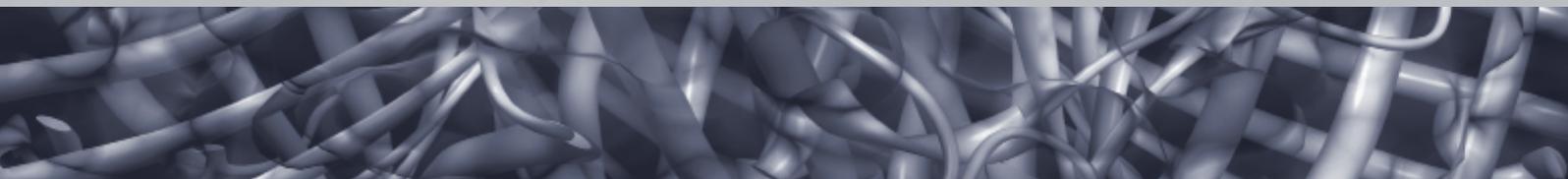
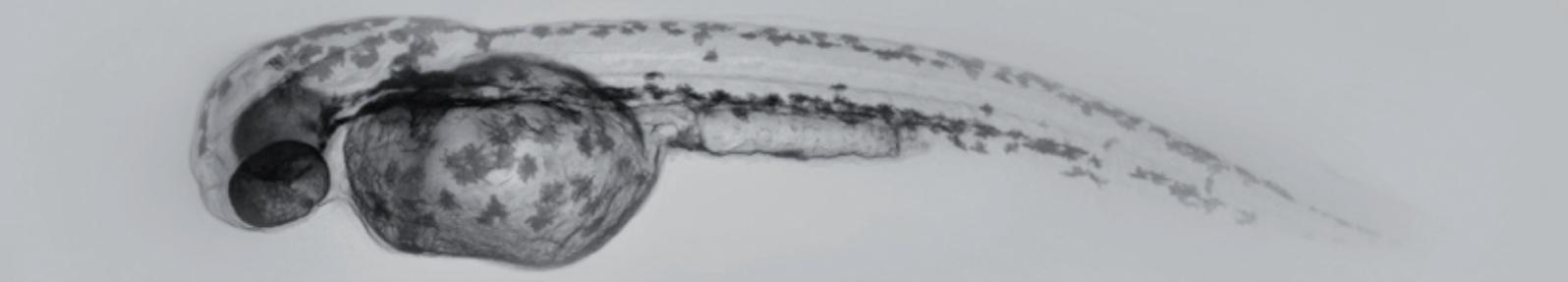




Fraunhofer

IME

FRAUNHOFER-INSTITUT FÜR MOLEKULARBIOLOGIE UND ANGEWANDTE OEKOLOGIE



**JAHRESBERICHT
ANNUAL REPORT
2010/2011**

FRAUNHOFER IME

**JAHRESBERICHT
ANNUAL REPORT
2010/2011**

WILLKOMMEN

WELCOME

Das Jahr 2010 stand für das Fraunhofer IME im Zeichen der Stabilisierung des im Vorjahr erreichten hohen Niveaus. Bei zurückgehenden Investitionen stieg der Betriebshaushalt um 7,7 %. Bei der Finanzierung des Gesamthaushaltes konnte der externe Ertrag sogar um 18,5 % gesteigert werden, was einem Rho-Gesamt von 85,1 % und damit einem Rekordergebnis entspricht. Mit 36,5 % erreichte das Rho-Wirtschaft einen ebenso hohen Wert wie im Vorjahr.

Im Bereich der Molekularbiologie am Standort Aachen konnten vor allem die Aktivitäten zur Produktion pharmazeutischer Proteine weiter ausgebaut werden. Neben der Entwicklung neuer Produktkandidaten und verbesserter Produktionsprozesse wurde der erste größere Industriauftrag zur Herstellung eines Malariavakzins für eine klinische Prüfung in der GMP-Anlage erfolgreich ausgeführt. Unter anderem konnte damit gezeigt werden, dass die Anlage dem Anspruch gerecht wird, ‚Multipurpose‘ GMP-Kapazität für klinische Prüfware bereitzustellen. (Seite 56)

Die IME-Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Dirk Prüfer an der Westfälischen-Wilhelms-Universität WWU Münster wurde im Dezember 2010 offizielle Außenstelle des IME (Seite 94), was für die Weiterentwicklung der Gruppe mit dem Forschungsschwerpunkt „Pflanzenbasierte Polymere“ essentiell sein wird.

Der Standort in Gießen erhielt den lang ersehnten Förderbescheid für den LOEWE-Schwerpunkt im Bereich der Insektenbiotechnologie und kann nun sein volles Entwicklungspotential entfalten (Seite 82 - 87). Die Urkunde hierzu wurde am 11. November 2010 feierlich von Frau Ministerin Kühne-Hörmann an Prof. Dr. Ulrich Buller und Prof. Dr. Andreas Vilcinskas übergeben.

Im Oktober 2010 unterschrieben der chilenische Wissenschaftsminister, Juan Andrés Fontaine, und der Fraunhofer Finanzvorstand, Prof. Dr. Alfred Gossner, eine gemeinsame Erklärung zur Gründung des Fraunhofer Chile Research – Center for Systems Biotechnology. Vom 6. bis 8. Januar 2011 fand die Auftaktveranstaltung in Santiago de Chile statt. Zum Leiter des Centers

wurde Dr. Wolfgang Schuch berufen. (Seite 92)

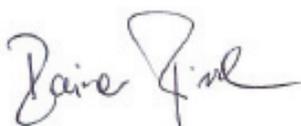
Auch für das Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology in Delaware, USA, war 2010 ein weiteres wirtschaftlich und wissenschaftlich erfolgreiches Jahr mit nunmehr zwei Impfstoffkandidaten für klinische Studien der Phase I (Seite 88-91).

Der Bereich Angewandte Oekologie des IME konnte in allen Geschäftsfeldern seinen Kundenstamm weiter ausbauen. Er gehört im Bereich der Studien zur ausführlichen Risikobewertung (z. B. Mesokosmosstudien, Fish Full Life Cycle Tests) inzwischen zu den weltweit größten und erfolgreichsten Anbietern und prägt die Entwicklung von Prüfrichtlinien und Teststrategien auf EU- und OECD-Ebene maßgeblich mit. Dazu gehört etwa die Anpassung von OECD-Richtlinien zur Chemikalienprüfung an die Notwendigkeiten zur Prüfung von Nanopartikeln.

Das neue Geschäftsfeld „Aufnahme und Metabolismus von Agrochemikalien“ wurde durch die Neuanschaffung eines LC-NMR 700 MHz zur Metabolitenaufklärung gestärkt. Diese enorme strategische Investition wird dem IME in Zukunft zu einem weiteren wichtigen Alleinstellungsmerkmal verhelfen. In Bezug auf Nutztiere wurde die Metabolismusforschung für Fische bereits erfolgreich etabliert (Seite 78). Eine Ausdehnung auf Geflügel und Wiederkäuer in Zusammenarbeit mit dem Forschungszentrum Neu-Ulrichstein ist in Vorbereitung.

Wir danken allen Geschäftspartnern für die vertrauensvolle Zusammenarbeit im vergangenen Jahr. Das hervorragende Betriebsergebnis ist dem unermüdlichen und motivierten Einsatz aller Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IME geschuldet, für welchen wir allen unseren größten Dank aussprechen möchten.

Aachen und Schmallenberg, März 2011



Prof. Dr. Rainer Fischer



Dr. Christoph Schäfers



In 2010, Fraunhofer IME maintained the high performance level it achieved the year before. Although total investment was reduced, the operating budget increased by 7.7 %, and external revenues increased by 18.5 %, corresponding to a total Rho of 85.1 %. This is a record for the IME. The Rho from industrial projects remained at 36.5 %, matching our achievements in 2009.

The Molecular Biology Division in Aachen extended and developed its activities in the area of pharmaceutical protein production, with new product candidates in development and improved production processes established in the GMP facility. This resulted in our first major order from industry: the manufacture of a candidate malaria vaccine for clinical trials. This has confirmed without doubt that we can meet the demand of providing a multipurpose GMP facility for clinical development.

In December 2010, Prof. Dr. Dirk Prüfer's group at the Westfälische-Wilhelms-Universität (WWU) Münster was officially established as a new Fraunhofer IME outpost (page 95). This provides enormous scope for the development of additional projects focusing on plant-derived polymers.

The new IME Bioresources Project Group in Giessen received the long-awaited confirmation of financial support within the LOEWE program for insect biotechnology, which will allow the group to flourish and develop new projects (page 82 - 87). The official document was handed to Prof. Dr. Ulrich Buller, Fraunhofer Executive Board, and Prof. Dr. Andreas Vilcinskas, Head of the Fraunhofer Bioresources Project Group, by State Minister Eva Kühne-Hörmann on November 11th, 2010.

In October 2010 the Chilean Minister for Commercial Affairs, Juan Andrés Fontaine, and the Chief Financial Officer of the Fraunhofer-Gesellschaft, Prof. Dr. Alfred Gossner, signed a bilateral agreement to launch the Fraunhofer Chile Research Center for Systems Biotechnology. The kick-off event took place in Santiago de Chile, January 6-8, 2011. Dr. Wolfgang

Schuch was appointed head of the Center (Page 93).

The Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology in Delaware, USA, also enjoyed an economically and scientifically successful year with two vaccine candidates now in clinical phase I studies (page 89-91).

The Applied Ecology Division gained several new clients in all its business fields in 2010. In the context of higher-tier risk assessment studies (such as mesocosm studies and fish full life cycle tests) the division is now among the world's largest and most successful institutions, contributing significantly to the development of test guidelines and strategies at the EU and OECD levels. For example, this has included the adaptation of OECD chemical testing guidelines to incorporate nanomaterials.

The novel business area "Uptake and metabolism of agricultural chemicals" was strengthened by the acquisition of a 700-MHz LC-NMR for metabolite analysis and identification. This enormous strategic investment provides the IME with unique opportunities to attract further research contracts, and we have already used the new acquisition for metabolic analysis in fish (page 79). We are also embarking on a collaborative project with the Research Center Neu-Ulrichstein to extend the analysis to poultry and ruminants.

We would like to thank our business partners for their loyalty and cooperation throughout 2010, and our highly motivated and dedicated personnel, who have worked hard to achieve this year's outstanding operational performance.

Aachen and Schmallenberg, March 2011

Prof. Dr. Rainer Fischer

Dr. Christoph Schäfers

INHALT

Vorwort	2
---------------	---

DAS INSTITUT IM PROFIL

Geschäftsfelder	6
Organigramm	16
Kuratorium	18

FORSCHUNGS- UND DIENSTLEISTUNGSANGEBOT 20

DAS INSTITUT IN ZAHLEN 34

FORSCHUNGSARBEITEN UND ANWENDUNGEN, 2010

Molekularbiologie

▪ Tilling als Werkzeug in der Kartoffelzüchtung	38
▪ Modifizierte lumineszierende Kalziumphosphat-Nanopartikel für biomedizinische Anwendungen	40
▪ Molekular-optische <i>in vivo</i> -Imagingverfahren zur Entwicklung neuer Tumorthérapien	42
▪ Magnetischer Immunoassay zur Detektion von Pflanzenpathogenen	44
▪ 2D Elektrophorese – Analyse komplexer Proteingemische	46
▪ Aufklärung von Naturstoffbiosynthesen	48
▪ Herstellung von Impfstoffen mittels Pflanzen	50
▪ Biofilm-abbauende Stoffe aus Insekten	52
▪ Entwicklung von Pflanzenzellkulturmedien mittels statistischer Versuchsplanung	54
▪ Entwicklung eines Produktionsprozesses für einen Impfstoffkandidaten	56

Angewandte Oekologie

▪ Monitoring von Hexabromcyclododecan in Fischen europäischer Gewässer	58
▪ Untersuchung des Abbaus von Flockungshilfsmitteln in Böden nach Klärschlamm Düngung	60
▪ Können Fettsäuremuster Unterschiede in der Kontamination von Kormoraneiern erklären?	62

▪ Literaturstudie: Aufnahme und Verbleib von Dioxinen, dl-PCB und PCB in Organismen	64
▪ Eignung der SPME für Biokonzentrationsstudien mit Fischen nach OECD TG 305	66
▪ Zebrafisch-Embryonen erleichtern die Detektion von Neurotoxinen in der Ökotoxikologie	68
▪ Einfluss von nanoskaligem TiO ₂ auf die Reproduktion von Regenwürmern (<i>Eisenia andrei</i>)	70
▪ Effekte von Nickel auf Algen und Wirbellose in Süßwassermikrokosmen	72
▪ Georeferenzierte probabilistische Risikobewertung von Pflanzenschutzmitteln	74
▪ Food Chain Management – Ganzheitliche Verfahren für Qualität, Sicherheit und Transparenz in der Lebensmittelkette	76
▪ Testsystem zur Untersuchung der Metabolisierung von Pflanzenschutzmitteln in Zuchtfischen	78
▪ Metabolismus-Studien: Applikationstechnik in Raumkulturen	80

SONDERBEITRAG

Die Fraunhofer-Gruppe Bio-Ressourcen im LOEWE-Schwerpunkt Insektenbiotechnologie	82
--	----

NAMEN, DATEN, EREIGNISSE

Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology (CMB)	88
Startschuss für Fraunhofer-Chile Research – Center for Systems Biotechnology	92
Einweihung einer IME-Außenstelle an der Universität Münster	94
Fraunhofer IME präsentiert „LATERRA“-Projekt beim Südwestfalentag 2010	94

NETZWERKE UND KOOPERATIONEN IN WISSENSCHAFT UND INDUSTRIE 98

VERÖFFENTLICHUNGEN UND PRÄSENTATIONEN 112

Impressum	133
-----------------	-----

CONTENT

Preface	3
---------------	---

FRAUNHOFER IME PROFILE

Business areas	7
Organization	16
Advisory Board	19

RESEARCH, DEVELOPMENT AND SERVICES 21

INSTITUTE DATA, 2010 35

RESEARCH ACTIVITIES AND APPLICATIONS, 2010

Molecular Biology

▪ Tilling as a tool in potato breeding	39
▪ Modified luminescent calcium phosphate nanoparticles for biomedical applications	41
▪ Molecular optical <i>in vivo</i> imaging approaches for the development of new tumor therapies	43
▪ Magnetic immunoassay for plant pathogen detection ..	45
▪ 2D Electrophoresis – Analysis of complex protein mixtures	47
▪ Elucidation of natural product biosynthesis pathways ..	49
▪ Plant-based production of vaccines	51
▪ Biofilm-degrading compounds from insects	53
▪ Development of plant cell media using statistical experimental design	55
▪ Process development for a vaccine candidate	57

Applied Ecology

▪ Monitoring of hexabromocyclododecane in fish from European waters	59
▪ Degradation of synthetic flocculants in soils after sewage sludge fertilisation	61
▪ Can fatty acids explain differences in contaminant levels in cormorant eggs?	63
▪ Literature review: Uptake and fate of dioxin-like compounds in organisms	65

▪ Suitability of SPME for fish bioconcentration studies according to OECD TG 305	67
▪ Zebrafish embryos facilitate the detection of neurotoxins in ecotoxicology	69
▪ Effect of nanoscale TiO ₂ on the reproduction of earthworms (<i>Eisenia andrei</i>)	71
▪ Effects of nickel on algae and invertebrates in freshwater microcosms	73
▪ Geodata-based probabilistic risk assessment of plant protection products	75
▪ FCM – Integrated process for quality, safety and transparency in the food chain	77
▪ Test system to study the metabolism of pesticides in farmed fish	79
▪ Metabolism studies: Application technology in tall-growing crops	81

FEATURE ARTICLE

The Fraunhofer Bioresources Group within the LOEWE Program for Insect Biotechnology	83
---	----

NAMES, DATES, EVENTS

Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology (CMB)	89
Launch of the Fraunhofer Chile Research – Center for Systems Biotechnology	93
Opening of a new IME outpost at University of Münster ...	95
Fraunhofer IME presents the LATERRA project at the Südwestfalentag 2010	95

NETWORKS AND COOPERATIONS IN SCIENCE AND INDUSTRY 98

PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS 112

Editorial notes	133
-----------------------	-----

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.

MOLEKULARBIOLOGIE

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

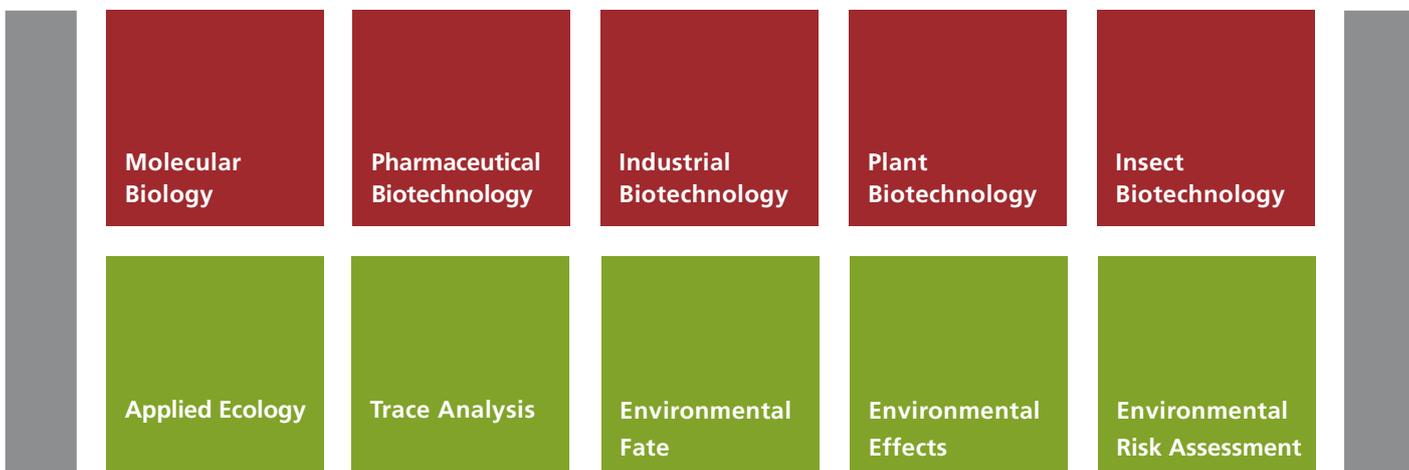
Funktionelle und Angewandte Genomik

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

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

Pharmazeutische Produktentwicklung

Seit der Erstbeschreibung der Antikörpertechnologie sind ca. 35 Jahre vergangen. Heute nehmen Antikörper eine Schlüsselstellung in der stetig wachsenden biotechnologisch ausgerichteten Industrie ein. Etwa 30 Antikörper wurden inzwischen weltweit zugelassen; einige haben einen Blockbuster-Status erreicht, mit Erträgen, die die Milliardengrenze überschritten haben. Basierend auf soliden Erfahrungen zur Expression schwieriger Fusionsproteine in Bakterien und Säugerzellen sind die Hauptschwerpunkte des Geschäftsfeldes neben der Generierung neuer Antikörper sowohl die Entwicklung neuer Antikörper-basierter Pharmazeutika für den klinischen Einsatz bei Mensch und Tier als auch die Optimierung wirtschaftlich etablierter bzw. pharmazeutisch relevanter Diagnostika und Therapeutika. Antigen-spezifische und potenziell neue Wirksubstanzen werden aus immunisierten Tieren vor allem über Hybridomtechnologie isoliert. Zur Produktoptimierung werden rekombinante Methoden eingesetzt, die ein rationales Protein-design 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.



