *Wissen-Leben-Ethik, Themen und Positionen der Bioethik* (Editors: J. S. Ach, B. Lüttenberg & M. Quante) (2014) Mentis Verlag, Münster, 259–268

Schiffer, S., Rosinke, R., Jost, E., Hehmann-Titt, G., Huhn, M., Melmer, G., Barth, S., Thepen, T.:

Targeted *ex vivo* reduction of CD64-positive monocytes in chronic myelomonocytic leukemia and acute myelomonocytic leukemia using human granzyme B-based cytolytic fusion proteins. *Intern. J. Cancer* 135 (2014) No.6: 1497–1508 (DOI: 10.1002/ijc.28786)

Schiffmann, S., Weigert, A., Männich, J., Eberle, M., Birod, K., Häussler, A., Ferreirós, N., Schreiber, Y., Kunkel, H., Grez, M., Weichand, B., Brüne, B., Pfeilschifter, W., Nüsing, R., Niederberger, E., Grösch, S., Scholich, K., Geisslinger, G.:

PGE₂/EP4 signaling in peripheral immune cells promotes development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Biochem. Pharmacol.* 87 (2014) No. 4: 625–635 (DOI: 10.1016/j.bcp.2013.12.006)

Schmitz, K., de Bruin, N., Bishay, P., Männich, J., Häussler, A., Altmann, C., Ferreirós, N., Lötsch, J., Ultsch, A., Parnham, M. J., Geisslinger, G., Tegeder, I.:

R-flurbiprofen attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *EMBO Mol. Med.* 6 (2014) No. 11: 1398–1422 (DOI: 10.15252/emmm.201404168)

Schirmann, T., Steinwand, M., Wezler, X., Haaften, A., Tur, M. K., Barth, S.:

CD30 as a therapeutic target for lymphoma. *BioDrugs* 28 (2014), No. 2: 181–209 (DOI: 10.1007/s40259-013-0068-8)

Schöller, M. D. T., Vilcinskas, A.:

Beeinträchtigung von Vorräten und Lebensmitteln durch tierische Schädlinge sowie pilzliche und bakterielle Erreger Teil 1: Tierische Schädlinge. *Ernährungsumschau* (2014) No. 3: 9–12

Schramm, O. G., López-Cortés, X., Santos, L. S., Laurie, V. F., González Nilo, F. D., Krolik, M., Fischer, R., di Fiore, S.:

pH-dependent nano-capturing of tartaric acid using dendrimers. *Soft Matter* 10 (2014), No. 4: 600–608 (DOI: 10.1039/c3sm52255e)

Schuh, C. D., Brenneis, C., Zhang, D. D., Angioni, C., Schreiber, Y., Ferreiros-Bouzas, N., Pierre, S., Henke, M., Linke, B., Nüsing, R., Scholich, K., Geisslinger, G.:

Prostacyclin Regulates Spinal Nociceptive Processing through Cyclic Adenosine Monophosphate-induced Translocation of Glutamate Receptors. *Anesthesiology* 120 (2014) No. 2: 447–458 (DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182a76f74)

Schuh, C. D., Pierre, S., Weigert, A., Weichand, B., Altenrath, K., Schreiber, Y., Ferreiros, N., Zhang, D. D., Suo, J., Treutlein, E. M., Henke, M., Kunkel, H., Grez, M., Nüsing, R., Brüne, B., Geisslinger, G., Scholich, K.:

Prostacyclin mediates neuropathic pain through interleukin 1 β -expressing resident macrophages. *Pain* 155 (2014) No. 3: 545–555 (DOI: 10.1016/j.pain.2013.12.006)

Schütz, M., Oertel, B. G., Heimann, D., Doehring, A., Walter, C., Dimova, V., Geisslinger, G., Lötsch, J.:

Consequences of a human *TRPA1* genetic variant on the perception of nociceptive and olfactory stimuli. *PLoS One* 9 (2014) No. 4: e95592 (DOI: 10.1371/journal.pone.0095592)

Scolari, F., Yuval, B., Gomulski, L. M., Schetelig, M. F., Gabrieli, P., Bassetti, F., Wimmer, E. A., Malacrida, A. R., Gasperi, G.:

Polyandry in the medfly – shifts in paternity mediated by sperm stratification and mixing. *BMC Genetics* 15 Suppl. 2 (2014): S10 (DOI: 10.1186/1471-2156-15-S2-S10)

Sisignano, M., Baron, R., Scholich, K., Geisslinger, G.:

Mechanism-based treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain. *Nat. Rev. Neurol.* 10 (2014) No. 12: 694–707 (DOI: 10.1038/nrneurol.2014.211)

Sisignano, M., Bennett, D. L. H., Geisslinger, G., Scholich, K.:

TRP-channels as key integrators of lipid pathways in nociceptive neurons. *Prog. Lipid Res.* 53 (2014): 93–107 (DOI: 10.1016/j.plipres.2013.11.002)

Smolen, J. S., Emery, P., Ferraccioli, G. F., Samborski, W., Berenbaum, F., Davies, O.R., Koetse, W., Purcaru, O., Bennett, B., Burkhardt, H.:

Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis patients with low to moderate activity: The CERTAIN double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.* (2014) Jan. 15, ISSN: 0003-4967 (DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204632)

Sommer, J., Garbers, C., Wolf, J., Trad, A., Moll, J. M., Sack, M., Fischer, R., Grötzing, J., Waetzig, G. H., Floss, D. M., Scheller, J.:

Alternative intronic polyadenylation generates the interleukin-6

trans-signaling inhibitor SGP130-E10. *J. Biol. Chem.* 289 (2014) No. 32: 22140–22150 (DOI: 10.1074/jbc.M114.560938)

Spiegel, H., Schinkel, H., Kastilan, R., Dahm, P., Boes, A., Scheuermayer, M., Chudobová, I., Maskus, D., Fendel, R., Schillberg, S., Reimann, A., Fischer, R.:

Optimization of a multi-stage, multi-subunit malaria vaccine candidate for the production in *Pichia pastoris* by the identification and removal of protease cleavage sites. *Biotechnol. Bioeng.* (2014) Nov 24 (DOI: 10.1002/bit.25481)

Stoger, E., Fischer, R., Moloney, M., Ma, J. K. C.:

Plant molecular pharming for the treatment of chronic and infectious diseases. *Annu. Rev. Plant Biol.* 65 (2014): 743–768 (DOI: 10.1146/annurev-arplant-050213-035850)

Stürner, K. H., Borgmeyer, U., Schulze, C., Pless, O., Martin, R.:

A multiple sclerosis-associated variant of CBLB links genetic risk with type I IFN function. *J. Immunol.* 193 (2014): 4439–4447 (DOI: 10.4049/jimmunol.1303077)

Suo, J., Linke, B., Meyer Dos Santos, S., Pierre, S., Stegner, D., Zhang, D. D., Denis, C. V., Geisslinger, G., Nieswandt, B., Scholich, K.:

Neutrophils mediate edema formation but not mechanical allodynia during zymosan-induced inflammation. *J. Leukoc. Biol.* 96 (2014) No. 1: 133–142 (DOI: 10.1189/jlb.3A1213-628R)

Syhr, K., Kallenborn-Gerhardt, W., Lu, R., Olbrich, K., Schmitz, K., Männich, J., Ferreiros-Bouzas, N., Geisslinger, G., Niederberger, E., Schmidtko, A.:

Lack of effect of a P2Y6 receptor antagonist on neuropathic pain behavior in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 124 (2014): 389–395 (DOI: 10.1016/j.pbb.2014.07.009)

Terrapon, N., Li, C., Robertson, H. M., Ji, L., Meng, X., Booth, W., Chen, Z., Childers, C. P., Glastad, K. M., Gokhale, K., Gowin, J., Gronenberg, W., Hermansen, R. A., Hu, H., Hunt, B. G., Huylmans, A. K., Khalil, S. M., Mitchell, R. D., Munoz-Torres, M. C., Mustard, J. A., Pan, H., Reese, J. T., Scharf, M. E., Sun, F., Vogel, H., Xiao, J., Yang, W., Yang, Z., Yang, Z., Zhou, J., Zhu, J., Brent, C. S., Elsik, C. G., Goodisman, M. A., Liberles, D. A., Roe, R. M., Vargo, E. L., Vilcinskas, A., Wang, J., Bornberg-Bauer, E., Korb, J., Zhang, G., Liebig, J.:

Molecular traces of alternative social organization in a termite genome. *Nat. Commun.* 5 (2014): 3636 (DOI: 10.1038/ncomms4636)

Thomas, D., Suo, J., Ulshöfer, T., Jordan, H., de Bruin, N., Scholich, K., Geisslinger, G., Ferreiros, N.:

Nano-LC-MS / MS for the quantitation of prostanoids

in immune cells. Anal. Bioanal. Chem. 406 (2014) No. 28: 7103–7116 (DOI: 10.1007/s00216-014-8134-8)

Ting Hwang, Y., Wijekoon, C., Kalischuk, M., Johnson, D., Howard, R., Prüfer, D., Kawchuk, L.:

Evolution and Management of the Irish Potato Famine Pathogen *Phytophthora infestans* in Canada and the United States. Amer. J. Potato Res. 91 (2014): 579–593 (DOI: 10.1007/s12230-014-9401-0)

Tonk, M., Cabezas-Cruz, A., Valdes, J. J., Rego, R., Chrudimska, T., Strnad, M., Ima, R., Bell-Sakyi, L., Franta, Z. K., Vilcinskas, A., Grubhoffer, L., Rahnamaeian, M.:

Defensins from the tick *Ixodes scapularis* are effective against phytopathogenic fungi and the human bacterial pathogen *Listeria grayi*. Parasit. Vectors 7 (2014) No. 1: 554 (DOI: 10.1186/PREACCEPT-8265353130225079)

Ultsch, A., Lötsch, J.:

Functional abstraction as a method to discover knowledge in gene ontologies. PLoS One 9 (2014) No. 2: e90191 (DOI: 10.1371/journal.pone.0090191)

Ultsch, A., Lötsch, J.:

What do all the (human) micro-RNAs do? BMC Genomics 15 (2014): 976 (DOI: 10.1186/1471-2164-15-976)

V - Z

Valdes, O., Vergara, C., Camarada, M., Carrasco-Sanchez, V., Nachtigall, F., Tapia Sanhueza, J., Fischer, R., Gonzales-Nilo, F., Santos, L.:

Synthesis and characterization of an insoluble polymer based on polyamidoamine: Applications for the decontamination of metals in aqueous systems. J. of Environ. Manage. 147 (2014): 321–329 (DOI: 10.1016/j.jenvman.2014.09.021)

Van Rijn, P., van Bezouwen, L. S., Fischer, R., Boekema, E. J., Böker, A., Commandeur, U.:

Virus-SiO₂ and Virus-SiO₂-Au hybrid particles with tunable morphology. Particle & Particle Systems Characterization 32 (2014) No. 1: 43–47 (DOI: 10.1002/ppsc.201400068)