OPERATIONAL AND SCIENTIFIC APPROACH, BUSINESS AREAS

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

MOLECULAR BIOLOGY

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

Functional and Applied Genomics

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

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

Pharmaceutical Product Development

Nearly 35 years have passed since the first process for creating monoclonal antibodies (mAbs) was introduced. Today, more than 30mAbs have been approved around the world and they are a key component of the burgeoning biotechnology industry. Some mAbs have attained blockbuster status with sales of more than one billion dollars per year.

In the Pharmaceutical Product Development business area we have solid expertise in the production of difficult recombinant fusion proteins using bacteria and mammalian cells. The primary focal points of this business area include the development of new antibody-based reagents as diagnostics and therapeutics in humans and animals and the optimization of commercially established or pharmaceutically relevant diagnostic and therapeutic products. New, antigen-specific reagents are usually isolated from immunized animals using hybridoma technology. Combinatorial approaches involving molecular evolution are used to optimize these recombinant reagents, facilitating rational protein design.

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



Pflanzenbiotechnologie

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

Industrielle Biotechnologie

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

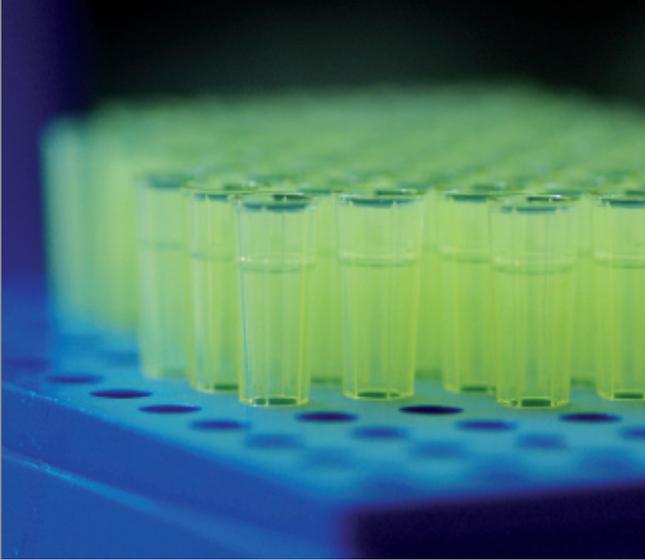
Pharmazeutika. Oft ist die Verfügbarkeit dieser Naturstoffe in der Natur begrenzt und gleichzeitig eine chemische Synthese aufgrund zumeist sehr anspruchsvoller chemischer Strukturen schwierig und damit unökonomisch. Das Metabolic Engineering und die Biokatalyse (unter Verwendung isolierter Enzyme) bieten eine attraktive Lösung zur Behebung dieser Problematik.

Das Geschäftsfeld Industrielle Biotechnologie beschäftigt sich mit der biotechnologischen Herstellung von Naturstoffen und anderen chemischen Molekülen mittels Metabolic Engineering von ganzen Mikroorganismen oder unter Verwendung von isolierten Enzymen.

Integrierte Produktionsplattformen

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

Aufgrund unserer langjährigen Erfahrung mit den relevanten Expressionssystemen im Pilotmaßstab und einer Vielzahl unterschiedlichster Proteine steht das Geschäftsfeld IPP Industriekunden und Kooperationspartnern in diesem Aufgabenfeld planerisch und praktisch zur Seite. Wir betreiben die GMP-Anlage des IME, die über zwei unabhängige Produktionsstraßen mit bis zu 350 L Fermentationsvolumen und entsprechende Kapazitäten in der Reinigung und Aufarbeitung verfügt. Seit 2009 besteht eine Herstellungserlaubnis gem. § 15 AMG für biopharmazeutische Wirkstoffe für klinische Prüfungen. 2010 wurde im Auftrag eines Industriepartners eine Kampagne zur Herstellung eines rekombinanten Impfstoffs in Hefen durchgeführt.



Plant Biotechnology

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

Industrial Biotechnology

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

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

Integrated Production Platforms

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



Insektenbiotechnologie

Die Fraunhofer-Projektgruppe Bio-Ressourcen ist am Technologie- und Innovationszentrum Gießen (TIG) untergebracht und erweitert das Portfolio des IME, indem sie sich als erste operative Einheit in Deutschland der Insektenbiotechnologie widmet. Diese junge und weltweit prosperierende Disziplin mit hohem Wertschöpfungspotenzial fokussiert auf die Erschließung von Insekten als biologische Ressource für neue Leitstrukturen und auf die Entwicklung von innovativen Strategien für ihre Anwendung in der Medizin, im Pflanzenschutz oder in der industriellen Biotechnologie. Insekten repräsentieren mit über einer Million bekannter Arten im Hinblick auf die Biodiversität die erfolgreichste Organismengruppe, welche die Evolution hervorgebracht hat. Um ihre ebenso beeindruckende biologische Vielfalt auf molekularer Ebene für die Rote, die Grüne und die Weiße Biotechnologie nutzbar machen zu können, werden neue Leitstrukturen wie antimikrobiell wirksame Peptide oder Enzyme mit proteomischen, transkriptomischen und bioinformatischen Methoden in Insekten identifiziert und anschließend in rekombinanter oder synthetischer Form dargestellt. Weiterhin widmet sich die Fraunhofer-Projektgruppe der Entwicklung von geeigneten Insektenarten (z. B. der Rotbraune Reismehlkäfer *Tribolium castaneum*) als Modell- bzw. Indikatororganismen für die Evaluierung des Risikopotenzials von Chemikalien (REACH), für ökotoxikologische Studien oder die Überwachung von Lebens- und Futtermitteln. (Siehe auch S. 82-86.)

Auftragsarbeiten

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



Bioresources and Insect Biotechnology

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

(See also pages 83-87.)

Contract Services

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



ANGEWANDTE OEKOLOGIE

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

Chemikalien- und Produktsicherheit

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

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 1107/2009¹) geprüft und bewertet. Die experimentelle Arbeit wird durch Expositions- und Wirkungsmodellierung, Gutachten und Beratung ergänzt. Wir wollen Umweltrisiken besser quantifizieren und Unsicherheiten bei der Bewertung verringern. Dabei verstehen wir uns als wissenschaftliche Vermittlungsinstanz zwischen Industrie und Behörden.

Aufnahme und Metabolismus von Agrochemikalien

In diesem neuen Geschäftsfeld untersuchen wir die Aufnahme und den Metabolismus von Agrochemikalien in Nutzpflanzen und Nutztieren (zunächst in Fischen) gemäß nationaler und internationaler Pflanzenschutzgesetzgebung (insbesondere EC 1107/2009¹) als Grundlage für die Bewertung des Risikos für Verbraucher.



APPLIED ECOLOGY

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

Chemical and Product Safety

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

Fate and Effect of Agrochemicals

In this business area, we assess and investigate plant protection products (PPPs) for their environmental risk according to national and international legislation covering the registration of PPPs, e. g. EC 1107/2009¹. Further to the determination of intrinsic substance properties, special emphasis is placed on the development and application of targeted studies addressing specific concerns, including both standardized and higher-tier studies for risk assessment. Experimental work is supported and finalized by exposure and effect modeling, expert reports and consultations. We support our clients in the quantification of risks and the clarification of concerns. These issues are addressed in specific studies to minimize uncertainties in risk assessment. Thus, our role is to act as a scientific mediator between industry and regulatory bodies.

Uptake and Metabolism of Agrochemicals

This new business area comprises the investigation of uptake and metabolism of agrochemicals in crops and farm animals (initially cultured fish) according to national and international legislation, e. g. EC 1107/2009¹ as basis for the assessment of consumer risks.

¹Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council of 21 October 2009 concerning the placing of plant protection products on the market and repealing Council Directives 79/117/EEC and 91/414/EEC



Lebens- und Futtermittelsicherheit

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

Dieses Geschäftsfeld umfasst die Untersuchung und Bewertung von Bedarfsgegenständen, Lebens- und Futtermitteln im Kontext nationaler und internationaler vorgegebener gesetzlicher Normen sowie deren rechtliche Begutachtung. Einen Schwerpunkt stellt die Entwicklung innovativer Detektionsverfahren dar, die zur Analytik von Lebens- und Futtermitteln eingesetzt werden. Durch die Entwicklung derartiger Methoden sollen Nachweismethoden verbessert oder ergänzt werden, um eine hohe Qualität und Sicherheit für den Verbraucher zu gewährleisten. Beispiele sind etwa der innovative Ansatz zur Tierartendifferenzierung oder schnelle Gassensoren zur Sicherung der Produktionsqualität von Lebensmitteln.

Diese Expertise leistet einen wichtigen Beitrag im Rahmen des Food Chain Managements. Das IME ist dabei in der Lage, mit seinen Partnern in der Fraunhofer-Allianz Food Chain Management FCM (siehe S. 102) umfassende Lösungen anzubieten.

Umweltmonitoring

Grundlage vieler wirtschaftlicher, aber auch umweltpolitischer Entscheidungen ist die Kenntnis des Vorkommens und der Verteilung von Stoffen in der Umwelt. Wir verfügen über jahrzehntelange Erfahrungen in der Erfassung von Zielsubstanzen in allen Umweltmatrizes. Moderne Geräte und Verfahren der Spurenanalytik erlauben uns die Bestimmung von Elementen und organischen Verbindungen im Spurenbereich. Zur Qualitätssicherung sind wir für die Prüfarten Atomspektrometrie, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie, Gaschromatographie und Probenvorbereitung akkreditiert. Mit dem Betrieb der Umweltprobenbank des Bundes im Auftrag des Umweltbundesamtes ist das Institut zudem an einem zentralen Element der ökologischen Umweltbeobachtung in Deutschland beteiligt.

Boden- und Gewässerschutz

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



Food and Feed Safety

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

This business area is concerned with the examination and assessment of commodities, food and feed in the context of national and international legal standards as well as related expert opinions. One of our main activities is the development of innovative detection procedures for use in food and feed analysis. The objective is to improve or complement existing detection methods, thus ensuring high-quality standards and safety levels for the consumer. Examples include the system we developed to distinguish animal species in food and rapid gas sensors to ensure food production quality.

This expertise is an important contribution to food chain management. The IME, together with its partners in the Fraunhofer Food Chain Management Alliance FCM (see page 103), is able to provide comprehensive solutions in this area.

Environmental Monitoring

Many economic and environmental policy decisions are based on what is known about the occurrence and distribution of chemical substances in the environment. We have long experience in the detection of target compounds in all environmental matrices. Modern devices and procedures for trace analysis enable us to identify elements and organic compounds at the lowest detection levels. For quality assurance we hold accreditations for atomic spectrometry, high performance liquid chromatography, gas chromatography and sample preparation. The Fraunhofer IME also maintains the German Federal Environmental Specimen Bank on behalf of the Federal Environment Agency, and in this context we participate as a central component of the ecological environmental observation program in Germany.

Soil and Water Protection

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

KURATORIUM

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

Prof. Dr. Dieter Berg (Vorsitzender)

ehemals Bayer CropScience AG, Monheim

Dr. Carl Bulich

Bundesverband Deutscher Pflanzenzüchter e.V., Bonn

Dr. Terry Clark

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

Dr. Gerhard Görlitz

Bayer CropScience AG, Monheim

Dr. Rolf Günther

Altonabiotec, Hamburg

Prof. Dr. Frank Laplace

Bundesministerium für Bildung und Forschung, Berlin

Dr. Manfred Lefèvre

Syngenta Agro GmbH, Maintal

Dr. Hans-Gerd Nolting

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Braunschweig

Dr. Christian Patermann

Forschungszentrum Jülich, Bonn

Dr. Thomas Reichelt

Bundesministerium der Verteidigung, Bonn

Prof. Dr. Joachim Schiemann

Julius-Kühn Institut, Bundesforschungsinstitut für Kulturpflanzenforschung, Braunschweig

Prof. Dr.-Ing. Ernst Schmachtenberg

Rektor, RWTH Aachen

MinDirig Karl Schultheis

Landtag Nordrhein-Westfalen, Düsseldorf

Dr. Harald Seulberger (stellvertretender Vorsitzender)

BASF AG, Limburgerhof

Dr. Klaus G. Steinhäuser

Umweltbundesamt, Dessau

Dr. Walter Sterzel

Henkel KGaA, Düsseldorf

Dr. Hans-Ulrich Wiese

ehemals Fraunhofer-Vorstand (ständiger Gast im Kuratorium)

Die jährliche Kuratoriumssitzung wurde am 23. April 2010 im Fraunhofer IME in Aachen abgehalten. Der Vorstand der Fraunhofer-Gesellschaft war durch Herrn Professor Dr. Ulrich Buller vertreten.

ADVISORY BOARD

In 2010, the following representatives from government, industry and academia were members of the Advisory Board:

Prof. Dr. Dieter Berg (Chairman)

formely Bayer CropScience AG, Monheim

Dr. Carl Bulich

German Plant Breeders' Association, Bonn

Dr. Terry Clark

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

Dr. Gerhard Görlitz

Bayer CropScience AG, Monheim

Dr. Rolf Günther

Altonabiotec, Hamburg

Prof. Dr. Frank Laplace

Federal Ministry of Education and Research, Berlin

Dr. Manfred Lefèvre

Syngenta Agro GmbH, Maintal

Dr. Hans-Gerd Nolting

Federal Office of Consumer Protection and Food Safety,
Braunschweig

Dr. Christian Patermann

Research Centre Jülich, Bonn

Dr. Thomas Reichelt

Federal Ministry of Defence, Bonn

Prof. Dr. Joachim Schiemann

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

Prof. Dr.-Ing. Ernst Schmachtenberg

Rector, RWTH Aachen

MinDirig Karl Schultheis

Landtag, State North Rhine-Westphalia, Düsseldorf

Dr. Harald Seulberger (Vice Chairman)

BASF AG, Limburgerhof

Dr. Walter Sterzel

Henkel KGaA, Düsseldorf

Dr. Klaus G. Steinhäuser

German Federal Environment Agency, Dessau

Dr. Hans-Ulrich Wiese

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

The annual meeting of the Advisory Board was held on
April 23, 2010 in the Fraunhofer IME in Aachen.

The Executive Board of the Fraunhofer-Gesellschaft was
represented by Professor Dr. Ulrich Buller.

FORSCHUNGS- UND DIENSTLEISTUNGSANGEBOT

RESEARCH, DEVELOPMENT AND SERVICES

Funktionelle und Angewandte Genomik

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

Ansprechpartner

Prof. Dr. Dirk Prüfer

Tel: +49 251 8322-302

dirk.pruefer@ime.fraunhofer.de

Pharmazeutische Produktentwicklung

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

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

Ansprechpartner

Prof. Dr. Dr. Stefan Barth

Tel: +49 241 6085-11060

stefan.barth@ime.fraunhofer.de

Pflanzenbiotechnologie

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

Ansprechpartner

Dr. Stefan Schillberg

Tel: +49 241 6085-11050

stefan.schillberg@ime.fraunhofer.de

MOLEKULARBIOLOGIE

MOLECULAR BIOLOGY

Functional and Applied Genomics

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

Contact

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

Development of Pharmaceutical Products

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

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

Contact

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

Plant Biotechnology

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

Contact

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



Industrielle Biotechnologie

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

Ansprechpartner

Dr. Stefan Jennewein

Tel: +49 241 6085-12120

stefan.jennewein@ime.fraunhofer.de

Integrierte Produktionsplattformen

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

Ansprechpartner

Dr. Stephan Hellwig

Tel: +49 241 6085-13070

stephan.hellwig@ime.fraunhofer.de

Dr. Jürgen Drossard

Tel: +49 241 6085-13060

juergen.drossard@ime.fraunhofer.de

Insektenbiotechnologie

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

Ansprechpartner

Prof. Dr. Andreas Vilcinskis

Tel: +49 641 9939-500

andreas.vilcinskis@ime.fraunhofer.de

Molecular Biotechnology (Fraunhofer CMB, USA)

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

Ansprechpartner

Dr. Vidadi M. Yusibov

Tel: +1 302 369 37 66

vyusibov@fraunhofer-cmb.org



Industrial Biotechnology

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

Contact

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

Integrated Production Platforms

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

Contact

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

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

Bioresources and Insect Biotechnology

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

Contact

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

Molecular Biotechnology (Fraunhofer CMB, USA)

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

Contact

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

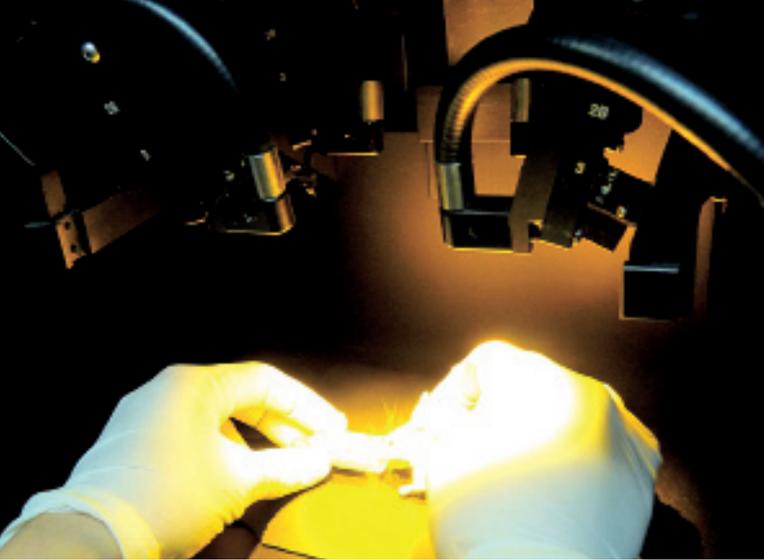


Auftragsarbeiten

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

Contract Services

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



Contact / Ansprechpartner

DNA sequencing / chip technologies

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

Proteomics, protein bioanalytics

Protein crystallization and structural prediction

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

Metabolic engineering and natural products

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

Cell sorting

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

Simon Vogel

Tel: +49 241 6085-11121
simon.vogel@ime.fraunhofer.de

High Throughput Imaging (HTI)

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

Plant transformation / antibody generation

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

Production of recombinant proteins

Biotech process development

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

Recombinant antibody technologies / bioassay development

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

Recombinant immunodiagnostics and -therapeutics

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

Animal models / *in vivo* imaging

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

Immunization strategies

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

Downstream processing

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

cGMP-compliant production of clinical-grade API

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

ANGEWANDTE OEKOLOGIE APPLIED ECOLOGY

Chemikalien- und Produktsicherheit

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

Ansprechpartner

Chemie: Dr. Dieter Hennecke

Tel: +49 2972 302 - 209

dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de

Ökotoxikologie: Dr. Andrea Wenzel

Tel: +49 2972 302 - 329

andrea.wenzel@ime.fraunhofer.de

Nanomaterialien: Dr. Kerstin Hund-Rinke

Tel: +49 2972 302 - 266

kerstin.hund-rinke@ime.fraunhofer.de

Verbleib und Wirkung von Agrochemikalien

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

Ansprechpartner

Chemie: Dr. Dieter Hennecke

Tel: +49 2972 302 - 209

dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de

Expositionsmodellierung: Dr. Michael Klein

Tel: +49 2972 302 - 317

michael.klein@ime.fraunhofer.de

Ökotoxikologie: Dr. Christoph Schäfers

Tel: +49 2972 302 - 270

christoph.schaefers@ime.fraunhofer.de



Chemical and Product Safety

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

Contact

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

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

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

Fate and Effect of Agricultural Chemicals

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

Contact

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

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

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



Aufnahme und Metabolismus von Agrochemikalien

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

Ansprechpartner

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

Metabolismus in Tieren: Dr. Christian Schlechtriem
Tel: +49 2972 302 - 186
christian.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
- Allergen-, Mykotoxin- und GVO-Nachweis
- Biochemische und molekularbiologische Detektionsverfahren: z. B. Tierartendifferenzierung in Lebens- und Futtermitteln tierischer Herkunft
- Instrumentelle Spezialanalytik zur Untersuchung von Lebens- und Futtermitteln (einschließlich Trinkwasser) sowie von Bedarfsgegenständen komplexer Zusammensetzung und zur Detektion charakteristischer Inhaltsstoffe, von Kontaminanten und Rückständen (z. B. LC/MS, SBSEGC/MS/O)
- Entwicklung kostengünstiger Screening-Verfahren, die Analysen im Hochdurchsatz ermöglichen, und einfach durchzuführender Schnelltests
- Beratung in Fragen der Deklaration von Lebensmitteln

Ansprechpartner

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

Joanna Bistry
Tel: +49 2972 302 - 203
joanna.bistry@ime.fraunhofer.de



Uptake and Metabolism of Agricultural Chemicals

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

Contact

Plant metabolism: Dr. Dieter Hennecke

Tel: +49 2972 302 - 209

dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de

Metabolism in animals: Dr. Christian Schlechtriem

Tel: +49 2972 302 - 186

christian.slechtriem@ime.fraunhofer.de

Food and Feed Safety

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

Contact

Dr. Mark Bücking

Tel: +49 2972 302 - 304

mark.buecking@ime.fraunhofer.de

Joanna Bistry

Tel: +49 2972 302 - 203

joanna.bistry@ime.fraunhofer.de



Umweltmonitoring

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

Ansprechpartner

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

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

Boden- und Gewässerschutz

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

Ansprechpartner

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

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

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

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



Environmental monitoring

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

Contact

Monitoring and elemental analysis: Dr. Heinz Rüdél

Tel: +49 2972 302 - 301

heinz.ruedel@ime.fraunhofer.de

Organic analysis: Dr. Josef Müller

Tel: +49 2972 302 - 216

josef.mueller@ime.fraunhofer.de

Soil and Water Protection

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

Contact

Soil biology: Dr. Kerstin Hund-Rinke

Tel: +49 2972 302 - 266

kerstin.hund-rinke@ime.fraunhofer.de

Aquatic ecology: Dr. Udo Hommen

Tel: +49 2972 302 - 255

udo.hommen@ime.fraunhofer.de

Ecological chemistry: Dr. Kerstin Derz

Tel: +49 2972 302 - 201

kerstin.derz@ime.fraunhofer.de

Water quality: Dr. Andrea Wenzel

Tel: +49 2972 302 - 329

andrea.wenzel@ime.fraunhofer.de

AUSSTATTUNG DES INSTITUTS INSTITUTE FACILITIES AND EQUIPMENT



Liegenschaft und Nutzflächen

Das Institut verfügt in Schmallenberg über eine Nutzfläche von ca. 6600 m². Etwa ¾ 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 einschl. 1600 m² Gewächshausfläche und GMP-Gebäude. In Schmallenberg und Aachen sind Laborräume des Sicherheitsstandards S1 und S2 vorhanden; der Institutsteil in Schmallenberg verfügt zudem über Laboratorien des Sicherheitsstandards L2 und L3.

Special equipment and work tools

The Fraunhofer IME in Schmallenberg comprises 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. Level 1 and Level 2 containment facilities are available in Schmallenberg and Aachen; level 2 and 3 laboratories are available in Schmallenberg.

Molecular Biology

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



- Chryoscopic - Osmomat 030
- Oxford Cryostream and Oxford Xenon Cell
- Bruker-Nonius FR591 rotating anode X-ray generator, Osmic Confocal Max-Flux™ blue optic X-ray mirrors, X Ray Research Mar345 image plate
- Silicon Graphics workstations including stereo device software for solving protein structure (M.S.I. Insight II/Discover, Denzo, Scalepack, CCP4, SHEL-X, SHARP, PHASES, X PLOR, O)
- Ettan DIGE Imager and DeCycler 2D Software
- MS-Suite for proteomic analysis
- Shimadzu GCMS-QP2010S + Shimadzu HPLC System
- Applied Biosystems LC/QTrap System
- Suite for metabolome analysis

Applied Ecology

- Equipment for ¹⁴C-analysis (HPLC, TLC, LSC)
- Equipment for inorganic trace analysis (e. g. ICP-MS, HPLC-ICP-MS, GC-ICP-MS, ICP-OES, Mercury Analyzer, IC)
- Equipment for organic trace analysis (e. g. AED, GC-MS/MS, SBSE-GC/MS/O, HPLC-MS/MS)
- Mass spectrometers (incl. high resolution instruments LC/MS - LTQ Orbitrap™ Hybrid FT Mass Spectrometer) coupled with GC and HPLC
- Automated extraction procedures (e. g. ASE, SPE, HSE, thermoextraction)
- Thermoanalysis (TG-DSC)
- Seven flow-through facilities for ecotoxicological studies
- Malvern Mastersizer 2000 and Zetasizer Nano ZS
- 700MHz NMR coupled to an HPLC (mid 2011)
- Two facilities for static ecotox studies (e. g. fish full life cycle studies)
- Flow-through cytophotometer
- Model sewage treatment plants (use of ¹⁴C-labeled substances possible)

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

- Outdoor lysimeter facilities*
- 2x16 aquatic microcosms (1 m³ volume) incl. seasonal simulation*
- Artificial stream system*
- Facilities for simulating soil and waste treatments under extreme ecological conditions*
- Facility for field studies involving special exposure of ecosystem compartments in plot trials*
- Glasshouse with different climatic zones for crop cultivation, including on lysimeters*
- Climatic chamber
- On site determination of NOX elimination from the air by nano-coated materials

Outdoor mesocosm facilities (in cooperation)

- 15 outdoor ponds (5m³ volume) at gaiac, RWTH Aachen
- Five enclosure systems for outdoor aquatic studies at Mesocosm GmbH, Homberg

Software tools and simulation models

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

DAS INSTITUT IN ZAHLEN

HAUSHALT

In 2010 konnte der Betriebshaushalt um rund 1,2 Mio. Euro auf insgesamt 17,0 Mio. Euro gesteigert werden, was einem Wachstum des operativen Geschäfts von 7,7 % entspricht. In den vergangenen fünf Jahren hat sich der Betriebshaushalt sehr positiv entwickelt und wurde in dieser Zeit an den deutschen Standorten um 53 % gesteigert.

Die Akquisitionstätigkeiten des IME waren in 2010 sehr erfolgreich, so dass die Erträge um 19 % auf 15,1 Mio. Euro erhöht werden konnten. Das Rho-Gesamt konnte auf 85,1 % gesteigert werden. Damit erzielte das IME ein Rekordhoch und bescherte uns eines der erfolgreichsten Jahre.

Der Anteil der Wirtschaftserträge am Betriebshaushalt betrug 36,5 %. Zusätzlich standen für die Neu- und Ersatzbeschaffung von Investitionsgütern 2,1 Mio. Euro und für Baumaßnahmen 393 300 Euro zur Verfügung.

PERSONAL

Ende 2010 waren an den Standorten Aachen, Schmallenberg, Münster und Gießen des IME 236 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter angestellt. Dies bedeutet einen Zuwachs von 7,8 % gegenüber dem Vorjahr.

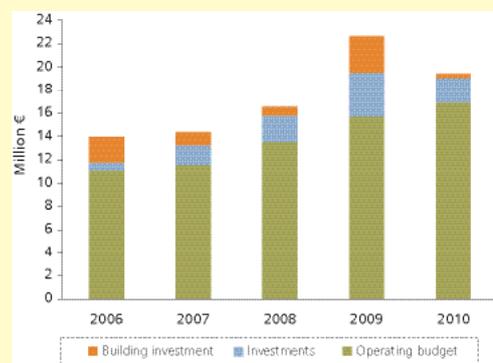
Der Frauenanteil am Fraunhofer IME betrug 47,9 %.

CMB

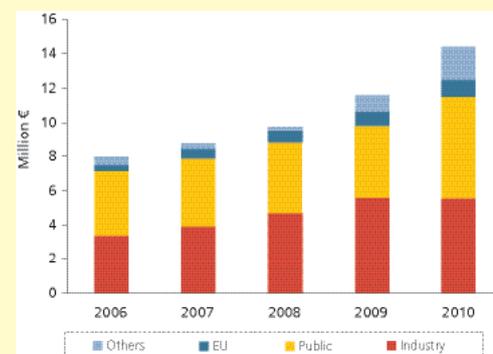
Der Gesamthaushalt des Centers for Molecular Biotechnology CMB in Newark, Delaware, belief sich in 2010 auf 20,5 Mio. US-Dollar. Rund 10 % der Finanzierung des CMB stammte aus Mitteln der Fraunhofer-Gesellschaft. Der Wirtschaftsertrag lag bei 47,8 %. Ende 2010 waren 95 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter am CMB angestellt.

Der kumulative operative Betriebshaushalt von IME und CMB betrug in 2010 insgesamt 30,1 Mio. € und konnte damit in den letzten fünf Jahren verdoppelt werden.

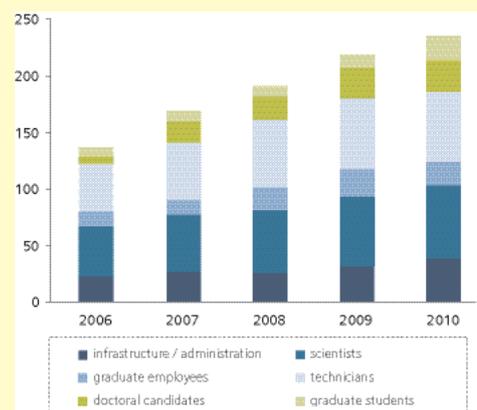
Total budget of the Fraunhofer IME



External financing of the Fraunhofer IME

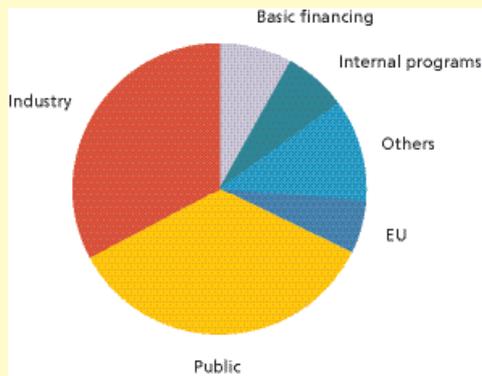


Employees of the Fraunhofer IME

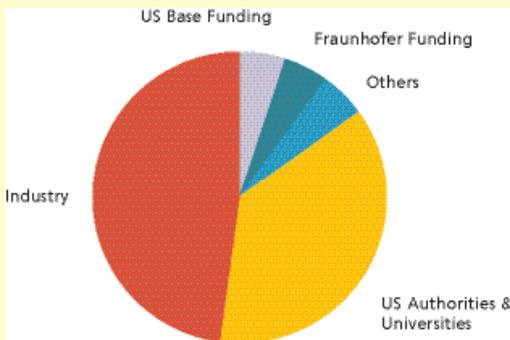


INSTITUTE DATA, 2010

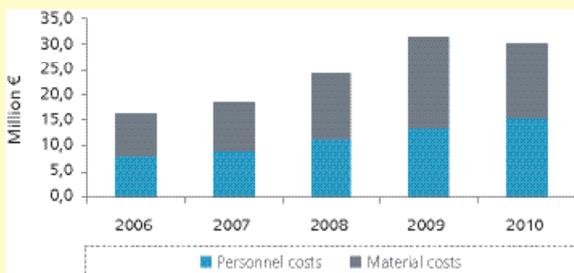
IME Financing 2010



CMB Financing 2010



Operational budget IME and CMB



BUDGET

In 2010, the institute's operating budget was 17.0 million euro, which is 1.2 million euro more than in 2009, equivalent to a growth rate of 7.7%. Over the past five years, the operating budget has developed positively, increasing by 53% for the German institute locations.

Acquisition was very successful, amounting to 15.1 million euro which is an increase of 19% compared to 2009. The total rho increased to 85.1%. This was a record for the IME and was therefore one of our most successful years.

The proportion of the operational budget made up of industrial projects amounted to 36.5%. Basic and special investments for the extension and renewal of technical instruments amounted to 2.1 million euro, an additional 393,300 euro was available for building investments.

STAFF

At the end of 2010, the Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology had 236 employees at its sites in Aachen, Schmallenberg, Giessen and Münster, 7.8% more than in 2009.

Approximately 47.9% of Fraunhofer IME's employees are female.

CMB

The total operational budget of the Center for Molecular Biotechnology in Newark, Delaware, was 20.5 million USD in 2010. Approximately 10% of CMB funding came from the Fraunhofer-Gesellschaft, while 47.8% was earned through contracts from industry. At the end of 2010, 95 people were employed at the CMB.

In 2010, the cumulative operating budget of the IME and CMB amounted to 30.1 million euro, which means it has doubled over the last five years.



2010

**FORSCHUNGSARBEITEN
UND ANWENDUNGEN**

**RESEARCH ACTIVITIES
AND APPLICATIONS**

TILLING ALS WERKZEUG IN DER KARTOFFELZÜCHTUNG

TILLING AS A TOOL IN POTATO BREEDING

Hintergrund und Ziele

Die Kartoffelzüchtung stellt neue Kartoffelsorten für die Verwendung als Frischware, für die Stärkeisolierung, die Veredelung zu Chips und Pommes frites oder für die Flockenproduktion her. Dazu müssen, je nach Züchtungsziel, 40-50 wertgebende Merkmale in möglichst optimaler Ausprägung kombiniert werden. Die genetischen Ressourcen für die praktische Kartoffelzüchtung sind die bestehenden Sorten und Zuchtklone. Bei 12 Chromosomen und bis zu 4 verschiedenen Kopien pro Chromosom (Autotetraploidie) können maximal 6^{12} genetisch unterschiedliche Eizellen/Samen pro Elter bzw. bis zu 2×6^{12} ($=13.060.694.016$) genetisch verschiedene Nachkommen pro Kreuzung entstehen. Kreuzungsnachkommenschaften dieser Größenordnung sind jedoch nicht handhabbar. Da der Pool an Sorten und Zuchtklonen bereits für wünschenswerte Allele angereichert ist, werden pro Kreuzung zumeist weniger als 1.000 Nachkommen erhalten und vegetativ vermehrt (Klonvermehrung). Im Rahmen eines 9-jährigen Selektionsprozesses erfolgt dann die Auslese von Sortenkandidaten mit optimierten Merkmalskombinationen.

Ergeben sich neue Herausforderungen für die Kartoffelzüchtung, denen die Ressourcen der bestehenden Sorten und Zuchtklone nicht genügen, so kann auf das genetische Repertoire der sexuell kompatiblen Wildarten zurückgegriffen werden. Diese tragen jedoch neben den gewünschten Genen/Allelen auch Erbgut, das den Ertrag und wichtige Qualitätseigenschaften mindert. Dieses unerwünschte Erbgut muss dann aufgrund der oben dargestellten komplexen Genetik der Kartoffel in einem aufwändigen und mehrere Dekaden dauernden Pre-breeding entfernt werden. Da dies ein zeit- und kostenintensiver Prozess ist, wurde nach alternativen Wegen gesucht.

Projektbeschreibung und Ergebnisse

Für die Kartoffel wurde eine modifizierte TILLING-Technik entwickelt, die die artspezifischen Besonderheiten (Autotetraploidie, Heterozygotie, vegetative Vermehrung) berücksichtigt. Das Projekt „Kartoffel“ im Rahmen des Verbundes GABI-TILL hatte zum Ziel, die TILLING-Technologie für die Kartoffel weiter zu entwickeln und verschiedene Vorgehensweisen unter Abwägung der Vor- und Nachteile für die praktische Kartoffelzüchtung aufzuzeigen (GenomXpress 4/10). Für das vorliegende Projekt wurden beispielhaft die Erbanlagen für die Steroidalkaloid-Glykosyl-Transferasen 1 und 2 (*sgt1*, *sgt2*) ausgewählt, deren Produkte an der Biosynthese der Glykoalkaloide Solanin und Chaconin beteiligt sind. Es wurden Klone identifiziert, die neue Allele des *sgt1*- bzw. *sgt2*-Gens tragen. Diese Klone werden derzeit züchterisch bearbeitet.

Fazit

Die Sequenzierung des Kartoffelgenoms schreitet voran, und ein erster Rohentwurf liegt vor. Zudem sind viele pflanzliche Biosynthesewege verstanden und die beteiligten Erbanlagen beschrieben worden. Darauf basierend können für die Kartoffel viele interessante Zielgene definiert werden, um mittels TILLING z. B. die Bildung unerwünschter Inhaltsstoffe zu unterbinden oder pflanzliche Biosynthesewege in gewünschter Weise zu modulieren.

Auftraggeber / Sponsor

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF),
Förderschwerpunkt Genomanalyse im Biologischen System
Pflanze (GABI)

Kooperationspartner / Cooperation partner

BIOPLANT, Biotechnologisches Forschungslabor GmbH,
Erbstorf



Background and aims

Potato breeding aims to generate new varieties for use as table potatoes, for the preparation of French fries, potato chips and dried potato flakes, or for the commercial production of starch. Depending on the breeding targets, 40-50 traits must be combined in an optimal manner. Available genetic resources are restricted to current varieties and breeding clones. With 12 chromosomes and up to four different copies of each chromosome (autotetraploidy), up to 6^{12} genetically distinct egg / sperm combinations per parent or 2×6^{12} (=13,060,694,016) genetically different progenies can be produced per crossing. Such large crossing populations are difficult if not impossible to handle, but since the pool of varieties and breeding clones is already enriched for desirable traits, breeding populations rarely exceed 1000 vegetatively-propagated plants. The identification of candidates with optimized trait combinations for the establishment of new varieties involves a selection process that lasts nine years.

If new challenges in potato breeding cannot be met with the current varieties and breeding clones, it is possible to draw on the genetic repertoire of sexually-compatible wild species. Those species usually carry a large number of unwanted traits in addition to any desirable ones, resulting in dramatic losses in quality and yield. This material has to be removed in an elaborate and time-consuming process called pre-breeding, which usually takes decades. Since this is laborious and expensive, alternative approaches are of great value.

Approach and results

A modified TILLING technique for potato has been established, taking the peculiarities of the species (autotetraploidy, heterozygosity and vegetative propagation) into account. The project "Potato" in the "GABI-TILL" consortium aimed to develop this technique further by evaluating the relative merits of different procedures and their suitability for practical potato breeding (see GenomXpress 4/10).

Conclusion

The sequencing of the potato genome is underway and the first draft has recently been presented. Several biosynthesis pathways have also been characterized and the corresponding genes have been identified. On this basis, several interesting target genes can be developed as TILLING targets e. g. to suppress the formation of unwanted compounds and to modulate biosynthesis pathways in a desirable manner.

Contact / Ansprechpartner

Prof. Dr. Dirk Prüfer
Tel: +49 251 8322302
dirk.pruefer@ime.fraunhofer.de

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

Figure 1: Variegated leaf phenotypes show the success of mutagenesis and the chimeric nature of the plants after seed mutagenesis.

Figure 2: Pollination of emasculated flowers

MODIFIZIERTE LUMINESZIERENDE KALZIUMPHOSPHAT-NANOPARTIKEL FÜR BIOMEDIZINISCHE ANWENDUNGEN

MODIFIED LUMINESCENT CALCIUM PHOSPHATE NANOPARTICLES FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS

Hintergrund und Ziele

Die im Bereich der Bioanalytik und Diagnostik weit verbreitete Fluoreszenzmarkierung mit Halbleiter-Nanopartikeln (HL-NP) hat das Handicap, dass diese Materialsysteme nicht oxidationsstabil und daher zytotoxisch sind. Aus diesem Grund eignen sie sich nicht für *in vivo*-Applikationen. Daraus resultiert ein Bedarf an einer biokompatiblen Alternative für diese Materialklasse. Kalziumphosphate (CP) zeichnen sich durch eine hohe Biokompatibilität aus und finden daher bereits seit langem Anwendung im Bereich des Knochenersatzes und als Beschichtungsmaterial von Titanimplantaten zum Zahn- oder Hüftgelenkersatz. Die große Kapazität von CP in Bezug auf den Einbau von Fremdionen in das Kristallgitter erlaubt eine relativ leichte Dotierung mit Seltenerd-Ionen. Es ist lediglich eine kleine Konzentration an Fremdionen erforderlich (1-2 Gew.-%) um eine lumineszierende Substanz auf CP-Basis zu erhalten. In Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer-Institut für Silicatiforschung ISC (Dr. Jörn Probst) werden lumineszierende CP-Partikel auf ihre Biokompatibilität hin untersucht.