Vasilev, N., Schmitz, C., Grömping, U., Fischer, R., Schillberg, S.:

Assessment of cultivation factors that affect biomass and geraniol production in transgenic tobacco cell suspension cultures. PLoS ONE 9 (2014) No. 8: e104620 (DOI: 10.1371/journal.pone.0104620)

Vasilev, N., Schmitz, C., Dong, L., Ritala, A., Imseng, N., Häkkinen, S. T., van der Krol, S., Eibl, R., Oksman-Caldentey, K. M., Bouwmeester, H., Fischer, R., Schillberg, S.:

Comparison of plant-based expression platforms for the heterologous production of geraniol. Plant Cell Tiss. Organ Cult. 117 (2014) No. 3: 373–380 (DOI: 10.1007/s11240-014-0446-z)

Vilcinskas, A.:

Yellow Biotechnology. Buchbeitrag in Encyclopedia of Biotechnology in Agriculture and Food (2014, Ed.: Taylor & Francis)

Vilcinskas, A., Schmidtberg, H.:

Der Asiatische Marienkäfer als Modell. Biologie in unserer Zeit 44 (2014) No. 6: 386–391 (DOI: 10.1002/biuz.201410551)

Vilcinskas, A., Schmidtberg, H., Estoup, A., Tayeh, A., Facon, B., Vogel, H.:

Evolutionary ecology of microsporidia associated with the invasive ladybird *Harmonia axyridis*. Insect Sci. (2014) Aug. 7 (DOI: 10.1111/1744-7917.12159)

Voepel, N., Boes, A., Edgus, G., Beiss, V., Kapelski, S., Reimann, A., Schillberg, S., Pradel, G., Fendel, R., Scheuermayer, M., Spiegel, H., Fischer, R.:

Malaria vaccine candidate antigen targeting the pre-erythrocytic stage of *Plasmodium falciparum* produced at high level in plants. Biotechnol. J. 9 (2014) No. 11: 1435–1445 (DOI: 10.1002/biot.201400350)

Vogel, H., Badapanda, C., Knorr, E., Vilcinskas, A.:

RNA-sequencing analysis reveals abundant developmental stage-specific and immunity-related genes in the pollen beetle *Meligethes aeneus*. Insect Mol. Biol. 23 (2014) No. 1: 98–112 (DOI: 10.1111/imb.12067)

Voitsekhovskaja, O. V., Schiermeyer, A., Reumann, S.:

Plant peroxisomes are degraded by starvation-induced and constitutive autophagy in tobacco BY-2 suspension cultured cells. Frontiers in Plant Sciences 5 (2014) Art. 629 (DOI: 10.3389/fpls.2014.00629)

Wacker, M. G.:

Nanotherapeutics – Product development along the nanomaterial discussion. J. Pharm. Sci. 103 (2014) No. 3: 777–784 (DOI: 10.1002/jps.23879)

Wacker, M.G., Altinok, M., Urfels, S., Bauer, J.:

Nanoencapsulation of ultra-small superparamagnetic particles of iron oxide into human serum albumin nanoparticles. Beilstein J. Nanotechnol. 5 (2014): 2259–2266 (DOI: 10.3762/bj.nano.5.235)

Walter, C., Oertel, B., Lötsch, J.:

THC may reproducibly induce electrical hyperalgesia in healthy volunteers. Eur. J. Pain (2014) Jul. 28 (DOI: 10.1002/ejp.575)

Walter, C., Oertel, B. G., Ludyga, D., Ultsch, A., Hummel, T., Lötsch, J.:

Effects of 20 mg oral $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol on the olfactory function of healthy volunteers. Br. J. Clin. Pharmacol. 78 (2014) No. 5: 961–969 (DOI: 10.1111/bcp.12415)

Wegner, M., Wanger, R., Oertel, S., Brachtendorf, S., Hartmann, D., Schiffmann, S., Marschalek, R., Schreiber, Y., Ferreirós, N., Geisslinger, G., Grösch, S.:

Ceramide synthases CerS4 and CerS5 are upregulated by 17 β -estradiol and GPER1 via AP-1 in human breast cancer cells.

Biochem. Pharmacol. 92 (2014) No. 4: 577–589 (DOI: 10.1016/j.bcp.2014.10.007)

Will, T., Vilcinskas, A.:

The structural sheath protein of aphids is required for phloem feeding. Insect Biochem. Mol. Biol. 57C (2014): 34–40 (DOI: 10.1016/j.ibmb.2014.12.005)

Winckler, S., Krueger, R., Schnitzler, T., Zang, W., Fischer, R., Biselli, M.:

A sensitive monitoring system for mammalian cell cultivation processes: A PAT approach. Bioprocess and Biosystems Engineering, 37 (2014) No.5: 901–912 (DOI: 10.1007/s00449-013-1062-8)

Wirth, C. C., Glushakova, S., Scheuermayer, M., Repnik, U., Garg, S., SAchaag, D., Kachman, M. M., Weißbach, T., Zimmerberg, J., Dandekar, T., Griffiths, G., Chitnis, C. E., Singh, S., Fischer, R., Pradel, G.:

Perforin-like protein PPLP2 permeabilizes the red blood cell membrane during egress of *Plasmodium falciparum* gametocytes. Cell Microbiol. 16 (2014) No. 5: 709–733 (DOI: 10.1111/cmi.12288)

Zielonka, S., Ernst, A. M., Hawat, S., Twyman, R. M., Prüfer, D., Noll, G. A.:

Characterization of five subgroups of the *sieve element occlusion gene family in Glycine max* reveals genes encoding non-forisome P-proteins, forisomes and forisome tails. Plant Mol. Biol. 86 (2014) 1-2: 51–67 (DOI: 10.1007/s11103-014-0211-z)

Xing, S., van Deenen, N., Magliano, P., Frahm, L., Forestier, E., Nawrath, C., Schaller, H., Schulze Gronover, C., Prüfer, D., Poirier, Y.:

ATP citrate lyase activity is post-translationally regulated by sink strength and impacts the wax, cutin and rubber biosynthetic pathways. Plant J. 79 (2014) No. 2: 270–284 (DOI: 10.1111/tpj.12559)

ANGEWANDTE OEKOLOGIE / APPLIED ECOLOGY

A - C

Baumann, L., Knörr, S., Keiter, S., Nagel, T., Rehberger, K., Volz, S., Oberrauch, S., Schiller, V., Fenske, M., Holbech, H., Segner, H., Braunbeck, T.:

Persistence of endocrine disruption in zebrafish (*Danio rerio*) after discontinued exposure to the androgen 17 β -trenbolone.

Environmental Toxicology and Chemistry 33 (2014) No. 11: 2488–2496 (DOI: 10.1002/etc.2698)

Baumann, L., Knörr, S., Keiter, S., Rehberger, K., Volz, S., Schiller, V., Fenske, M., Holbech, H., Segner, H., Braunbeck, T.:

Reversibility of endocrine disruption in zebrafish (*Danio rerio*) after discontinued exposure to the estrogen 17 α -ethinylestradiol.

Toxicology and Applied Pharmacology 278 (2014) No. 3: 230–237 (DOI: 10.1016/j.taap.2014.04.025)

Berger, W., Kalbe, U., Krüger, O., Hennecke, D.:

Elutionsverfahren für die Untersuchung von Böden und Abfällen:

Aktueller Stand. In: Hessisches Landesamt für Umwelt und Geologie, Hrsg., Altlasten-annual 2013, Wiesbaden (2014): 47–56, ISBN: 978-3-89531-872-6 (URL: www.hlug.de/fileadmin/dokumente/.../aa2013_gesamt_web_final.pdf)

Brock, T. C. M., Hammers-Wirtz, M., Hommen, U., Preuss, T. G., Ratte, H.-T., Roessink, I., Strauss, T., Brink, P. J. van den:

The minimum detectable difference (MDD) and the interpretation of treatment-related effects of pesticides in experimental ecosystems.

Environmental Science and Pollution Research International ESPR (2015) No. 22: 1160–1174 [open access; online first 2014] (DOI 10.1007/s11356-014-3398-2)

Cornelis, G., Hund-Rinke, K., Kuhlbusch, T., Brink, N. van den, Nickel, C.:

Fate and bioavailability of engineered nanoparticles in soils:

A review. Critical Reviews in Environmental Science and Technology 44 (2014) No. 24: 2720–2764 (DOI: 10.1080/10643389.2013.829767)

D - F

Delov, V., Muth-Köhne, E., Schäfers, C., Fenske, M.:

Transgenic fluorescent zebrafish *Tg(fli1:EGFP)*¹ for the identification of vasotoxicity within the zFET. Aquatic Toxicology 150 (2014)

189–200 (DOI: 10.1016/j.aquatox.2014.03.010)

Duis, K., Scheider, J., Warnecke, D., Veen, A. van der, Coors, A., Knacker, T., Schäfers, C.:

Substances of very high concern under REACH – an evaluation of uncertainties in the environmental risk assessment of endocrine active substances. Texte – Umweltbundesamt, 37/2014, 190 pp. ISSN 1862-4804 (URL: <http://www.umweltbundesamt.de/publikationen/substances-of-very-high-concern-under-reach-an>)

Dunkel, A., Steinhaus, M., Kotthoff, M., Nowak, B., Krautwurst, D., Schieberle, P., Hofmann, T.:

Genuine Geruchssignaturen der Natur – Perspektiven aus der Lebensmittelchemie für die Biotechnologie. Angewandte Chemie 126 (2014) No. 28: 7250–7271 (DOI: 10.1002/ange.201309508)

Dunkel, A., Steinhaus, M., Kotthoff, M., Nowak, B., Krautwurst, D., Schieberle, P., Hofmann, T.:

Nature's chemical signatures in human olfaction: A foodborne perspective for future biotechnology. Angewandte Chemie. International Edition 53 (2014) No. 28: 7124–7143 (DOI: 10.1002/anie.201309508)

Fay, K. A., Mingoia, R. T., Goeritz, I., Nabb, D. L., Hoffman, A. D., Ferrell, B. D., Peterson, H. M., Nichols, J. W., Segner, H., Han, X.:

Intra- and interlaboratory reliability of a cryopreserved trout hepatocyte assay for the prediction of chemical bioaccumulation potential. Environmental Science and Technology 48 (2014) No. 14: 8170–8178 (DOI: 10.1021/es500952a)

Feiler, U., Ratte, M., Arts, G., Bazin, C., Brauer, F., Casado, C., Dören, L., Eklund, B., Gilberg, D., Grote, M., Gonsior, G., Hafner, C., Kopf, W., Lemnitzer, B., Liedtke, A., Matthias, U., Okos, E., Pandard, P., Scheerbaum, D., Schmitt-Jansen, M., Stewart, K., Teodorovic, I., Wenzel, A., Pluta, H.-J.:

Inter-laboratory trial of a standardized sediment contact test with the aquatic plant *Myriophyllum aquaticum* (ISO 16191). Environmental Toxicology and Chemistry 33 (2014) No. 3: 662–670 (DOI: 10.1002/etc.2483)

Felizeter, S., de Voogt, P., Jüriling, H., Müller, J., Kotthoff, M.:

Aufnahme von perfluorierten Carbon- und Sulfonsäuren durch Pflanzen unter Feldbedingungen. Lebensmittelchemie 68 (2014) 53 (DOI: 10.1002/lemi.201490019)

Fliedner, A., Rüdell, H., Knopf, B., Weinfurtner, K., Paulus, M., Ricking, M., Koschorreck, J.:

Spatial and temporal trends of metals and arsenic in German freshwater compartments. Environmental Science and Pollution Research International ESPR 21 (2014) No. 8: 5521–5536 (DOI: 10.1007/s11356-013-2487-y)

G - I

Goeritz, I., Atorf, C., Whalley, P., Seymour, P., Klein, M., Schlechtriem, C.:

Investigation into feed preparation for regulatory fish metabolism studies. Journal of the Science of Food and Agriculture 94 (2014) No. 3: 438–444 (DOI: 10.1002/jsfa.6262)

Hund-Rinke, K., Schlich, K.:

The potential benefits and limitations of different test procedures to determine the effects of Ag nanomaterials and AgNO₃ on microbial nitrogen transformation in soil. Environmental Sciences Europe ESEU [online] 26 (2014) No. 1, Art.28, 12 pp. (DOI: 10.1186/s12302-014-0028-z)

Ibrahim, L., Preuss, T. G., Schaeffer, A., Hommen, U.:

A contribution to the identification of representative vulnerable fish species for pesticide risk assessment in Europe – a comparison of population resilience using matrix models. Ecological Modelling 280 (2014) 65–75 (DOI: 10.1016/j.ecolmodel.2013.08.001)

J - L

Kaschak, E., Knopf, B., Petersen, J. H., Bings, N. H., König, H.:

Biotic methylation of mercury by intestinal and sulfate-reducing bacteria and their potential role in mercury accumulation in the tissue of the soil-living *Eisenia foetida*. Soil Biology and Biochemistry 69 (2014) 202–211 (DOI: 10.1016/j.soilbio.2013.11.004)

Koschorreck, J., Heiss, C., Wellnitz, J., Fliedner, A., Ruedel, H.:

The use of monitoring data in EU chemicals management – experiences and considerations from the German Environmental Specimen Bank. Environmental Science and Pollution Research International ESPR 22 (2015) No. 3: 1597–1611 [online first 2014] (DOI: 10.1007/s11356-014-2897-5)

Kubiak, R., Hommen, U., Bach, M., Classen, S., Golla, B., Guerniche, D., Klein, M., Krumpke, J., Preuss, T. G., Ratte, H. T., Roß-Nickol, M., Schäfers, C., Strauss, T., Toschki, A., Trapp, M.:

Georeferenced probabilistic risk assessment of pesticides: Further advances in assessing the risk to aquatic ecosystems by spray drift from permanent crops. Texte – Umweltbundesamt 05/2014 [online] UBA Berlin, ed., 311 S. (ISSN 1862-4804) (URL: <http://www.umweltbundesamt.de/publikationen/georeferenced-probabilistic-risk-assessment-of>)

Kulkarni, D., Hommen, U., Schäffer, A., Preuss, T. G.:
Ecological interactions affecting population-level responses to chemical stress in *Mesocyclops leuckarti*. Chemosphere 112 (2014) 340–347 (DOI: 10.1016/j.chemosphere.2014.04.062)

Liebig, M., Floeter, C., Hahn, T., Koch, W., Wenzel, A., Römbke, J.:
Risk mitigation measures: An important aspect of the environmental risk assessment of pharmaceuticals. Toxics [online] 2 (2014) No. 1: 35–49 (DOI: 10.3390/toxics2010035)

M - O

Meisterjahn, B., Neubauer, E., Kammer, F. von der, Hennecke, D., Hofmann, T.:
Asymmetrical flow-field-flow fractionation coupled with inductively coupled plasma mass spectrometry for the analysis of gold nanoparticles in the presence of natural nanoparticles. Journal of Chromatography A (2014) Vol. 1372: 204–211 [online first] (DOI:10.1016/j.chroma.2014.10.093)

Nendza, M., Müller, M., Wenzel, A.:
Discriminating toxicant classes by mode of action. 4. Baseline and excess toxicity. SAR and QSAR in Environmental Research 25 (2014) No. 5: 393–405 (DOI: 10.1080/1062936X.2014.907205)

Nickel, C., Angelstorf, J., Bienert, R., Burkart, C., Gabsch, S., Giebner, S., Haase, A., Hellack, B., Hollert, H., Hund-Rinke, K., Jungmann, D., Kaminski, H., Luch, A., Maes, H. M., Nogowski, A., Oetken, M., Schaeffer, A., Schiwiy, A., Schlich, K., Stintz, M., Kammer, F. von der, Kuhlbusch, T. A. J.:
Dynamic light-scattering measurement comparability of nanomaterial suspensions. Journal of Nanoparticle Research 16 (2014) No. 2: Art. 2260 (DOI: 10.1007/s11051-014-2260-2)

Oomen, A. G., Bos, P. M. J., Fernandes, T. F., Hund-Rinke, K., Boraschi, D., Byrne, H. J., Aschberger, K., Gottardo, S., Kammer, F. von der, Kühnel, D., Hristozov, D., Marcomini, A., Migliore, L., Scott-Fordsmand, J., Wick, P., Landsiedel, R.:
Concern-driven integrated approaches to nanomaterial testing and assessment – report of the NanoSafety Cluster Working Group 10. Nanotoxicology 8 (2014) No. 3: 334–348 (DOI: 10.3109/17435390.2013.802387)