Projektbeschreibung

Die Grundlage für die Untersuchungen zur Toxizität der CP-Partikel bilden Zellkultur-basierte Methoden unter Einbeziehung von drei Zellkulturen humanen Ursprungs und einer murinen Linie (Figure 2). Zudem werden Fischembryo-Tests (FET) in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe UNIFISH (Fraunhofer Attract-Programm, Dr. Martina Fenske) durchgeführt. Aus der Gegenüberstellung von CP-Partikeln mit HL-NP-vermittelten Effekten sollen sowohl Einflüsse auf zellphysiologische Parameter als auch auf komplexe Organsysteme und ontogenetische Prozesse erfasst und bewertet werden.

Ergebnisse

Die Testreihen umfassen vier unterschiedliche CP-Partikel-Präparationen sowie kommerziell erhältliche Quantum Dots (HL-NP). Die Durchmesser dieser Konstrukte betragen 20-100 nm. Auf der Grundlage der Zellkultur-basierten Experimente mit murinen Linien werden für die CP-Partikel im Vergleich mit den HL-NPs um bis 224-fach höhere mittlere effektive Konzentrationen (EC_{50}) ermittelt (Figure 1). Mit humanen Linien lassen sich keine Effekte in relevanten Konzentrationsbereichen darstellen.

Die FET bestätigen diese Tendenz. Hier lassen sich generell nur in wenigen Fällen Dosis/Effekt-Korrelationen aufstellen; dann aber für extrem hohe Wirkstoffkonzentrationen, die für eine toxikologische Bewertung keine Relevanz besitzen.

Fazit

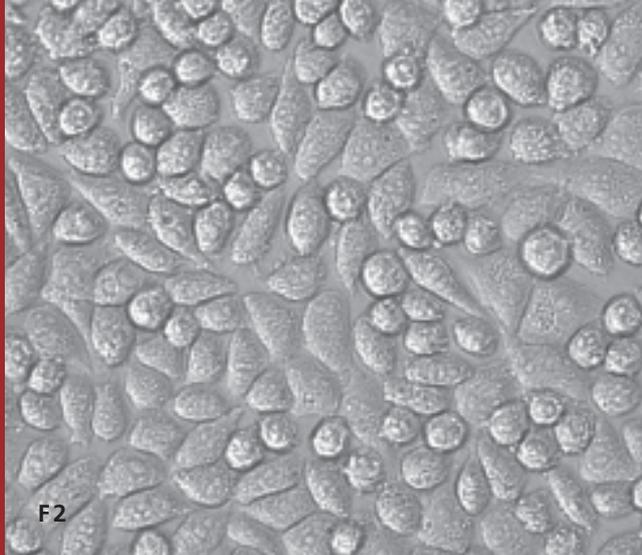
Die CP-Partikel-Präparationen weisen gegenüber der konventionellen HL-NP-Variante eine deutlich verbesserte Biokompatibilität auf. Für die innovativen CP-Partikel ergibt sich daraus ein hohes Entwicklungspotenzial.

Auftraggeber / Sponsor

Fraunhofer-Gesellschaft: Mittelstandsorientiertes Eigenforschungsprojekt (MEF) des Fraunhofer ISC und des Fraunhofer IME.

Kooperationspartner / Cooperation partner

Fraunhofer ISC, Würzburg



Background and aims

Cytotoxicity is a well-known drawback of semiconductor nanoparticles (HL-NP) in bioanalytical and diagnostic applications. Such materials are unstable in the presence of oxidizing agents and are therefore unsuitable for use *in vivo*, creating demand for biocompatible alternatives.

Calcium phosphates (CPs) are highly biocompatible and have been used for a long time as matrices for bone replacements and as coatings for titanium implants, especially for hip replacements and dentures. CPs can incorporate large numbers of ions into their crystalline lattices, so they can easily be endowed with rare earth metal ions. Only 1 - 2% by weight of lanthanides is required to generate luminescent CPs.

The aim of this project was to prepare luminescent CPs (Fraunhofer ISC, Dr. Jörn Probst) and investigate the biocompatibility of these materials *in vitro* and *in vivo* (Fraunhofer IME).

Approach

Toxicity tests were carried out *in vitro* using three cultured human cell lines and a murine cell line (Fig. 2), whereas fish embryo tests (FETs) were used for *in vivo* assays in close collaboration with the UNIFISH working group (Fraunhofer Attract program, Dr. Martina Fenske). We compared the biocompatibility of CP particles and HL-NP materials by monitoring the physiological impact on cells cultured *in vitro* and the developmental impact on zebrafish embryos.

Results

The investigations comprised four different CP particle preparations and commercially-available HL-NPs. The diameters of the particles ranged from 20 - 100 nm. The cell culture experiments showed that the half maximal effective concentration (EC_{50}) of the CP particles was up to 224-fold greater than that of the HL-NPs (Fig. 1). These effects were most pronounced for experiments with the murine cell line (Fig. 2), whereas the human cells did not show clear toxic effects. The FET experiments

confirmed these findings. Dose-dependent correlations were achieved only in the presence of extremely high concentrations of the nanoparticles.

Conclusion

From the current data, we conclude that CP particles are more biocompatible than HL-NPs, confirming they are excellent candidates for development as bioanalytical and diagnostic reagents.

Contact / Ansprechpartner

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

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

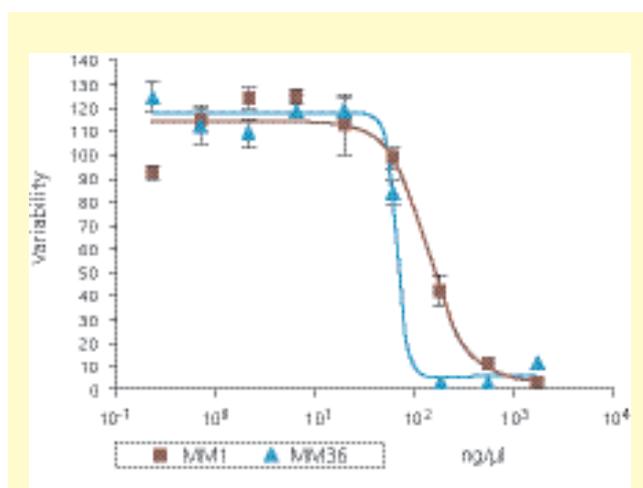


Figure 1: Dose response curve for MM1 and MM36 SiO₂/CP: EU3⁺ particles tested with the mouse cell line L929

Figure 2: Microscopic image of the test cell line L929

MOLEKULAR-OPTISCHE *IN VIVO*-IMAGINGVERFAHREN ZUR ENTWICKLUNG NEUER TUMORTHERAPIEN

MOLECULAR OPTICAL *IN VIVO* IMAGING APPROACHES FOR THE DEVELOPMENT OF NEW TUMOR THERAPIES

Hintergrund und Ziele

Für die Entwicklung von Therapeutika und therapeutischen Strategien sind *in vivo*-Tiermodelle von großer Bedeutung. Allerdings ist der Rückgriff auf eine nicht kleine Anzahl lebender Tiere ein echter Nachteil. Molekulare *in vivo*-Bildgebungsverfahren ermöglichen nun die nicht-invasive Erfassung von Parametern *in vivo* und auf molekularer Ebene. Neben MRI, PET und NMR stehen auch optische Verfahren dafür zur Verfügung. Der Vorteil des optischen Verfahrens besteht vor allem darin, dass die benötigte Ausstattung vergleichsweise einfach und somit günstig ist und dass die Durchführung einen relativ geringen Aufwand erfordert. Um eine gute Gewebedurchdringung des Lichts sicherzustellen, ist es allerdings von Bedeutung, dass Proben mit Emissionswellenlängen in der Nähe des Infrarot (NIR) zur Verfügung stehen. Das Ziel des dargestellten Ansatzes besteht in der Entwicklung einer allgemeinen Methode, die bei verschiedenen Krankheiten die Erfassung mehrerer Parameter in einem Tiermodell gestattet und verglichen mit konventionellen *ex vivo*-Methoden die Messgenauigkeit bei gleichzeitiger Reduktion der benötigten Versuchstiere erhöht.

Projektbeschreibung

In der Vergangenheit wurden Antikörper mit besonderen Spezifitäten etabliert. Aus diesen lassen sich auf genetischer Basis unter Beibehaltung ihrer wesentlichen Eigenschaften kleinere Fragmente erzeugen, die zudem mit zusätzlichen Markern (z. B. Fluoreszenz) versehen werden können. Mit dieser Technik wurde ein mit einem 747 nm-NIR-Marker versehenes scFv425Ak-Fragment generiert, das spezifisch an den in vielen menschlichen Tumoren überexprimierten human Epidermal Growth Factor Receptor (hEGFR) bindet. Parallel dazu wurde eine Methode entwickelt, humane Tumorzellen mit dem bei 680 nm NIR-emittierenden Katushka-Protein transgen zu machen. Mit dem CRI-Maestro wurden die Emissionen im Tiermodell gemessen (Figure 1).

Ergebnisse

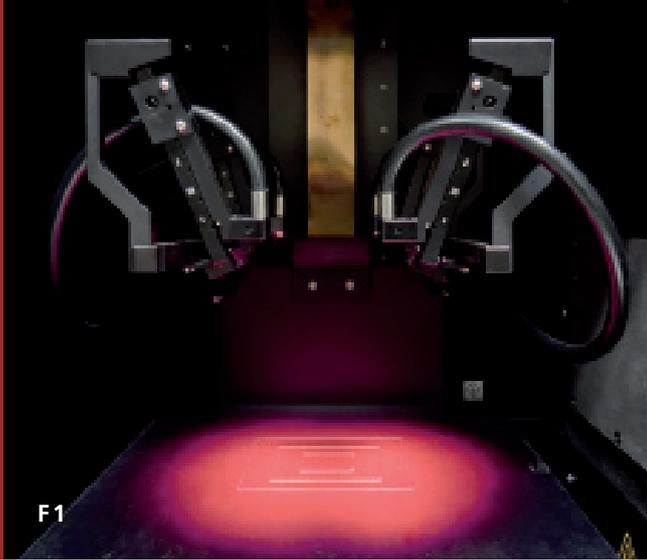
Immunbeeinträchtigten Nacktmäusen wurden hEGFR-exprimierende und mit dem NIR-emittierenden Katushka-Protein transgenierte, humane Tumorzellen implantiert. Mit dem CRI-System konnte die Tumorentwicklung bei einer Emissionswellenlänge von 680 nm detektiert werden (Figure 2). Das zusätzlich injizierte und mit einem bei 747 nm emittierenden Fluorochrom markierte scFv425 wurde simultan nachgewiesen, da die spezielle Software des CRI-Systems auch zwischen sehr ähnlichen bzw. nah beieinander liegenden Emissionsspektren differenzieren kann. Mit Hilfe der hier entwickelten Methode ist das Fraunhofer IME in der Lage, unter Verwendung maßgeschneiderter, optisch detektierbarer Proben eine Vielzahl von Parametern im Maustumormodell zu erfassen und gleichzeitig die Entwicklung des entsprechenden Tumors an Hand des intrinsisch exprimierten Katushka-Proteins zu verfolgen.

Fazit

Es wurde eine Technologieplattform entwickelt, die eine Nutzung von spezifischen Antikörpern für NIR-Messungen bei lebenden Tieren gestattet. Die Kombination von verschiedenen markierten humanen Tumorzelllinien und Antikörperfragmenten mit der CRI-*in vivo*-Technologie ermöglicht dabei am Tiermodell die Erfassung verschiedener Tumorparameter während der Tumorentwicklung. Dies erlaubt das Austesten tumorspezifischer Therapeutika oder neuer therapeutischer Strategien im Tiermodell auch im Auftrag von Klienten. Da die Entwicklungen bei den Tieren über lange Zeiträume erfasst werden können, erhöht sich die Aussagekraft bei starker Reduktion der benötigten Versuchstiere. Derzeitige Versuche zielen auf die Übertragung der Methode vom Maustumormodell auf andere Tiermodelle ab.

Auftraggeber / Sponsor

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



Background and aims

Animal models are currently essential for the development of novel therapies and their evaluation *in vivo*, but this involves invasive techniques that require many living animals. Non-invasive *in vivo* molecular imaging is preferred because multiple parameters can be studied in a single animal, but established techniques such as MRI, PET and NMR are complex and expensive, and they require hazardous materials. The advantage of optical imaging is that the equipment is simple and inexpensive, and the imaging probes are non-hazardous. Near infrared (NIR) emission is required for optimal tissue penetration. We sought to develop an imaging method that allowed the measurement of several parameters in experimental animal models for a variety of diseases. This should increase the accuracy of the measurements and reduce the number of animals currently required for such models.

Approach

We previously established the technology to elicit antibodies with a distinct specificity that can genetically be converted into small fragments that maintain specificity, but with additional functionality to couple an actuator, e. g. a fluorescent dye. We used this technology to link a 747-nm NIR-fluorescent molecule to scFv425, an antibody fragment that binds the human epidermal growth factor receptor (hEGFR), a cell-surface marker over-expressed on several human cancers. The new conjugate was named scFv425-747. We also developed a technique to transfect human tumor cell lines with the 680-nm NIR-emitting protein Katushka. We used a CRI Maestro *in vivo* imager to record the image data (Fig. 1).

Results

Immunocompromized, nude mice were implanted with human tumor cell lines expressing hEGFR and transfected with Katushka. Tumor development could be measured precisely by optical imaging of the 680-nm signal with the Maestro

system. After intravenous injection of scFv425-747, this signal was also detected in the tumor, simultaneously with the 680-nm Katushka signal (Fig. 2). The proprietary CRI software was able to distinguish between emission spectra that are similar in range yet different in shape. This technology allows us to measure a variety of parameters in a mouse tumor model with custom optical probes, while concurrently monitoring tumor growth using Katushka.

Conclusion

We have developed a platform technology to adapt specific antibodies for NIR measurements in living animals. In combination with the transfection of human tumor cell lines and the CRI *in vivo* imager, we achieved the intermittent measurement of several tumor parameters in our animal model, while simultaneously monitoring tumor development. This potentially allows us to test tumor-specific therapeutics, or therapeutic strategies in animal models. Because individual animals can be monitored over a prolonged period of time, this markedly increases the statistical relevance while at the same time reducing the number of animals needed for testing. We are developing this methodology further so it can be applied to disease models other than tumors.

Contact / Ansprechpartner

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

Reference

Kampmeier et al.: Rapid optical imaging of EGF receptor expression with a single-chain antibody SNAP-tag fusion protein. *European Journal of Nuclear Medicine* 37 (2010) No. 10: 1926-1934

Figure 1: CRI Maestro in vivo imager

Figure 2: Simultaneous detection of both intrinsic Katushka expression (green) by the implanted tumor and the scFv425-747 imaging probe (red) binding to hEGFR expressed by the tumor

MAGNETISCHER IMMUNOASSAY ZUR DETEKTION VON PFLANZENPATHOGENEN

MAGNETIC IMMUNOASSAY FOR PLANT PATHOGEN DETECTION

Hintergrund und Ziele

Pflanzenpathogene, wie z. B. Pflanzenviren und Pilze, führen durch Ernteauffälle weltweit zu erheblichen ökonomischen Schäden. Die frühzeitige Identifizierung und Quantifizierung pathogener Befalls bei Kulturpflanzen ist von entscheidender Bedeutung, um rechtzeitig Gegenmaßnahmen ergreifen zu können. Derzeit existieren keine geeigneten Schnelltests, die in ihrer Sensitivität vergleichbar mit einer zeit- und kostenintensiven Laboruntersuchung sind. Hier besteht somit erheblicher Bedarf für ein Nachweisverfahren, das vom Landwirt selbst preiswert und schnell vor Ort durchgeführt werden kann.

Im Rahmen eines Forschungsvorhabens sollte ein einfach zu handhabendes und vor Ort einsetzbares Diagnoseverfahren für virale und pilzliche Pflanzenpathogene entwickelt werden. Die Detektion sollte analog zu den derzeit überwiegend praktizierten serologischen Nachweisen durch spezifische Antikörper erfolgen.

Projektbeschreibung

Durch Etablierung eines neuartigen magnetischen Immunodetektionsverfahrens sollen Antikörper-Antigen-Interaktionen mit Hilfe magnetischer Nanopartikel detektiert werden. Mit Hilfe eines vom Kooperationspartner, dem Institut für Bio- und Nanosysteme 2 des Forschungszentrums Jülich, entwickelten Magnetreaders lassen sich Antikörper-konjugierte Magnetpartikel auf Basis der Frequenzmischungstechnologie zuverlässig quantifizieren. Durch spezifisches Binden des Antikörper-konjugierten Labels an Pflanzenpathogene in einer zu untersuchenden Probe soll eine schnelle, zuverlässige und hochsensitive Detektion von Pathogenbefall ermöglicht werden. Im Rahmen des Projektes sollen Detektionsassays für mehrere Pflanzenpathogene entwickelt und bewertend verglichen werden. Das Nachweisverfahren soll so modifiziert werden, dass ein mobiler Einsatz im Feld ohne Einsatz von Fachpersonal möglich ist.

Ergebnisse

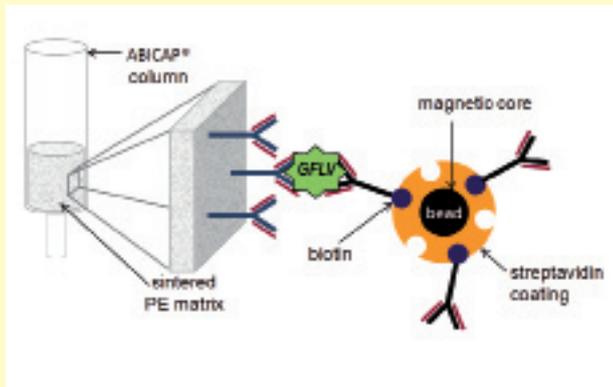
Es wurden erfolgreich monoklonale Antikörper gegen den Pflanzenvirus *Grapevine fanleaf virus* (GFLV) sowie gegen die Schimmelpilze *Aspergillus flavus* und *A. parasiticus* hergestellt. Eine Immobilisierung der Antikörper an Magnetpartikeln erfolgte durch Biotin-Streptavidin-Bindung (Figure 1). Zur Anreicherung von magnetischen Nanopartikeln mit gebundenen Pathogenen wurden Filtrationssäulen (ABICAP®-System) mit einer Festphase aus einem Polyethylensinterkörper verwendet. Die Säulenmatrix wurde adsorptiv mit Extraktionsantikörpern beladen und Pflanzenextrakt hindurch geleitet. Je nach Konzentration des Analyten in der Probe wurden konzentrationsabhängige Mengen des Magnetpartikel-Antikörper-Konjugates in der Matrix zurückgehalten und ließen sich mit Hilfe des Magnetreaders quantifizieren. Die Zuverlässigkeit des Detektionsprinzips konnte bereits für GFLV demonstriert werden. Hierbei konnten Detektionsgrenzen erreicht werden, die vergleichbar, z. T. sogar besser als bei kommerziell verfügbaren ELISA-Systemen waren. So ergab sich ein linearer Detektionsbereich zwischen 100-500 ng/mL und ein Detektionslimit von etwa 1 ng Antigen pro mL Probenvolumen (Figure 2).

Fazit

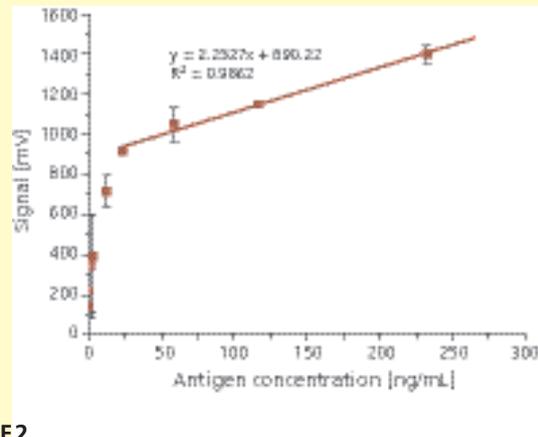
Im Rahmen dieses Projektes konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe des neuartigen magnetischen Immunoassays zuverlässig infizierte Pflanzen identifiziert werden können. Die Sensitivität ist vergleichbar mit anderen laborbasierten Analysemethoden. Allerdings erfolgt der spezifische Nachweis der Pathogene etwa dreimal schneller als mit herkömmlichen Methoden wie ELISA.

Kooperationspartner / Cooperation partner

Institut für Bio- und Nanosysteme 2, Forschungszentrum Jülich GmbH



F1



F2

Background and aims

Plant pathogens such as viruses and fungi have a severe impact on crops worldwide and lead to considerable economic losses. The early identification and quantification of crop pathogens is therefore vitally important to prevent the spread of such diseases. Field-based diagnostic tests comparable in sensitivity to time-consuming and expensive laboratory tests are not currently available, so there is great interest in the development of rapid and inexpensive tests that can be applied in the field.

The emphasis of this research project was to develop convenient and mobile diagnostic assays for plant viruses and fungi, with detection based on specific antibodies, comparable to the well established serological analysis methods used in the laboratory.

Approach

A novel magnetic immunodetection assay was established in which antibody-antigen interactions were detected using magnetic nanoparticles. The antibody-conjugated magnetic particles were accurately quantified using frequency mixing technology and a magnetic reader recently developed by our cooperation partner, the Forschungszentrum Jülich Institute of Bio- and Nanosystems 2, allowing rapid, sensitive and reliable detection of labeled antibodies binding to pathogens in plant samples. We developed and evaluated detection assays for several plant pathogens and we adapted the detection principle so that it could be applied in the field using portable equipment without the need for specially-trained personnel.

Results

We successfully produced monoclonal antibodies against the plant virus *Grapevine fanleaf virus* (GFLV) and the fungi *Aspergillus flavus* and *A. parasiticus*. Antibody immobilization on magnetic beads was achieved by biotin-streptavidin binding. Magnetic nanoparticles carrying captured pathogens

accumulated in special filtration columns (ABICAP® system) with a sintered polyethylene matrix (Fig. 1), which had previously been loaded with extraction antibodies by adsorption. Plant extract was passed through the matrix, and antibody-conjugated beads were retained depending on the analyte concentration in the sample. Subsequently the bead concentration within the matrix (and thus the amount of pathogen) was quantified using the magnetic reader. The reliability of the detection principle was demonstrated for GFLV, where we achieved detection sensitivity comparable to or even better than commercially available ELISA systems. This resulted in a linear detection range between 100 and 500 ng/ml and a detection limit in the range of 1 ng antigen per ml sample volume (Fig. 2).

Conclusion

We were able to demonstrate that a novel magnetic immunoassay could be used reproducibly to identify pathogen-infected plants with a sensitivity comparable to established laboratory-based analysis methods, but our new method was approximately three times faster than conventional procedures such as ELISA.

Contact / Ansprechpartner

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

Dr. Florian Schröper
Tel: +49 241 6085 - 13012
florian.schroeper@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Antibody-mediated capture of plant virus particles in ABICAP matrix and the magnetic labeling principle

Figure 2: Calibration curve for the detection of GFLV in plant extracts. Signals were obtained from the magnetic reader by frequency mixing.

2D ELEKTROPHORESE – ANALYSE KOMPLEXER PROTEINGEMISCHTE

2D ELECTROPHORESIS – ANALYSIS OF COMPLEX PROTEIN MIXTURES

Hintergrund

Die Proteomforschung befasst sich mit der Identifizierung und Quantifizierung von Proteinen aus komplexen biologischen Systemen unterschiedlicher Größenordnungen. So kann das Proteom einer einzelnen Zellorganelle von Interesse sein, genauso aber das einer ganzen Zelle, das einzelner Pflanzenorgane oder ganzer Pflanzen. Eine leistungsfähige hochauflösende Technik zur Auftrennung und Visualisierung dieser komplexen Proteingemische ist die zweidimensionale (2D)-Elektrophorese. Sie besteht aus einer isoelektrischen Fokussierung (IEF), bei der die Proteine in der ersten Dimension entsprechend ihres isoelektrischen Punktes aufgetrennt werden und einer SDS-Elektrophorese, die in der zweiten Dimension eine Trennung nach der Masse der Proteine ermöglicht.

In der quantitativen Proteomforschung wird nach signifikanten Unterschieden der Expressionsmuster von Proteinen in Abhängigkeit verschiedener Faktoren, wie z. B. abiotischem Stress oder Mutationen, gesucht, um dadurch komplexe Vorgänge besser verstehen zu können. Desweiteren sind Vergleiche zwischen zwei Zuständen wie gesundem und krankem Gewebe hilfreich zur Identifizierung spezifischer Marker, die eine Klassifizierung biologischer Proben erlauben.

Methodik

Am Fraunhofer IME werden Proteom-Analysen mit Hilfe der „Difference-in-gel-electrophoresis“ (DIGE)-Technik durchgeführt. Dabei werden zwei zu vergleichende Proben mit unterschiedlichen Fluoreszenzfarbstoffen markiert und auf demselben 2D Gel getrennt. Die Fluoreszenzbilder der unterschiedlichen Proben eines Gels werden mit einem Scanner aufgenommen und mit Hilfe einer Analyse-Software bearbeitet und analysiert. Das Verhältnis der Expression eines jeden Proteinspots zwischen den beiden Proben wird berechnet – abgesichert durch statistische Methoden. Zur Identifizierung der Proteine werden die Proteinspots von Interesse aus dem Gel ausgeschnitten und per Massenspektrometrie analysiert.

Anwendung in aktuellen Projekten

Die 2D DIGE-Technik wird zur Charakterisierung pflanzlicher und tierischer Zellzustände angewendet. So wird z. B. nach Biomarkern für die positive Wirkung von biologisch aktiven Chemikalien („Bioregulatoren“) auf gestresste Pflanzen gesucht. In Experimenten mit Salz- und Trockenstress konnte nach Behandlung mit einer Kombination aus zwei Bioregulatoren eine stark erhöhte Überlebensrate der gestressten Pflanzen beobachtet werden. Auf Proteomebene ließ sich mit Hilfe der 2D DIGE-Technik eine signifikante Hochregulation von 25 Proteinen für salzgestresste Pflanzen und von 29 Proteinen für trocken gestresste Pflanzen detektieren. Ein Großteil der identifizierten Proteine ist an Vorgängen der Photosynthese beteiligt.

Parallel wird die Methode für den Vergleich von antikörperproduzierenden CHO (Chinese Hamster Ovary)-Zellen mit unterschiedlich hoher Produktivität verwendet. Das Ziel ist die Identifizierung molekularer Marker, die charakteristisch sind für hoch produzierende Zellen.

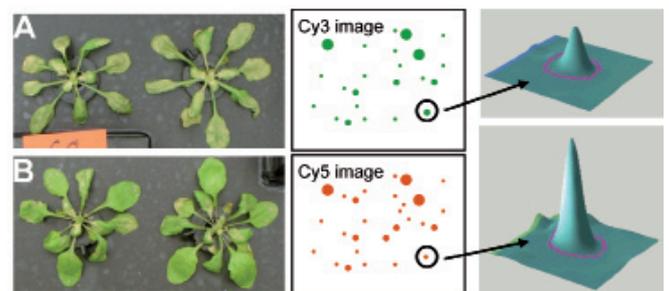
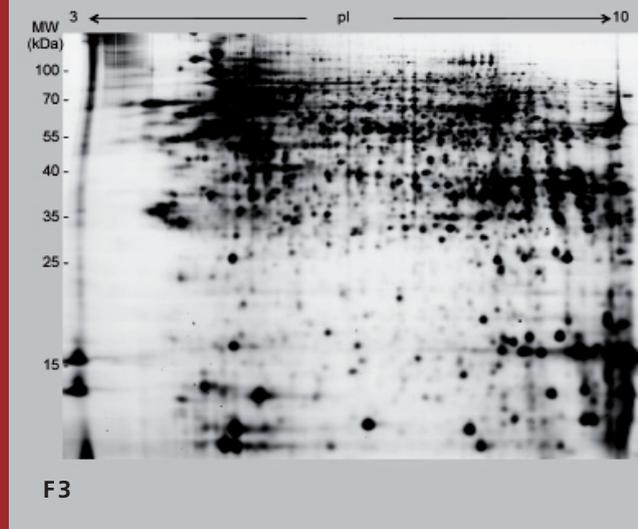
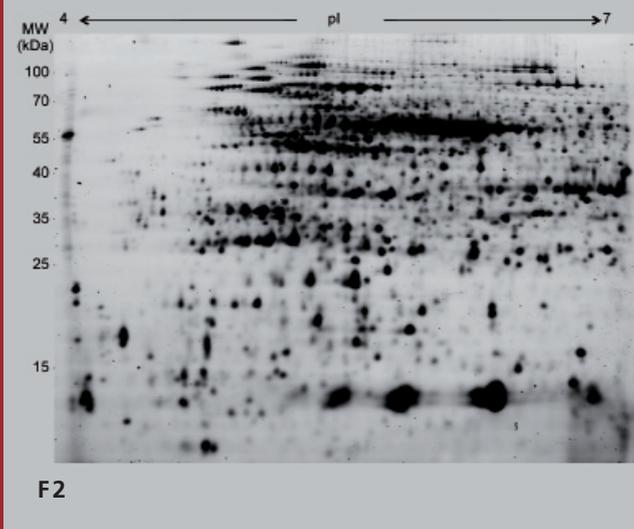


Figure 1: 2D DIGE workflow: Samples from two states are labeled with different fluorescent dyes and separated in one gel. Protein expression values are calculated and compared to identify upregulated and downregulated protein spots.



Background

One of the major aims of proteomic research is to identify and quantify proteins expressed in complex biological systems, including organelles, cells, organs and whole plants. Two-dimensional electrophoresis (2DGE) is a powerful, high-resolution separation technique for the visualisation of these complex protein mixtures. The proteins are separated in the first dimension by isoelectric focusing (IEF) according to their isoelectric point, and in the second dimension by SDS gel electrophoresis according to their molecular weight. In quantitative proteomics, 2DGE patterns are screened for significant differences (the presence/absence or intensity of protein spots) in response to conditions such as abiotic stress or mutations, in order to understand more about complex biological pathways. Furthermore comparisons between two states (e. g. healthy and diseased tissues) are important for the identification of protein biomarkers that help to classify samples.

Methodology

At the Fraunhofer IME, proteome analysis is performed using the difference-in-gel-electrophoresis (DIGE) technique, in which different samples are labeled with different fluorescent dyes and separated on the same 2D gel. The 2DGE patterns for each sample can be scanned individually and compared using appropriate software, including the calculation of protein difference ratios supported by statistical methods. Protein spots of interest are then cut from the gel and analyzed by mass spectrometry for protein identification.

Application in current projects

The 2D DIGE technique is currently being applied in the analysis of animal and plant cells in a variety of contexts. For example, we are searching for biomarkers that characterize the positive influence of biologically active chemicals (“bioregulators”) on stressed plants. Plants subjected to salt and drought stress that were treated with a combination of two bioregulators showed a significant increase in fitness. DIGE revealed the significant upregulation of 25 and 29 protein spots for salt-stressed and drought-stressed plants, respectively, most of which appear to be involved in photosynthesis. We have also used DIGE to compare antibody-producing CHO (Chinese hamster ovary) cell lines with different antibody production levels, aiming to identify molecular markers characteristic for high-performance clones.

Sponsor / Auftraggeber

German Federal Ministry of Education and Research and Fraunhofer internal strategic funding

Cooperation partners / Kooperationspartner

Bayer CropScience, Fraunhofer ITWM, Fraunhofer FIT

Contact / Ansprechpartner

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

Dr. Ruth Horn
Tel: +49 241 6085 - 12261
ruth.horn@ime.fraunhofer.de

Figure 2: 2D image of the whole leaf proteome of Arabidopsis thaliana in the pH range 4-7

Figure 3: 2D image of the whole CHO cell proteome in the pH range 3-10

AUFKLÄRUNG VON NATURSTOFFBIOSYNTHESEN

ELUCIDATION OF NATURAL PRODUCT BIOSYNTHESIS PATHWAYS

Hintergrund und Ziele

Das vermehrte Auftreten von mehrfach resistenten mikrobiellen Pathogenen gegenüber gegenwärtig verwendeten Antibiotika führt zu einem dringenden Bedarf an neuen antibakteriellen Verbindungen. Ständerpilze (Basidiomycota) sind bekannt für die Synthese einer Vielzahl von Naturstoffen; eine der wohl bekanntesten Verbindungen stellen hier die Strobilurine dar, die als Fungizide im Pflanzenschutz große Bedeutung erlangten. Außerdem ist eine Vielzahl terpenoider Naturstoffe mit antibakterieller Wirkung aus Basidiomyceten bekannt, die jedoch aufgrund der geringen Verfügbarkeit an Substanzmenge wenig Beachtung fanden. Zurzeit befinden sich nur drei semisynthetische Derivate des pilzlichen Diterpens Pleuromutilin auf dem Markt. Die Biosynthesewegsaufklärung und das Metabolic Engineering in einem heterologen Produktionsorganismus könnte jedoch die Verfügbarkeit an diesen aussichtsreichen Verbindungen wesentlich verbessern. Während die Biosynthese einiger pflanzlicher Terpenoid-Biosynthesewege heute gut untersucht ist, z. B. des Menthols oder des Anti-Krebs-Medikaments Taxol, sind die Biosynthesewege von pilzlichen Terpenen kaum beachtet worden.

Projektbeschreibung

Das aktuelle Projekt befasst sich mit der Aufklärung der Melleolid-Biosynthese (Figure 1) im Hallimasch (*Armillaria* sp.). Die Melleolide stellen eine kleine Familie von ca. 25 strukturell ähnlichen sesquiterpenoiden Naturstoffen dar. Für einige Vertreter dieser Familie (Armillaridin, Melleolid B, C und D) konnten schon signifikante antibakterielle Wirkungen gegenüber einer Reihe von humanen Pathogenen identifiziert werden. Die Produktion von Melleoliden oder semisynthetisch wertvollen Vorläufermolekülen durch *Armillaria*-Zellkulturen (Figure 2) erscheint aus heutiger Sicht wegen der äußerst geringen Produktivität wenig aussichtsreich. Eine Aufklärung des Biosynthesewegs und die Klonierung der beteiligten Gene würde jedoch die Etablierung heterologer Produktionssysteme erlauben und so einen effizienteren Zugang zu diesen Verbindungen ermöglichen.

Ergebnisse

Mittels phytochemischer Analyse konnte die Produktion der Melleoliden Naturstoffe (Melleolid I und Armillaridin) in *Armillaria gallica*-Zellkultur sicher gestellt werden. Ausgehend von der Zellkultur konnte durch einen klassischen biochemischen Ansatz die Protoilluden-Synthase, welche den ersten Biosynthesewegspezifischen Schritt der Melleolid-Biosynthese katalysiert, angereinigt und charakterisiert werden. Basierend auf einem molekularbiologischen Ansatz konnte dann das Gen kodierend für die Protoilluden-Synthase erhalten werden. Durch die funktionelle heterologe Expression des klonierten Gens und die GC/MS-Analyse des biosynthetisierten Produkts konnte die Funktionalität des aufgefundenen Gens sichergestellt werden. Das Augenmerk in der Terpen-Biosynthesewegaufklärung war bis heute hauptsächlich auf die Aufklärung von pflanzlichen Terpen-Biosynthesewegen gerichtet. Somit stellt die hier charakterisierte und klonierte Protoilluden-Synthase eine der ersten bekannten Terpenzyklasen aus einem pilzlichen Naturstoffbiosyntheseweg dar.

Fazit

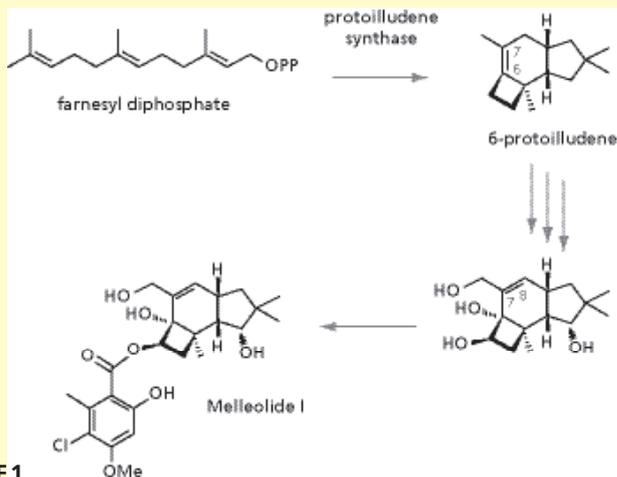
Durch die Charakterisierung und Klonierung der Protoilluden-Synthase aus *Armillaria gallica* konnte ein bedeutender erster Beitrag in der Aufklärung der Melleolid-Biosynthese geleistet werden. Aktuelle Arbeiten befassen sich nun mit der Charakterisierung weiterer Gene der Melleolid-Biosynthese und dem Metabolic Engineering des Biosynthesewegs in leicht zu kultivierenden Mikroorganismen, wie z. B. der Bäckerhefe (*Saccharomyces cerevisiae*).

Auftraggeber / Sponsor

Forschungsgemeinschaft industrielle Forschung (Otto von Guericke)

Kooperationspartner / Cooperation partner

Dr. Torsten Grothe & Dr. Marc Stadler, InterMed Discovery GmbH, Dortmund



Background and aims

The emergence of multidrug-resistant microbial pathogens has triggered an increasing demand for novel antimicrobial drugs. Mushrooms (Basidiomycota) are well known rich sources of natural products, e. g. strobilurines, which are widely used in plant protection as fungicides. Basidiomyces are also known for the synthesis of several antimicrobial terpenoids, although little attention has been paid to these compounds because of their very limited availability from natural sources. Today only three semisynthetic derivatives of the fungal diterpenoid pleuromutilin are used as drugs. The availability of these promising natural products could be significantly increased by elucidating the associated biosynthetic pathways and using metabolic engineering in heterologous production systems as a novel source. Although the metabolic pathways leading to some plant-derived terpenes are already well characterized (e. g. menthol and the anti-cancer drug paclitaxel), only a very small number of fungal terpenes have been studied thus far.

Approach

In this project we studied the biosynthesis of melleolide natural products (Fig. 1) from the honey mushroom (*Armillaria* spp.). The melleolides are a small family of approximately 25 structurally similar sesquiterpenoid natural products. Certain members (e. g. armillaridin, melleolide B, C and D) demonstrate remarkable antibacterial properties against several human pathogens. The production of significant amounts of melleolides or their precursors using *Armillaria* cell cultures (Fig. 2) has proven difficult. We therefore sought to elucidate the biosynthetic pathway and clone the underlying genes, which would allow heterologous systems to be established for the efficient production of valuable melleolide compounds.