P - R

Rüdel, H., Fliedner, A., Lepom, P., Koschorreck, J.:
Auswertung von Fischmonitoringdaten – Stoffgehalte und Biometrie. In: Bayerisches Landesamt für Umwelt, Hrsg., Schadstoffmonitoring mit Fischen und Muscheln: Methoden und Ergebnisse. Tagungsband, Augsburg (2014) 48–50

S - U

Schiller, V., Zhang, X., Hecker, M., Schäfers, C., Fischer, R., Fenske, M.:
Species-specific considerations in using the fish embryo test as an alternative to identify endocrine disruption. Aquatic Toxicology 155 (2014) 62–72 (DOI: 10.1016/j.aquatox.2014.06.005)

Schlich, K., Hund-Rinke, K.:
Influence of soil properties on the effect of silver nanomaterials on microbial activity in five soils. Environmental Pollution 196 (2015) 321–330 [online first 2014] (DOI:10.1016/j.envpol.2014.10.021)

Scott-Fordsmand, J. J., Pozzi-Mucelli, S., Tran, L., Aschberger, K., Sabella, S., Vogel, U., Poland, C., Balharry, D., Fernandes, T., Gottardo, S., Hankin, S., Hartl, M. G. J., Hartmann, N.B., Hristozov, D., Hund-Rinke, K., Johnston, H., Marcomini, A., Panzer, O., Roncato, D., Saber, A. T., Wallin, H., Stone, V.:
A unified framework for nanosafety is needed. Nano Today 9 (2014) No. 5: 546–549 (DOI: 10.1016/j.nantod.2014.07.001)

Stone, V., Pozzi-Mucelli, S., Tran, L., Aschberger, K., Sabella, S., Vogel, U., Poland, C., Balharry, D., Fernandes, T., Gottardo, S., Hankin, S., Hartl, M. G. J., Hartmann, N., Hristozov, D., Hund-Rinke, K., Johnston, H., Marcomini, A., Panzer, O., Roncato, D., Saber, A. T., Wallin, H., Scott-Fordsmand, J.:

ITS-NANO – prioritising nanosafety research to develop a stakeholder driven intelligent testing strategy. Particle and Fibre Toxicology [online] 11 (2014) Art. 9, 12 pp. (DOI: 10.1186/1743-8977-11-9)

Topping, C. J., Kjær, L.J., Hommen, U., Høye, T. T., Preuss, T. G., Sibly, R. M., Vliet, P. van:
Recovery based on plot experiments is a poor predictor of landscape-level population impacts of agricultural pesticides. Environmental Toxicology and Chemistry 33 (2014) No. 7: 1499–1507 (DOI: 10.1002/etc.2388)

V - Z

Wacker, M. G., Hund-Rinke, K., Creutzenberg, O.:
Quo vadis Nano? Nanomaterialien in der pharmazeutischen Produktentwicklung. Die Pharmazeutische Industrie 76 (2014) No. 7: 1134–1140

Wang, D., Oeser, M., Steinauer, B., Hüben, M.:
Umweltfreundlicher Straßenbelag mit photokatalytischem Stickstoffdioxidabbau. Bautechnik 91 (2014) 720–727
 (DOI: 10.1002/bate.201400030)

DISSERTATIONEN / DOCTORAL THESES

Addai-Mensah, Otchere:
Generation of protective human antibodies against selected antigens of *Plasmodium falciparum* through the phage display technology.
 RWTH Aachen University

Beinecke, Farina:
Molecular analysis of flower development in tobacco.
 WWU Münster

Díaz, Cecilia:
Investigation of traditional winemaking methods with a focus on spontaneous fermentation and the impact on aroma.
 RWTH Aachen University

Feller, Tanja:
Establishment of cystatin C specific antibody detection and transfer onto a biochip system.
 RWTH Aachen University

Klose, Holger:
Recombinant cellulose production in plants.
 RWTH Aachen University

Köster, Jessica:
Analytik niedermolekularer Metall-Liganden-Komplexe – Gleichgewichte in Pflanzen.
 Technische Universität Dortmund

Kotthoff, Matthias:
Molecular genetic and functional characterization of olfactory receptors for key food odorants.
 Technische Universität München

Schuh, Klaus Dieter:
Die Rolle von Prostacyclin in der peripheren und zentralen Schmerzverarbeitung.
 Goethe-Universität Frankfurt

Suo, Jing:
Role of thrombocytes in the development of inflammatory hyperalgesia.
 Goethe-Universität Frankfurt

Zang, Dong Dong:
Antinociceptive effects of FTY720 during neuropathic pain are mediated by spinal mechanisms.
 Goethe-Universität Frankfurt

Zielonka, Saskia:
Molecular and functional characterization of structural phloem proteins encoded by the Sieve Element Occlusion gene family.
 WWU Münster

PATENTE / PATENTS

2014 angemeldete Patente / Patent applications in 2014

Barth, S., Tur, M. K., Fitting, J.:
A new fusion protein to target and treat acute myeloid leukemia cells.
 PCT/EP2014/064304

Barth, S., Tur, M. K., Fitting, J.:
Antibodies for diagnosis of acute myeloid leukemia.
 PCT/EP2014/068116

Blessing, D., Holland, T., Sack, M.:
Fermentation systems.
 EP 14 166 157.9

Boes, A., Edguez, G., Beiss, V., Sack, M., Reimann, A., Fischer, R., Spiegel, H.:
Novel vaccines against apicomplexan pathogens.
 PCT/EP2014/058409

Boes, A., Spiegel, H., Edguez, G., Beiss, V., Sack, M., Reimann, A., Fischer, R.:
Multi-component-multistage malaria vaccine.
 EP14 001 155.2, US-provisional US61/972,002

Boes, A., Spiegel, H., Edgue, G., Beiss, V., Sack, M.,
Reimann, A., Fischer, R.:

Three component-multistage malaria vaccine.