Results

Phytochemical analysis identified an *Armillaria gallica* cell culture that was able to produce melleolide natural products

(melleolide I and armillaridin). Using a classical biochemical approach, we partially purified and characterized the enzyme protoilludene synthase. This enzyme catalyzes the first committed step in the biosynthesis of all melleolides. We used molecular biology techniques to isolate the corresponding gene, and carried out functional analysis of the gene product by heterologous expression in *E. coli* and GC/MS analysis of the isolated reaction products. This represents one of the first studies to successfully clone and characterize a terpene synthase from mushrooms.

Conclusion

The partial isolation and characterization of *Armillaria gallica* protoilludene synthase, and the cloning of the corresponding gene, is an important step towards the elucidation of the melleolide biosynthesis pathway. Currently we are focusing on the characterization of subsequent steps in the melleolide biosynthesis pathway, and metabolic engineering to transfer the ability to synthesize such compounds into laboratory-friendly microorganisms such as the baker's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*).

References

Engels, B., Heinig, U., Grothe, T., Stadler, M., Jennewein, S. (2011) Cloning and characterization of an *Armillaria gallica* cDNA encoding protoilludene synthase, which catalyzes the first committed step in the synthesis of antimicrobial melleolides. *J. Biol. Chem.* 286, 6871–6878

Contact / Ansprechpartner

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

Figure 1: Outline of melleolide I biosynthesis involving the cyclization of farnesyl diphosphate to 6-protoilludene, oxygenation reactions and side chain attachment

Figure 2: Armillaria spp. growing on agar plates

HERSTELLUNG VON IMPFSTOFFEN MITTELS PFLANZEN

PLANT-BASED PRODUCTION OF VACCINES

Hintergrund und Ziele

Im Jahr 2009 wurde von infizierten Menschen in Mexiko und den USA ein neues, sich weltweit schnell verbreitendes und als Schweinegrippe bezeichnetes Virus isoliert. Ein anderes Virus, das hochpathogene Vogelgrippevirus des Subtyps H5N1, sorgt noch immer für beträchtliche Beunruhigung. Malaria ist eine teils sehr schwer verlaufende, von Moskitos übertragene Erkrankung, die von Protozoen verursacht wird und an der jährlich etwa eine Million Menschen sterben, obwohl die Krankheit zumindest prinzipiell verhütbar bzw. behandelbar ist. Ziel des CMB ist es, eine Plattform zur schnellen Herstellung von Impfstoffen gegen diese Krankheiten oder von Antikörpern gegen pathogene Antigene wie die des Grippevirus oder von *Bacillus anthracis* zu entwickeln.

Projektbeschreibung

Das von Wissenschaftlern des CMB entwickelte pflanzenbasierte transiente Expressionssystem wurde erfolgreich dazu eingesetzt, antigenbezogene Impfstoffkandidaten und monoklonale Antikörper (mAbs) gegen pathogentypische Antigenstrukturen zu produzieren. Die Technologie in diesem Bereich wurde weiterentwickelt, um mit ihr Erkrankungen wie Grippe, Malaria und Anthrax anzugehen.

Ergebnisse

Die Impfung ist zwar die Methode der Wahl zur Prävention und Eindämmung von Grippeerkrankungen, die traditionelle Herstellung der Grippeimpfstoffe mittels infizierter Eier unterliegt aber Kapazitätsgrenzen und ist nicht schnell genug, um bei einer globalen Herausforderung neu entstandene Stämme des Grippeerregers hinreichend einzudämmen. Wir haben erfolgreich in *N. benthamiana*-Pflanzen rekombinantes Hämagglutinin der Influenza-Stämme A/California/04/09 (H1N1) und A/Indonesia/05/05 (H5N1) im großen Maßstab produziert und die Sicherheit und Immunogenität jedes

Proteins im Tiermodell nachgewiesen. Derzeit werden Phase I-Studien am Menschen durchgeführt.

Die Entwicklung von gegen den Malariaerreger gerichteten Impfstoffen, die unterschiedliche Stadien im Lebenszyklus des Pathogens erkennen, ist ein entscheidender Baustein im Kampf gegen die Malaria. Wir haben erfolgreich mehrere Versionen des Antigens Pfs25 in *N. benthamiana*-Pflanzen hergestellt und diese Impfstoffkandidaten im Tiermodell evaluiert. Zudem haben wir H5N1-Neuraminidase-spezifische Hybridoma-Zelllinien erzeugt. Deren mAbs waren in der Lage, die N1-Neuraminidaseaktivität von HPAI-Stämmen Subtyp 1 und 2 spezifisch zu hemmen. In einer anderen Studie wurden glykosylierte (pp-mAb^{PA}) und unglykosylierte (pp-mAb^{PANG})-Varianten eines gegen das protektive Antigen (PA) von *Bacillus anthracis* gerichteten mAbs Pfs25 in *N. benthamiana*-Pflanzen nach Agroinfiltration produziert. Diese verliehen infizierten Mäusen einen Schutz gegen die tödliche Bedrohung.

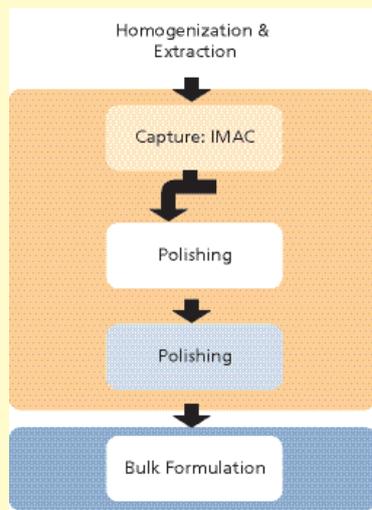
Fazit

Wir haben Pflanzen für die schnelle Produktion von rekombinanten impffähigen Hämagglutininsubeinheiten von H1N1 und H5N1 des Grippevirus, für die Herstellung von mehreren Versionen des Malariaantigens Pfs25 sowie von Antikörpern gegen Grippe und Anthrax eingesetzt. Die jeweiligen Proteine konnten schnell produziert und ihre Wirksamkeit konnte *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen werden.

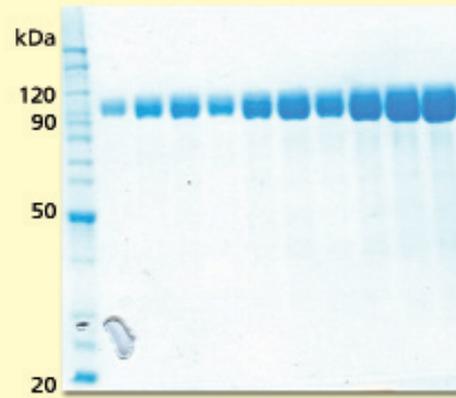
Auftraggeber / Sponsor

Kooperationspartner / Cooperation partner

Bill and Melinda Gates Foundation (H5N1-Projekt);
DARPA – Defense Advanced Research Projects Agency (H1N1-Projekt)



F1



F2

Background and aims

In 2009, a novel H1N1 swine influenza virus was isolated from infected humans in Mexico and the United States, and rapidly spread around the world. Another virus, a highly pathogenic avian influenza (HPAI) virus of the H5N1 subtype, continues to be of significant concern. Malaria is a serious and sometimes fatal mosquito-borne disease caused by a protozoan parasite. Each year, it is estimated that over one million people are killed by malaria, yet the disease is preventable and treatable. Our aim was to develop a platform for the rapid production of vaccine candidates against these diseases as well as antibodies recognizing antigens from pathogens such as influenza virus and *Bacillus anthracis*.

Approach

The launch vector-based plant transient expression system developed by CMB researchers was successfully used to produce antigen-based vaccine candidates as well as monoclonal antibodies (mAbs) against pathogen antigens. We have continued to develop this technology to advance our programs on influenza, malaria and anthrax.

Results

While vaccination is the preferred strategy for the prevention and control of influenza infections, the traditional egg-based approach to producing influenza vaccines does not provide sufficient capacity and adequate speed to satisfy global needs to combat newly emerging strains, seasonal or potentially pandemic. We achieved the large-scale production of recombinant hemagglutinin proteins from A/California/04/09 (H1N1) and A/Indonesia/05/05 (H5N1) strains of influenza virus in *Nicotiana benthamiana* plants, and the safety and immunogenicity of each protein (serum hemagglutination inhibition and virus neutralizing antibodies) were demonstrated in animal models. Phase I trials in humans are now underway.

Developing vaccines against the malaria parasite is a critical component in the fight against the disease and such vaccines can target different stages of the pathogen's life cycle. We have successfully produced multiple versions of the Pfs25 antigen in *N. benthamiana* plants and have evaluated these vaccine candidates in an animal model.

We have also generated an H5N1 neuraminidase-specific hybridoma and demonstrated that the mAb specifically inhibits N1 neuraminidase activity of HPAI strains from clades 1 and 2. In another study, glycosylated (pp-mAb^{PA}) and non-glycosylated (pp-mAb^{PANG}) versions of a mAb directed against protective antigen (PA) of *Bacillus anthracis* were produced in *N. benthamiana* plants using agroinfiltration, and were shown to protect mice against lethal challenge.

Conclusion

We have used plants for the rapid production of recombinant subunit hemagglutinin vaccines targeting H1N1 and H5N1 influenza, multiple versions of the malarial antigen Pfs25, and antibodies against influenza and anthrax. The proteins could be produced rapidly and have been shown to be efficacious both *in vitro* and *in vivo* using transient plant-based expression technology.

Contact / Ansprechpartner

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

Figure 1: Strategy for target purification from *Nicotiana benthamiana* plants

Figure 2: Purified recombinant influenza vaccine from *Nicotiana benthamiana* plants

BIOFILM-ABBAUENDE STOFFE AUS INSEKTEN

BIOFILM-DEGRADING COMPOUNDS FROM INSECTS

Hintergrund und Ziele

In ihrer natürlichen Umgebung heften sich Bakterien überwiegend an Oberflächen an, wo sie eine in einer schleimigen Matrix eingeschlossene, aus vielen unterschiedlichen Spezies bestehende Lebensgemeinschaft bilden. Derartige Biofilme verursachen sowohl in der industriellen Wassertechnik als auch in der Medizin erhebliche Probleme. So ist die Biofilmbildung auf Prothesen, Kathetern und in Hämodialysegeräten für einen Großteil der in Krankenhäusern erworbenen Infektionen verantwortlich. Im Biofilm sind die Bakterienzellen vor dem Immunsystem geschützt und werden von Antibiotika nur schlecht erreicht. Umweltbiofilme bilden ein Reservoir für Pathogene, deren Virulenz durch die Anpassung an das Leben im Biofilm möglicherweise noch gesteigert wird.

Die Beseitigung von Biofilmen ist ein weitgehend ungelöstes Problem. Gängige Methoden basieren auf mechanischer Reinigung und dem Einsatz aggressiver Chemikalien. Biofilm-ablösende Enzyme ermöglichen schonendere Verfahren, bisher wurden jedoch nur einzelne Enzyme mikrobiellen Ursprungs identifiziert. Die Fraunhofer-Projektgruppe Bio-Ressourcen und Insekten-Biotechnologie nutzt eine bisher kaum beachtete Quelle für neue Biofilm-ablösende Enzyme: Insekten und deren Larven, die auf Kot, Kadavern, in infizierten Wunden und sogar in Jauchegruben leben.

Projektbeschreibung

Insekten werden in der Natur gesammelt oder im Labor gezüchtet und ihre relevanten Enzyme über proteomische und transkriptomische Ansätze identifiziert. Die so gefundenen und nachfolgend rekombinant hergestellten Proteine sowie direkt aus den Insekten gewonnene Sekrete werden auf ihre Wirkung an Modell-Biofilmen getestet. Neben der makroskopisch sichtbaren Ablösung der Biofilme wird die mit dem Verdau einhergehende Freisetzung von Kohlenhydratmolekülen untersucht.

Ergebnisse

Ein robuster und empfindlicher Biofilm-Ablösetest auf Multi-Well-Gewebekulturplatten konnte etabliert werden. Die künstlich angezogenen Biofilme werden nach Inkubation mit den Proben gewaschen und mit einem Farbstoff gefärbt, der eine photometrische Quantifizierung ermöglicht (Figure 1).



Figure 1: Assay for biofilm degradation using a microtiter plate format. Dark wells indicate functional biofilms, translucent wells degraded biofilms.

Mit Hilfe moderner Sequenzierverfahren wurden die Transkriptomte der Goldfliege (*Lucilia sericata*, Figure 3) und des Totengräbers (*Necrophorus vespilloides*, Figure 4) generiert. Die Daten werden derzeit auf Enzyme, die bakterielle Exopolysaccharide degradieren, analysiert. Für die Detektion freigesetzter Monosaccharide wurde ein Analyseverfahren basierend auf Hoch-pH-Anionen-Austauschchromatographie (HPAEC) mit gepulster Amperometrie (PAD) und Elektrospray-Ionisations-Massenspektrometrie (ESI-MS) aufgebaut (Figure 2).

Fazit

Verfahren zur Identifikation von Biofilm-abbauenden Stoffen wurden etabliert und stehen zum Screening von Molekülen und Extrakten aus Insekten zur Verfügung.

Förderung / Funding

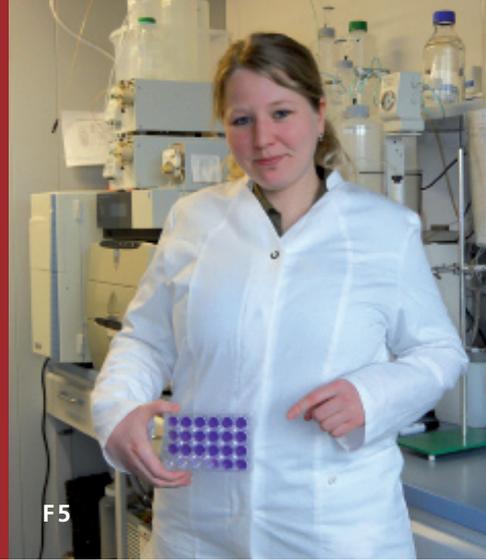
Hessisches Ministerium für Wissenschaft und Kunst, LOEWE Schwerpunktprogramm Insektenbiotechnologie



F3



F4



F5

Background and aims

In their natural environment, bacteria live predominantly in multi-species, matrix-enclosed communities attached to surfaces. Such biofilms cause considerable problems in industrial water treatment facilities, and biofilms forming on medical devices are responsible for a large proportion of hospital-acquired infections. Microbial cells inside biofilms are protected against the host immune system and are less accessible for antibiotics. Environmental biofilms are reservoirs for pathogens, and the biofilm growth mode may provide organisms with increased virulence. The removal of biofilms remains a largely unsolved challenge. Most current methods rely on rigorous mechanical and chemical cleaning, and the few products that use enzymatic detachment to remove biofilms are microbial in origin. The Fraunhofer Bioresources and Insect Biotechnology project group focuses on a largely untapped source of biofilm-degrading enzymes, i.e. insects and their larvae, which thrive and feed on decaying matter such as feces, carcasses, infected wounds and even farmyard liquid manure storage pits.

Approach

We use proteomics and transcriptomics to identify potential biofilm degrading enzymes in insects, which are collected from their natural habitats or reared in the laboratory. Samples of insect secretions (and recombinant proteins thus derived) are tested on model biofilms to determine their activity. We look for visible evidence of biofilm detachment as well as the release of carbohydrates resulting from biofilm degradation.

Results

We have established a robust and sensitive biofilm detachment assay based on biofilms grown in multi-well tissue culture plates. Once incubated with the screening samples, the remnant biofilms are washed and stained with a dye that facilitates the photometric quantification of the test results (Fig. 1).

The transcriptomes of two species – the common green bottle fly (*Lucilia sericata*, Fig. 3) and the burying beetle (*Necrophorus vespilloides*, Fig. 4) – have been deep sequenced using next-generation sequencing methods and we are searching these sequences for enzymes that digest bacterial extracellular polysaccharide components. Released monosaccharides are detected using a technique based on high-pH anion-exchange chromatography (HPAEC) with pulsed amperometric detection (PAD) and electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS) (Fig. 2).



Figure 2: HPAEC-PAD-ESI-MS analysis of monosaccharides released from a biofilm

Conclusion

We have developed methods to identify biofilm-degrading enzymes and have used them to screen insects and insect extracts for novel enzyme products.

Contact / Ansprechpartner

Dipl.-Biol. Anke Müller
 Tel: +49 641 99-39503
 anke.mueller@ime.fraunhofer.de

PD Dr. Jochen Wiesner
 Tel: +49 641 99-39501
 jochen.wiesner@ime.fraunhofer.de

Figure 3: Green bottle fly (*Lucilia sericata*) larvae

Figure 4: The burying beetle (*Necrophorus vespilloides*)

Figure 5: Stained biofilm testplate

ENTWICKLUNG VON PFLANZENZELLKULTURMEDIEN MITTELS STATISTISCHER VERSUCHSPLANUNG

DEVELOPMENT OF PLANT CELL MEDIA USING STATISTICAL EXPERIMENTAL DESIGN

Hintergrund und Ziele

Zur effizienten Nutzung pflanzlicher Zellkulturen als Produktionsplattform für biopharmazeutische Wirkstoffe müssen die bisher erzielten Produktausbeuten deutlich gesteigert werden. Ein wichtiger Teilaspekt dabei ist die Optimierung des Kulturmediums. Am Fraunhofer IME in Aachen wurde bereits im Rahmen einer Diplomarbeit eine Komponente eines kommerziell erhältlichen Mediums so verbessert, dass im sog. „MSN“-Medium eine 10-fache Produktionssteigerung erzielt werden konnte [1]. Um eine weitere Steigerung der Produktionsrate zu erreichen, müssen weitere signifikante Medienbestandteile identifiziert und modifiziert werden. Dabei ist zu beachten, dass die Komponenten in Wechselwirkungen miteinander stehen können. Erst durch den Einsatz statistischer Versuchsplanung können solche Wechselwirkungen erfasst und eine abgestimmte Komposition des Mediums verwirklicht werden. Hierbei können in einem Versuch mehrere Faktoren gleichzeitig variiert und gemeinsam untersucht werden. Die Analyse gibt Aufschluss über die signifikanten Einzelfaktoren sowie – je nach Versuchsansatz – auch über die Wechselwirkungen von 2, 3 oder mehr Faktoren.

Projektbeschreibung

Auf der Basis der Zusammensetzung verschiedener kommerzieller Pflanzenmedien wurde eine erste Auswahl der wichtigsten Komponenten vorgenommen. Für diese Auswahl wurde ein statistischer Versuchsplan erstellt, der Aufschluss über den Einfluss der Einzelkomponenten und ihrer Wechselwirkungen auf die Proteinproduktion geben sollte.

Ergebnisse

Durch die Analyse der kommerziellen Medien konnten sechs Komponenten bestimmt werden, die einen Einfluss auf die Proteinausbeuten haben könnten. Für diese sechs Komponenten wurde ein voll-faktorieller Versuchsplan erstellt, in dem alle Faktoren in zwei Konzentrationen eingesetzt und alle

möglichen Kombinationen der Variablen realisiert werden konnten. Dadurch ergab sich eine Anzahl von 70 getesteten Medienzusammensetzungen (Figure 1).