EP 14 183 995.1, US-provisional US62/047,286

Christen, U., Lasch, S., Parnham, M. J.:

Combination therapy for the treatment of autoimmune diseases.

PCT/EP2014/057077

Fendel, R., Klockenbring, T., Maskus, D., Kapelski, S.,
Fischer, R., Reimann, A., Barth, S.:

Anti-plasmodium parasite antibodies.

EP 14 183 905.0

Fendel, R., Kapelski, S., Fischer, R., Reimann, A., Barth, S.:

Anti-parasitic complexes.

EP 14 182 195.9

Fendel, R., Kapelski, S., Reimann, A., Fischer, R., Barth, S.:

New class of therapeutic anti-malaria fusion proteins.

European Patent Application (2014)

EP14183905

Fendel, J., Klockenbring, T., Maskus, D., Reimann, S.,
Fischer, R., Barth, S.:

Inhibitory antibody to the *Plasmodium falciparum* cell surface protein AMA-1.

European Patent Application (2014), EP14183905

Fischer, R., Commandeur, U., Dickmeis, C.:

Kits comprising plus-sense single stranded RNA viral vectors and methods for producing polypeptides using the kits.

PCT/EP2014/055730

Fischer, R., Ostafe, R., Prodanovic, R.:

Novel glucose oxidase variants.

PCT/EP2014/057941

Genoveva, D., di Fiore, S., Fischer, R.:

Method for providing stable isoindole derivatives.

EP14 193 655.9

Hristodorov, O., Thepen, T., Barth, S.:

Use of CD64-blocking agents as enhancer of anti TNF- α therapy.

EP14 161 731.6

Holland, T., Blessing, D., Buntru, M., Vogel, S., Sack, M.:

Biomass controlled Mix-Mod fermentation strategy.

EP14166157.9

Holland, T., Blessing, D., Buntru, M., Vogel, S., Sack, M.:

Melleolid-Biosynthesegencluster aus *Amarillaria gallica* FU02472 und Beschreibung seiner möglichen Anwendung.

PCT/EP2014/050246

Knape, T., von Knethen, A., Parnham, M. J., Schubert-Zsilavec, M.,
Wurglics, M. Flesch, D.:

MTTB vermittelte Antagonisierung des nukleären Hormonrezeptors Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor.

EP14 187 969.2

Lötsch, J., Ultsch, A., Oertel, B. G., Geisslinger, G.:

Non-invasive method for prediction of opioid-analgesia and opioid blood concentrations.

PCT/EP2014/058749

Meyer dos Santos, S., Harder, S.:

Vorrichtung und ein Verfahren zur Bestimmung der Thrombingenerierung.

EP 14 156 941.4

Nölke, G., Kreuzaler, F., Schillberg, S., Barsoum, M., Fischer, R.:

Genetically modified higher plants with increased photosynthesis and biomass production, methods and use thereof.

EP14 195 613.6

Pradel, G., Simon, N., Fischer, R., Reimann, A.:

Novel transmission blocking malaria vaccine.

US-1 61/925,018; US-2 14/584,171

Salzig, M., Vilcinskas, A., Fischer, R.:

Use of metalloproteinase inhibitors against bacterial infections.

EP 14 175 566.0

Scholich, K., deBruin, N., Zinn, S., Geisslinger, G.:

Use of BLT2 agonists as analgesic.

EP 14 191 735.1

Sisignano, M., Brenneis, C., Scholich, K., Zinn, S., Geisslinger, G.:

CYP2J2-hemmende Substanzen als Therapeutika bei Chemotherapie-induzierten neuropathischen Schmerzen.

EP 14 186 624.4

Thepen, T., Hristodorov, D., Mladenov, R., Barth, S.:
Targeted modulation of macrophages.
 PCT/EP2014/060914

Vilcinskas, A., Fischer, R., Will, T.:
Novel pest control methods.
 PCT/EP2014/061084

Vilcinskas, A., Pöppel, A.-K., Wiesner, J.:
Polypeptides against Fungi.
 PCT/EP2014/051345

Vilcinskas, A., Salzig, M., Fischer, R.:
Insect metalloproteinase inhibitors.
 PCT/EP2014/066165

Weigert, A., Mora, J., Brüne, B., Parnham, M. J., Dillmann, C.,
 Geisslinger, G.:
**N-terminal modifiziertes, rekombinantes Interleukin 38
 (IL-38, IL 1F10) als neues Therapeutikum bei chronisch-
 entzündlichen Erkrankungen.**
 EP 14 178 478.5

2014 erteilte Patente / Patents issued in 2014

Barth, S., Tur, M. K., Stöcker, M., Fischer, R.:
Immunokinases.
 Kanadisches Patent: 2,553,261

Barth, S., Wüllner, U., Neef, I.:
Immuno-RNA-constructs.
 US- Patent: US 8,829,178 B1

Ribbert, M., Barth, S., Kampmeier, F.:
Self coupling recombinant antibody fusion proteins.
 ZL 2008 80100453.4

BACHELOR- UND MASTERARBEITEN (2014) / BACHELOR'S – AND MASTER'S THESES (2014)

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die am IME bzw.
 durch Mitarbeiter des IME betreuten Bachelor- und Masterarbeiten.

The following chart summarizes the Bachelor's – and Master's theses
 composed at the IME or supervised by IME scientists.

	Bachelorarbeiten / BSc	Masterarbeiten / MA	Summe / total
IME-AE	2	5	7
IME-MB	8	20	28
IME	10	25	35

VORTRÄGE UND POSTERPRÄSENTATIONEN (2014) / PLATFORM PRESENTATIONS AND POSTERS (2014)

Unter den beiden folgenden QR-Codes können die wichtigsten von
 den Mitarbeitern des IME gehaltenen Vorträge und Posterpräsentationen
 eingesehen werden.

The most important platform and poster presentations performed
 by IME employees can be found under the mentioned QR codes.

Vorträge / Platform presentations



http://www.ime.fraunhofer.de/content/dam/ime/de/documents/Publikationen/GB_2014_Vortraege-1.pdf

Posterpräsentationen / Poster presentations



http://www.ime.fraunhofer.de/content/dam/ime/de/documents/Publikationen/GB_2014_Poster-1.pdf

IMPRESSUM

EDITORIAL NOTES

Herausgeber / *Published by*

Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und
Angewandte Oekologie IME
Forckenbeckstr. 6
52074 Aachen

Alle Rechte vorbehalten.

Nachdruck nur mit Genehmigung des Fraunhofer IME.

*Fraunhofer Institute for Molecular Biology and
Applied Ecology IME*

All rights reserved.

Reproduction only with permission from Fraunhofer IME.

Redaktion / *Editors*

Prof. Dr. Rainer Fischer
Prof. Dr. Christoph Schäfers
Dr. Richard Twyman

Koordination und Gestaltung / *Coordination*

Dr. Arno Pütz
Brigitte Peine
Sabine Dzuck

Layout, Satz, Bildverarbeitung / *DTP*

Maren Luitjens, Berlin

Druck / *Production*

Fraunhofer IRB Mediendienstleistungen, Stuttgart

Bildquellen / *Photo acknowledgements*

p. 12: Frank Peinemann
p. 14, 15: Klaus-Peter Kappest
p: 30, 32: Ulrich Kaifer
p. 33: panthermedia/Katja Beetz
p. 37: D.N.S. Werbeagentur
p. 77 (F2): Hamilton Bonaduz AG
p. 83: Klaus-Peter Kappest
p. 85: Frank Peinemann
p. 87: iStockphoto.com/PhilAugustavo
p. 91: gaiac, Aachen
p. 93: Carlo Morelli (Forum Natura Mediterraneo)
p. 95: Hubert Pauly
p. 97: Frank Peinemann
p. 99: panthermedia/Liane Matrisch
p. 104: D.N.S. Werbeagentur
p. 111 (F2 & F3): Sanofi-Aventis
p. 112 (F4): Sanofi-Aventis
p. 113 (F5-F7): Sanofi-Aventis
p. 125: BfR
p. 126: Dirk Masbaum, BIO Deutschland
p. 132: Fraunhofer IIS
p. 133 (links/left): Fraunhofer IBMT
p. 133 (rechts/right): Fraunhofer IPK
p. 134: MEV-Verlag
p. 135 (rechts/right): Fraunhofer IVV
p. 136: Thorwald Hoffmann, www.geschossen.com

Weiteres Bildmaterial / *further photographs*

Fraunhofer IME, Fraunhofer CMB, FCR – Center for Systems
Biotechnology, Fraunhofer-Gesellschaft, RWTH Aachen

Titelfoto / *Photo coverage*

Darstellung der Vaskularisation der Hände mittels
fluoreszenzoptischer Bildgebung (Xiralite(R))
*Vascularization of the hands visualized by florescence
optical imaging (Xiralite(R))*

FRAUNHOFER IME

Fraunhofer IME

Bereich Molekularbiologie

Forckenbeckstr. 6
52074 Aachen, Germany
Tel: +49 241 6085-0
Fax: +49 241 6085-10000

Fraunhofer IME

Bereich Angewandte Oekologie

Auf dem Aberg 1
57392 Schmallenberg, Germany
Tel: +49 2972 302-0
Fax: +49 2972 302-319

Fraunhofer IME

Abteilung Funktionelle & Angewandte Genomik

Schlossplatz 8
48143 Münster, Germany
Tel: +49 251 8322-302
Fax: +49 251 8328-371

Fraunhofer IME

**Projektgruppe Insektenbiotechnologie
& Bioressourcen**

Winchesterstr. 2
35394 Gießen, Germany
Tel: +49 641 9939-500
Fax: +49 641 4808-581

Fraunhofer IME

**Projektgruppe Translationale Medizin
& Pharmakologie**

Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main, Germany
Tel: +49 69 6301-7619
Fax: +49 69 6301-7617

Fraunhofer IME

Abteilung ScreeningPort

Schnackenburgallee 114
22525 Hamburg, Germany
Tel: +49 40 303764-0
Fax: +49 40 303764-100

**Fraunhofer Center for
Molecular Biotechnology CMB**

9 Innovation Way, Suite 200
Newark, DE 19711, USA
Tel: +1 302 369 3766

**Fraunhofer Chile Research –
Center for Systems Biotechnology CSB**

Avenida M. Sánchez
Fontecilla 310, Piso 14
Las Condes
7550296 Santiago, Chile
Tel: +56 2 378 1652