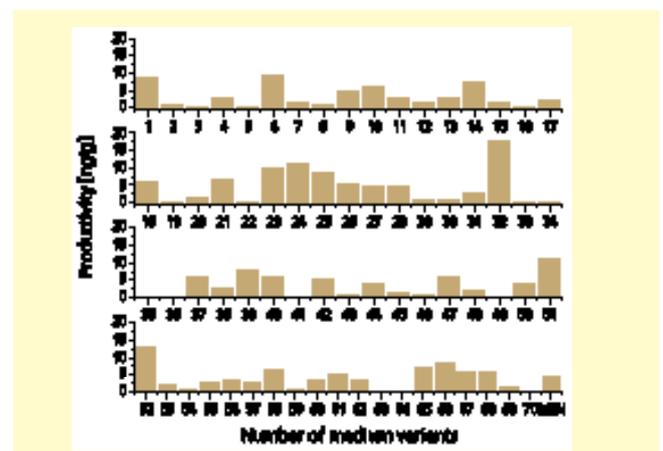


Figure 1: Productivities of BY-2 cultures in the different media variants

Im Vergleich zum zuvor eingesetzten Medium konnte die Produktivität bis zu einem Vierfachen gesteigert werden (Variante 32). Darüber hinaus zeigte die statistische Analyse, dass lediglich zwei der sechs Faktoren einen signifikanten Einfluss auf die Produktmenge hatten (Figure 2). Da sich aber auch die Wechselwirkung beider Faktoren als signifikant herausstellte, kann das Ausbalancieren dieser Parameter die Produktausbeute noch weiter steigern.

Sponsor / Auftraggeber

Das Projekt wird durch Mittel des Fraunhofer IME finanziert.

[1] Holland, T., Sack, M., Rademacher, T., Schmale, K., Altmann, F., Stadlmann, J., Fischer, R., Hellwig, S. (2010): Optimal Nitrogen Supply as a Key to Increased and Sustained Production of a Monoclonal Full-Size Antibody in BY-2 Suspension Culture. *Biotechnol Bioeng* 107, 2, 278-289



Background and aims

In order for plant cell cultures to become an efficient and economically attractive production system for biopharmaceuticals, their productivities must be increased significantly. The development of an optimized production medium would be one key step towards this goal. The commercially available MSN medium was previously optimized by Fraunhofer IME and a 10-fold increase in productivity was achieved. To make further gains, it will be necessary to identify and test additional media components that affect productivity, and to investigate and take into account the effects brought about by interdependency between factors.

Interdependencies can only be analyzed by methods included within Design-Of-Experiments (DOE) projects, where multiple factors can be varied and their effects examined in combination. Subsequent analysis reveals the significance of individual factors and the interdependency effects of two, three or more factors.

Approach

In order to develop an optimized production medium, several commercially available media were tested for productivity. An initial set of components for analysis was based on the differences in these media formulations. A statistical experimental design was prepared to determine which components and which interdependencies have a significant impact on the productivity plant cell suspension cultures producing a recombinant protein.

Results

After analyzing the composition and monitoring the performance of commercially available media, we identified six components as potential determinants of productivity. A full factorial design was carried out to include these components. In this type of experimental design, all factors are used in two concentrations and all possible combinations of the

concentrations are tested, resulting in a total of 70 media formulations (Fig. 1).

A four-fold increase in productivity was observed compared to the original formulation. Furthermore, we showed that only two of the six factors significantly affected productivity. Since these two factors were clearly interdependent, our next step is to balance the two media components (Fig. 2) in the next phase of statistical experiment design.

Contact / Ansprechpartner

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

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

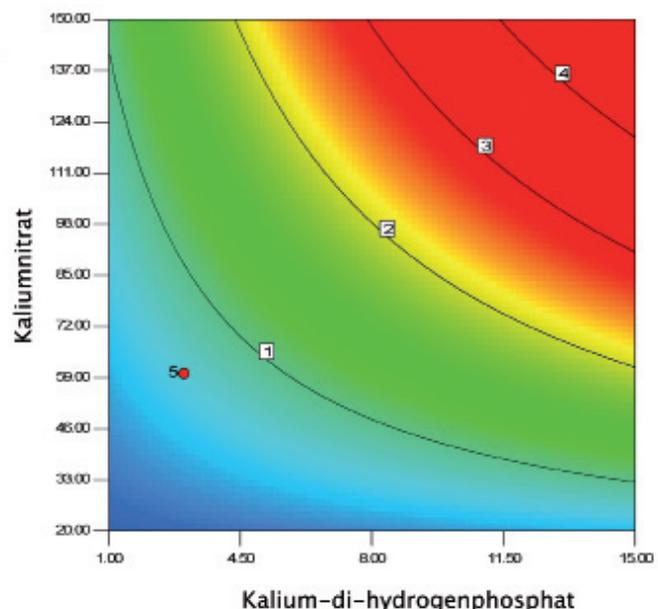


Figure 2: Productivity contour, calculated by the DOE Software, for a design space yet to be tested

Figure 3: Plant cell suspension cultures

ENTWICKLUNG EINES PRODUKTIONSROZESSES FÜR EINEN IMPFSTOFFKANDIDATEN

PROCESS DEVELOPMENT FOR A VACCINE CANDIDATE

Hintergrund und Ziele

Basierend auf einem mehrere Jahre alten Prozess zur Herstellung eines rekombinanten Impfstoffs in der methyloptrophen Hefe *Pichia pastoris* sollte in Kooperation mit dem Auftraggeber die Prozessentwicklung der nächsten Generation des Produkts erfolgen. Besonderes Augenmerk galt dabei der Vermeidung von Abbauprozessen des ins Medium sekretierten Produkts.

Projektbeschreibung

Da das gereinigte Produkt als Wirkstoff in einer klinischen Phase I-Prüfung eingesetzt wurde, musste bereits bei der Prozessentwicklung die „GMP-Fähigkeit“ des Prozesses beachtet werden, d. h. die eingesetzten Roh- und Hilfsstoffe und Verfahrensschritte mussten mit einer GMP-gerechten Herstellung des Wirkstoffs, ausgehend von einer Hochzelllichtfermentation im 100 L- Maßstab, kompatibel sein.

Im Rahmen der Prozessentwicklung wurden innerhalb von 15 Monaten ca. 40 Non-GMP-Fermentationen im Maßstab 4-30 L durchgeführt. Die Arbeitspakete wurden flexibel gehalten und konnten den Erkenntnissen ständig angepasst werden, so dass am Ende neben der „Upstream“-Entwicklung der komplette Prozess durchgeführt wurde, wobei gleichzeitig Material für initiale Stabilitätsstudien und die Entwicklung von präklinischen Tests gewonnen wurde.

Durch die flexible Gestaltung der Arbeitspakete innerhalb des Rahmenvertrags wurde ein maximaler „Value for Money“ im Sinne aller Partner erzielt. In der Folge konnte das IME den Anschlussauftrag für die tatsächliche Herstellung des Wirkstoffs unter GMP für die klinische Prüfung gewinnen.

Ergebnisse

Das Projektziel eines Produkts mit höherer Reinheit und verbesserter Stabilität wurde durch Medienoptimierung und verbesserte Prozessführung erreicht.

Die Medien und Fermentationsstrategien für methyloptrophe Hefen sind in der Regel auf das Erreichen extrem hoher Zelldichten ausgelegt (bis über 100 g/L Trockensubstanz), die verwendeten Promotoren sind ausgesprochen stark. Unter solchen Bedingungen lassen sich zwar mit vielen Proteinen hohe Expressionslevel erreichen, jedoch können diese Verhältnisse im Bioreaktor zu lokalen Massen- oder Energietransportlimitierungen führen und die Qualität der intrazellulären Prozesse der Proteinherstellung beeinträchtigen. Im vorliegenden Fall wurden die Basalsalze des definierten Mediums auf ca. 20 % der Ursprungskonzentration zurückgefahren, und an der Zusammensetzung der Spurenelemente wurden Anpassungen vorgenommen. Die Feedstrategien für Glycerin und Methanol wurden verändert. Nach ausführlichen Vergleichen wurde eine Methanolzufuhrstrategie gewählt, die bei einer Zelldichte von ca. 225 g/L Frischgewicht einsetzend mit Hilfe einer Methanolsonde im Reaktor eine sehr niedrige Methanolkonzentration für einen relativ kurzen Zeitraum von 20-24 h konstant hält. Diese Strategie führte auf Kosten der Ausbeute zu einem stabilen und homogenen Produkt. Die Ausbeuteverluste waren in diesem Fall tolerierbar, da bei Impfstoffen die pro Patient benötigten Dosen relativ gering sind und der Prozess im Bedarfsfall leicht skalierbar ist.

Auftraggeber / Sponsor

European Malaria Vaccine Initiative, Copenhagen, Denmark (now EVI, Heidelberg)

Kooperationspartner / Cooperation partner

European Malaria Vaccine Initiative, Copenhagen, Denmark (now EVI, Heidelberg),
Biomedical Primate Research Center, Rijswijk, The Netherlands



Background and aim

In 2009, the Fraunhofer IME was asked to develop the existing production process for a recombinant vaccine candidate in the methylotrophic yeast *Pichia pastoris*, creating the next generation of this product. The main concern was to avoid specific proteolytic degradation of the product in the early recovery and downstream processing steps.

Approach

The purified product was destined to be the active pharmaceutical ingredient (API) in a clinical study, so process development had to include all aspects of GMP feasibility, i. e. all raw materials, consumables and excipients, and all process steps had to be compatible with GMP production starting from 100 L high-cell-density fermentation batches. This task was tailor-made for the Department for Integrated Production Platforms given our extensive experience in this area and the availability of the IME's GMP facility and manufacturing authorization (see Annual Report 2009/2010).

In the first 15 months of the project, we carried out approximately 40 non-GMP fermentations using 4-30 L bioreactors. The work packages were handled in a flexible way and adapted as progress was made. In the end, we redesigned not only the upstream and early downstream processes, but the entire process, thus generating valuable material for initial stability studies and the development of preclinical test protocols. This flexibility provided optimal value for all the project partners. When the project was complete, we successfully acquired the follow-up project to develop a GMP-compliant process for the production of the API.

Results

We increased the purity and stability of the API by medium optimization and changes in the fermentation strategy. Media optimization and fermentation strategies for methylotrophic yeast are usually designed to achieve extremely high cell densi-

ties (>100 g/L dry weight) and to use very strong promoters, since these conditions often allow the production of large amounts of recombinant protein. However, local limitations of mass or energy transfer can occur in a bioreactor which can impair intracellular protein synthesis, transport and modification. In this project, we reduced the concentration of basal salts to approximately 20% of the amount in the original recipe and also modified the composition of trace elements and the methanol and glycerol feed strategies. A series of comparative fermentations were carried out and on this basis a methanol induction strategy was chosen which involved maintaining a very low methanol concentration (225 g/L fresh weight) for 20-24 hours. This strategy allowed the production of a stable and homogenous protein albeit with lower productivity, although this was acceptable because the dose per patient was relatively low for a vaccine and the process could readily be scaled up if necessary.

Contact / Ansprechpartner

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

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

Figure 1: Process-scale continuous centrifugation and multi-stage filtration steps during the technical runs prior to the GMP campaign

MONITORING VON HEXABROMCYCLODODECAN IN FISCHEN EUROPÄISCHER GEWÄSSER

MONITORING OF HEXABROMOCYCLODODECANE IN FISH FROM EUROPEAN WATERS

Hintergrund und Ziele

Hexabromcyclododecan (HBCD) ist ein bromiertes Flamm- schutzmittel, das vorwiegend in extrudiertem und expandier- tem Polystyrol-Hartschaum verwendet wird. Diese Produkte werden als Isoliermaterial in der Bauindustrie eingesetzt. Eine weitere Anwendung sind brandhemmend ausgerüstete Rückenschichten, beispielsweise von Textilien für Polstermöbel. In den letzten Jahren wurden von der HBCD-Industrie Pro- gramme zur Emissionsüberwachung (VECAP und SECURE) eingeführt, um potentielle Umweltbelastungen zu reduzieren. Um Auswirkungen und Relevanz dieser Maßnahmen zu be- werten, wurde 2007 von der „Industry working group for HBCD“, einer Branchenvereinigung innerhalb des European Chemical Industry Council (CEFIC), ein Umweltmonitoring- Projekt für HBCD initiiert.

Projektbeschreibung

Durch räumliche und zeitliche Vergleiche von Monitoring-Daten über einen Zeitraum von bis zu zehn Jahren soll untersucht werden, wie sich Umweltkonzentrationen von HBCD verändern. Die Untersuchung umfasst Fische und Schwebstoffe, die an verschiedenen Standorten in Europa beprobt werden. Fische werden jährlich an den Flüssen Tees (UK), Westschelde (Niederlande) und Rhone (Frankreich) gesammelt sowie am Belauer See (Deutschland), der als Referenzstandort gewählt wurde. An allen ausgewählten Probenahmestellen kommen Brassen (*Abramis brama*) vor, die auch im Rahmen des deutschen Um- weltprobenbank-Programms als Akkumulationsindikatoren ge- nutzt werden. Nach der Probenahme wird das Muskelgewebe von 15 Fischen von jedem Standort direkt mit Flüssig-Stickstoff tiefgefroren. Die Bestimmung von HBCD in den tiefkalt ver- mahlenen Mischproben sowie in einigen Fällen auch Einzel- fischen erfolgt mit einer gemäß DIN 17025 akkreditierten Methode mittels LC/MS-MS. Diese erlaubt die Quantifizierung der wichtigsten HBCD-Diastereomere (α -, β - und γ -HBCD).

Ergebnisse

Bislang liegen erst die Ergebnisse der Brassen-Untersuchungen für den Zeitraum 2007-2009 vor (Fig. 1). Ein klarer Rückgang der Gehalte an Gesamt-HBCD (Summe α -, β - und γ -HBCD) zeigt sich bei den Rhone-Brassen (ca. -60 %) und den Brassen der Westschelde (ca. -45 %). Noch deutlicher ist die Abnahme in Brassen aus dem Belauer See, wo 2009 ein HBCD-Gehalt deutlich unter dem der beiden Vorjahre gefunden wurde (ca. -98 %). Sehr hohe und zwischen den einzelnen Jahren stark variierende HBCD-Konzentrationen wurden in den Brassen aus dem River Tees gefunden. Dort liegt die Probenahmestelle unterhalb eines ehemaligen Produktionsbetriebs. Die hohen Belastungen passen zu Literaturdaten, die für Fische aus Re- gionen mit Punktquellen vorliegen. In fast allen Brassenproben war α -HBCD das dominante Dia- stereomer. Nur in Fischen aus dem Belauer See dominierte in den ersten beiden untersuchten Jahren γ -HBCD.

Fazit

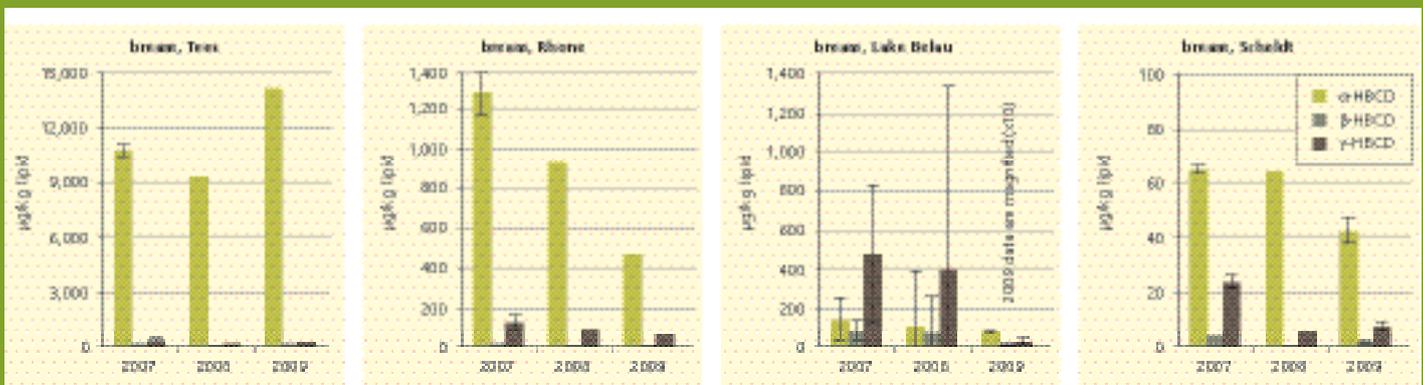
Es ist wichtig anzumerken, dass sich die beobachteten Verän- derungen der Konzentrationen von HBCD in Fischgewebe bis- lang nur auf Analysendaten von drei Jahren stützen. Dennoch belegen die Messwerte, dass an den untersuchten Standorten, deren Belastung durch eine Kombination aus diffusen sowie Punktquellen charakterisiert werden kann, die Umweltbelas- tungen durch HBCD zurückgehen. Dies kann als Ergebnis der eingeführten Maßnahmen zur Emissionsminderung von HBCD interpretiert werden. Dagegen waren an dem Standort, der durch eine frühere Punktquelle belastet ist (Tees), für den bis- her untersuchten Zeitraum keine abnehmenden HBCD-Gehal- te in Fischen zu beobachten.

Auftraggeber / Sponsor

Industry Working Group for Hexabromocyclododecane

Kooperationspartner / Cooperation partner

Universität Trier, Freie Universität Berlin



F 1

Background and aims

Hexabromocyclododecane (HBCD) is a brominated flame retardant applied mainly to extruded and expanded polystyrene foams. These are used as thermal insulation in the building industry and as flame retardant back-coats for upholstery textiles. In recent years, emission control programs (VECAP and SECURE) have been implemented by the HBCD industry in order to reduce the potential environmental burden caused by HBCD. To assess the impact and relevance of these measures, a monitoring project for HBCD was initiated in 2007 by the "Industry working group for HBCD", a sector group of the European Chemical Industry Council (CEFIC).

Approach

Temporal and spatial comparisons of monitoring data over a period of up to ten years will allow us to determine how environmental concentrations of HBCD have changed. The study covers fish and suspended particulate matter sampled at different locations in Europe.

Fish are collected annually from the rivers Tees/UK, Western Scheldt/Netherlands and Rhone/France, as well as from Lake Belau/Germany (chosen as a reference site). Bream (*Abramis brama*), an accumulation bio-indicator also used for the German Environmental Specimen Bank, was caught at all the selected sites. After sampling muscle tissue, 15 fish from each site are frozen immediately in liquid nitrogen. HBCD analysis of cryo-milled pool samples and in some cases also individual fish is performed under ISO 17025 accreditation by LC/MS-MS allowing the quantification of major HBCD diastereomers (α -, β - and γ -HBCD).

Results

The monitoring data for bream from the period 2007 to 2009 are currently available (Fig. 1). Clear reductions in total HBCD levels (the sum of α -, β - and γ -HBCD) are obvious for Rhone bream (about 60%) and Western Scheldt bream (about

45%), but the decline for Lake Belau bream is even more pronounced, as the HBCD concentration measured in 2009 fell by about 98% compared to the two previous years. High HBCD levels with great variability between years were found in bream from the river Tees, sampled downstream a former production site. This is in line with published data for fish originating from regions close to point sources. The dominant diastereomer in nearly all bream samples was α -HBCD, the exception being Lake Belau fish where γ -HBCD was dominant during the first two years.

Conclusion

It is important to note that the observed HBCD concentration changes in fish tissues are based on data covering only three years. Nevertheless there is some evidence that at the investigated sites, which can be characterized by a combination of emissions from both diffuse and point sources, the environmental burden of HBCD is decreasing. This may reflect the implementation of emission control measures for HBCD. However, at the site affected by a former point source (river Tees) the HBCD concentrations in fish do not appear to have declined over the investigation period.

Contact / Ansprechpartner

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

Dr. Smadar Admon
Industry Working Group for Hexabromocyclododecane
smadar@tami-imi.icl-ip.com

Figure 1: Comparison of monitoring data for α -, β -, and γ -HBCD in bream muscle tissue (lipid weight data). Standard deviations are from replicate analysis of pooled samples (n = 2-4) or individual fish (n = 15; Lake Belau, 2008). Samples without standard deviations were analyzed once.

UNTERSUCHUNG DES ABBAUS VON FLOCKUNGSHILFS- MITTELN IN BÖDEN NACH KLÄRSCHLAMMDÜNGUNG

DEGRADATION OF SYNTHETIC FLOCCULANTS IN SOILS AFTER SEWAGE SLUDGE FERTILISATION

Hintergrund und Ziele

Lineare Polyacrylamide (PAM) sind hochmolekulare synthetische Polymere, die in großen Mengen als Flockungsmittel in Kläranlagen eingesetzt werden. Bei Molekülmassen von bis zu 20 000 kDalton werden nichtionische, kationische oder anionische Polymere verwendet.

Zur wirtschaftlichen thermischen Verwertung muss Faulschlamm, der normalerweise einen Wassergehalt von > 98 % hat, zunächst entwässert werden. Aber auch der Einsatz von Klärschlämmen in der Landwirtschaft – insbesondere als Phosphatquelle – ist nach wie vor ein wichtiger Verwertungsweg. Die Klärschlammatrix wird mit der Zeit abgebaut und Teil des Bodenumus. Es stellt sich die Frage, was mit den Flockungsmitteln passiert, die mit dem Klärschlamm auf den Boden gelangen. In Standardtests erweist sich das Polymer als nicht leicht abbaubar. Es besteht die Befürchtung, dass sich die synthetische Substanz im Boden anreichern könnte. Gemäß dem Vorsorgegedanken des Bundesbodenschutzgesetzes möchte man dies, auch wenn bisher keine toxischen Wirkungen bekannt sind, möglichst verhindern.

Allerdings spiegeln Standardtests nicht die Bedingungen wider, denen das Polymer in der Umwelt ausgesetzt ist. Es gibt eine Reihe weiterer Studien, die zeigen, dass ein Abbau möglich erscheint durch die Kombination von Sonnenlicht und mikrobieller Aktivität. Ebenso gibt es Hinweise, dass Lignin abbauende Pilze auch Polyacrylamide abbauen können.

Alle diese Studien haben aber den Nachteil, dass sie nicht die realen Expositionsszenarien berücksichtigen. Für eine belastbare Aussage zum Verhalten von PAM in Böden ist es daher notwendig, Studien durchzuführen, die diese wichtige Randbedingung berücksichtigen.

In der vorliegenden Studie soll daher das Abbauverhalten von PAM untersucht werden, das mit Klärschlamm in Böden eingetragen wird. Die Studie gliedert sich in zwei aufeinander aufbauende Teile. In einem ersten Schritt wird der Abbau in Labortests in Anlehnung an OECD 307 untersucht. Daran anschließend wird ein Freiland-Simulationsversuch durchgeführt, der deutlich realitätsnähere Bedingungen aufweist.

Erste Ergebnisse

Eine der größten Herausforderungen der Studie ist die chemische Analytik von Substanzen unbekannter Masse in einer komplexen Schlamm/Boden-Matrix. Das stabile Hauptstrukturmerkmal, die lineare C-Kette, ist nicht spezifisch in der Umweltmatrix. Vorversuche haben gezeigt, dass eine Analyse ohne eine spezifische Markierung nicht möglich ist. Um dabei die Eigenschaften des PAM nicht zu verändern, wurde eine ¹⁴C- radioaktive Markierung der C-Kette favorisiert. Zusammen mit dem Auftraggeber wurde ein Verfahren entwickelt, um das Polymer in einem Laborverfahren in kleinen Mengen herzustellen, dabei aber die Spezifikationen des technischen Produkts zu erzielen. Das ist von entscheidender Bedeutung für die Übertragbarkeit und Akzeptanz der Studie bei Behörden und Anwendern. Aufgrund der besonderen Eigenschaften des ¹⁴C-Monomers Acrylamid war dieser Schritt mit großen Schwierigkeiten verbunden. Mit dem ¹⁴C-PAM wurde dann eine Klärschlammflockung durchgeführt, so dass heute alle Voraussetzungen erfüllt sind, die geplanten Abbaustudien in 2011 zu starten.

Auftraggeber / Sponsor

Polyelectrolyte Producers Group, Brussels, Belgium

Kooperationspartner / Cooperation partner

Dr. Erik Wischerhoff, Fraunhofer IAP, Potsdam



F 2



F 1

Background and aims

Linear polyacrylamides (PAMs) are high-molecular-weight synthetic polymers widely used as sludge flocculants in municipal wastewater treatment plants. Their molecular weight can reach 20,000 kDa and their ionic charge varies from 0- 100% anionic or cationic charge, depending on the polymer composition.

Digested sludge usually has a dry matter content of only 0.5-2%. After flocculation and dewatering, the sludge is used e.g. for energy recovery in incinerators. Another very important disposal route is the use of sludge as a phosphate fertilizer on agricultural soils. Since PAMs are not readily biodegradable in flocculated sludge, considerable quantities of PAMs also reach the soil. Over time, the sludge becomes part of the organic soil matrix due to microbial degradation. One question that arises is what happens to the PAMs when sludge is degraded in the field.

Even though PAMs are reported to be non-toxic in the environment there remains some concern over possible harmful effects. PAMs are thought to be resistant to biological degradation, so the precautionary principle that forms an integral part of German soil protection laws demands further research, since the accumulation of persistent chemicals in the environment is not desired.

Standard laboratory experiments have shown that linear PAMs are not readily biodegradable, but these tests do not replicate environmental conditions. Other studies indicate that PAMs should break down in the environment under certain conditions e.g. through the combination of sunlight and microbial activity or the activity of lignin-digesting fungi.

Generally there is a lack of research on the fate of linear PAMs under the environmental conditions after intended use. A more sophisticated approach is therefore needed to determine the environmental behaviour of linear synthetic PAMs in more detail.

In this project we will investigate the behaviour of linear PAMs in soil systems. To simulate a realistic exposure scenario, PAM-

treated sewage sludge will be applied to these soils. The study includes both a laboratory approach and an outdoor simulation approach. The aim of the study is to provide basic data on the degradability of PAMs under more realistic conditions, the fate of breakdown products and the influence of sunlight.

First results

The most challenging part of the study is the substance analysis in a complex soil/sludge matrix. As synthetic polymers, PAMs do not have a well-defined molecular mass and their linear carbon backbone is not specific in an environmental matrix. Preliminary experiments showed that the PAMs must be labeled in some manner to enable a detection. For this reason we introduced a radioactive label into the carbon backbone by using ^{14}C -labeled acrylamide for synthesis. Together with the sponsor, the synthesis procedure was downscaled. This was a difficult task, reflecting the challenging properties of radioactive substances in terms of polymerisation reactions. Finally, a ^{14}C -labeled linear PAM was produced with a high specific radioactivity and quality characteristics matching the specifications of the commercial product. This was necessary to ensure that risk assessment results were relevant to the commercial product and therefore both significant and acceptable. Sludge flocculation with the ^{14}C -PAM has already been carried out, laying the foundations for soil degradation studies in 2011.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Dieter Hennecke

Tel: +49 2972 302 - 209

dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Sludge application to agricultural soils

Figure 2: Sewage sludge with and without PAM flocculant

KÖNNEN FETTSÄUREMUSTER UNTERSCHIEDE IN DER KONTAMINATION VON KORMORANEIERN ERKLÄREN?

CAN FATTY ACIDS EXPLAIN DIFFERENCES IN CONTAMINANT LEVELS IN CORMORANT EGGS?

Hintergrund und Ziele

Kormorane ernähren sich fast ausschließlich von kleinen bis mittelgroßen See- und Süßwasserfischen. Die Fettsäurezusammensetzung in Vogeleiern spiegelt bekanntlich die Nahrung der Tiere während der Eibildungsphase wider. Die Lipide mariner Fische gelten als reich an langkettigen, mehrfach ungesättigten Fettsäuren (LC-PUFA). Süßwasserfische enthalten gewöhnlich höhere Gehalte an C18 mehrfach-ungesättigten Fettsäuren (C18-PUFA). Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob die Fettsäuremuster von Kormoraneiern helfen können, Rückschlüsse auf die Herkunft der Nahrung zu ziehen und damit Unterschiede im Grad der Kontamination der Eier zu erklären.

Projektbeschreibung

Kormoraneier (*Phalacrocorax carbo*) wurden in Kolonien im Bodden Nationalpark (Standort: Heuwiese) und an der Elbe in der Nähe von Hamburg (Standort: Haseldorfer Marsch) gesammelt und von der Umweltprobenbank des Bundes zur Verfügung gestellt. Eier von beiden Standorten wurden auf ihren Gehalt an perfluorierten Substanzen (PFC) und ihr Fettsäuremuster untersucht. Die Beziehung zwischen bestimmten Fettsäuren und dem Grad der Kontamination der Eier wurde bestimmt.

Ergebnisse

Die in der Haseldorfer Marsch gesammelten Eier zeigten im Vergleich zu den Eiern aus Heuwiese bis zu sechs Mal höhere Gehalte an Perfluorooctansulfonat (PFOS), die jedoch stark schwankten (100 -1400 µg/kg). Die Eier von beiden Standorten zeigten vergleichbare Fettsäuremuster (Figure 1, 2) mit hohen Anteilen an saturierten (SAFA; ~38 %) und monounsaturierten (MUFA; ~47 %) Fettsäuren. Kormoraneier aus der Haseldorfer Marsch zeigten tendenziell höhere Anteile an C18-PUFA und LC-PUFA. Zwischen dem Gehalt an PFOS und dem Anteil von C18-PUFA im Fettsäuremuster konnte

zudem eine negative Korrelation festgestellt werden. Dies deutet darauf hin, dass Tiere dieser Kolonie auch Zugang zu weniger stark kontaminierten Beutetieren im Süßwasser haben, die durch einen höheren C18-PUFA Gehalt gekennzeichnet sind. Für die am Standort Heuwiese gesammelten Eier konnte hingegen keine Beziehung zwischen den PFC-Gehalten und dem Fettsäuremuster der Eier gefunden werden.

Fazit

Fettsäuremuster von Kormoraneiern können helfen, Rückschlüsse auf die Nahrung der Elterntiere zu ziehen und Unterschiede im Grad der Kontamination der Eier zu erklären.

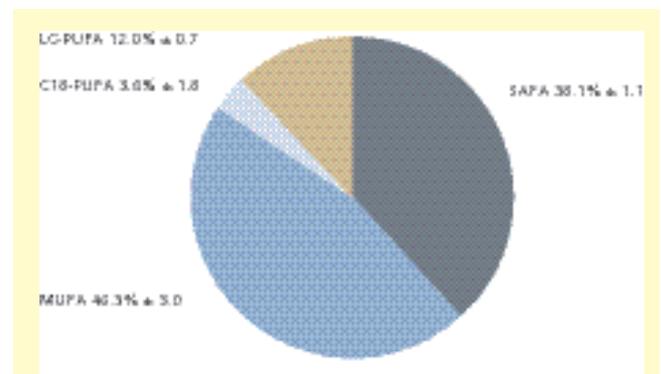


Figure 1: Fatty acid composition (% of identified fatty acids) in total lipids in cormorant eggs from Haseldorfer Marsch; SAFA = Sum of saturated fatty acids; MUFA = Sum of monounsaturated fatty acids; C18-PUFA = Sum of C18-polyunsaturated fatty acids incl. C18:3n-3 and C18:2n-6; LC-PUFA = Sum of long-chain unsaturated fatty acids incl. C20:4n-6, 20:5n-3, 22:5n-3 and 22:6n-3

Auftraggeber / Sponsor

Die Studie wurde aus Mitteln der Fraunhofer-Gesellschaft finanziert.

Wir danken dem Umweltbundesamt für die Bereitstellung der Proben aus der Umweltprobenbank des Bundes.
www.umweltprobenbank.de



Background and aims

Cormorants are fish-eaters, consuming small and medium-sized marine and freshwater fish. The fatty acid composition of bird eggs is known to reflect the diets of birds during egg development. Marine fish lipids are rich in long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFAs), whereas freshwater fish are usually characterized by higher levels of plant-derived C18 polyunsaturated fatty acids (C18-PUFAs). The aim of this study was to investigate the fatty acid profiles of cormorant eggs to obtain information about bird diets in order to help explain differences in contaminant levels within the eggs.

Approach

Cormorant (*Phalacrocorax carbo*) eggs collected from colonies at the sampling sites Heuwiese (Bodden National Park, Western Pomerania) and Haseldorfer Marsch (river Elbe, close to Hamburg) were obtained from the German Environmental Specimen Bank (ESB). As part of a preliminary investigation, cormorant eggs selected from both sampling areas were analyzed for their content of perfluorinated compounds (PFC) and their fatty acid composition. The relationship between specific fatty acids and contaminant levels among individual eggs was determined.

Results

Cormorant eggs collected from the colony near Hamburg (Haseldorfer Marsch) showed approximately six-fold higher concentrations of perfluorooctanesulfonic acid (PFOS) than the eggs from the other sampling site near the Baltic sea (Heuwiese), but the concentrations varied greatly between the least and most contaminated eggs (100 - 1400 µg/kg). The fatty acid profiles of lipids from eggs collected from both sampling sites were similar (Figures 1 and 2) and were characterized by high proportions of saturated fatty acids (SAFA; ~38%) and monounsaturated (MUFA; ~47%) fatty acids.

Eggs from Haseldorfer Marsch showed slightly higher proportions of C18-PUFAs and LC-PUFAs, but the differences were not significant. PFOS concentrations in cormorant eggs collected at this site showed a negative correlation with the estimated proportion of C18-PUFAs, indicating that animals had access to less contaminated prey organisms characterized by higher levels of C18-PUFAs. No relationship was found between PFC concentrations and the fatty acid composition of eggs collected at Heuwiese.

Conclusion

The fatty acid profiles of cormorant eggs can reveal dietary differences among individual birds and can therefore help to determine the reason for variations in contaminant levels in the eggs.

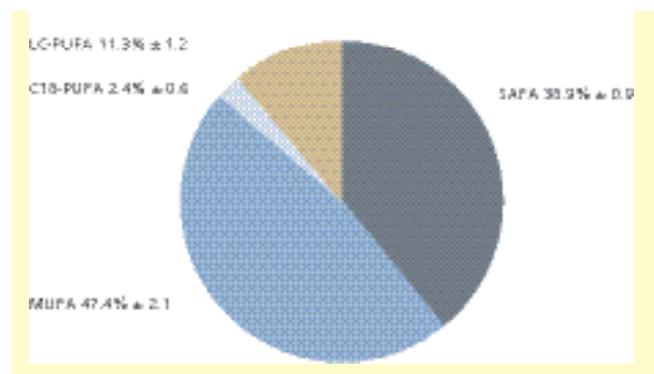


Figure 2: Fatty acid composition (% of identified fatty acids) in total lipids in cormorant eggs from Heuwiese

Contact / Ansprechpartner

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

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

LITERATURSTUDIE: AUFNAHME UND VERBLEIB VON DIOXINEN, DL-PCB UND PCB IN ORGANISMEN

LITERATURE REVIEW: UPTAKE AND FATE OF DIOXIN-LIKE COMPOUNDS IN ORGANISMS

Hintergrund und Ziele

Trotz zahlreicher regulatorischer Maßnahmen kommt es immer wieder zu Kontaminationen von Lebens- und Futtermitteln mit PCB (Polychlorierte Biphenyle), dl-PCB (dl: dioxin-like) und PCDD/F (Polychlorierte Dibenzodioxine und -furane) (Figure 1). Aktuelles Beispiel ist die Überschreitung von Grenzwerten in Hühnereiern in Deutschland im Januar 2011 nach Gabe kontaminierter Futtermittel. Aber auch in der Umwelt sind diese Substanzen aufgrund ihrer Persistenz noch heute anzutreffen.

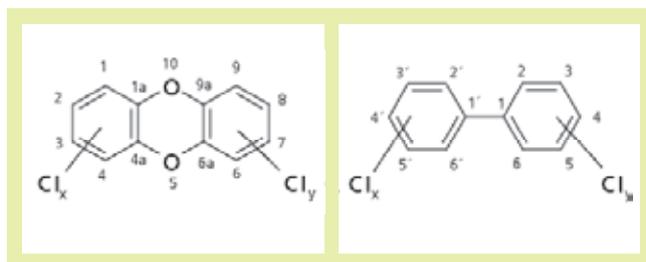


Figure 1: Basic structure of dioxins (left) and PCBs (right)

Die Biomagnifikation, die Anreicherung im Körper über die Aufnahme des Schadstoffes mit der Nahrung (Beispiel siehe Figure 2), spielt in der betrachteten Stoffgruppe eine erhebliche Rolle bei der Exposition von Organismen. Im Unterschied zur Biomagnifikation in aquatischen Ökosystemen ist aber die Biomagnifikation in terrestrischen Systemen ein erheblich komplexerer Prozess, der noch nicht im Detail verstanden ist. An dieser Stelle setzt das Forschungsvorhaben an, in dem im Rahmen einer Literaturrecherche der Stand der Wissenschaft ermittelt und darauf aufbauend der Forschungsbedarf bezüglich der betrachteten Stoffgruppe aufgezeigt wird.

Ergebnisse

Die heute in der Umwelt ubiquitär vorhandenen PCB, dl-PCB und Dioxine stammen in erster Linie aus früheren, mittlerweile verbotenen Anwendungen. Generell ist festzustellen, dass ein Ab- oder Umbau von PCB und Dioxinen in der Umwelt nur sehr langsam erfolgt. Die Halbwertszeiten von Dioxinen und

PCB in Böden und Sedimenten können bis zu mehreren Jahrzehnten betragen. Die persistenten Stoffe werden aufgrund von Remobilisierungsprozessen zwischen den einzelnen Umweltkompartimenten bis heute immer wieder neu verteilt. Der Ferntransport erfolgt primär über die Atmosphäre.

Die Mobilität der Stoffe in Böden ist äußerst gering, und eine Pflanzenaufnahme erfolgt in der Hauptsache über den Luftpfad, gefolgt von der Kontamination durch Aufwirbelung und Deposition belasteter Bodenpartikel. Die Wurzelaufnahme spielt nur bei Schalen von Wurzelgemüse, wie zum Beispiel Karotte und Kartoffel eine Rolle. Ein Abbau der Stoffe in Pflanzen findet praktisch nicht statt.

Wesentlicher Transferweg in Nutztiere ist wahrscheinlich die Aufnahme kontaminierter Bodenpartikel während des Grasens. Ob die Substanzen dann im Magen-Darmtrakt der jeweils betrachteten Nutztierart resorbiert werden, spielt eine zentrale Rolle für die mögliche Belastung der Lebensmittel, ist aber derzeit noch weitgehend unerforscht. Der Hauptexpositionspfad für den Menschen ist die Aufnahme von Dioxinen und PCB über kontaminierte Nahrungsmittel, vorwiegend tierischer Herkunft.

Da die ubiquitäre Belastung der Umwelt mit Dioxinen und PCB nicht kurzfristig reduziert werden kann, besteht wesentlicher Forschungsbedarf zur Aufnahme und zum Metabolismus der Stoffe in relevanten Nutztierarten, um die Grundlage für einen verbesserten Verbraucherschutz zu schaffen.

Auftraggeber / Sponsor

Umweltbundesamt, FKZ 3709 72 228

Kooperationspartner / Cooperation partner

PD Dr. Rolf Alexander Düring, Dipl.-Biol. Leonie Becker, Institut für Bodenkunde und Bodenerhaltung der Justus-Liebig-Universität Gießen



Background and aims

Despite recent government regulations, dioxin-like compounds (PCBs and PCDD/Fs) (Fig. 1) are still found in food and feed.

A current example is the presence of excess dioxins in eggs in Germany, January 2011, after chickens were given contaminated feed. These chemicals also accumulate in the environment because they degrade very slowly.

Biomagnification (accumulation of substances through the food chain) is an important process governing the exposure of organisms to dioxin-like compounds (Fig. 2). In contrast to the aquatic environment, terrestrial biomagnification is a very complex process which is not yet understood in detail. The aim of this project was to summarize current knowledge on the exposure of organisms to dioxin-like compounds and provide guidance for future research.

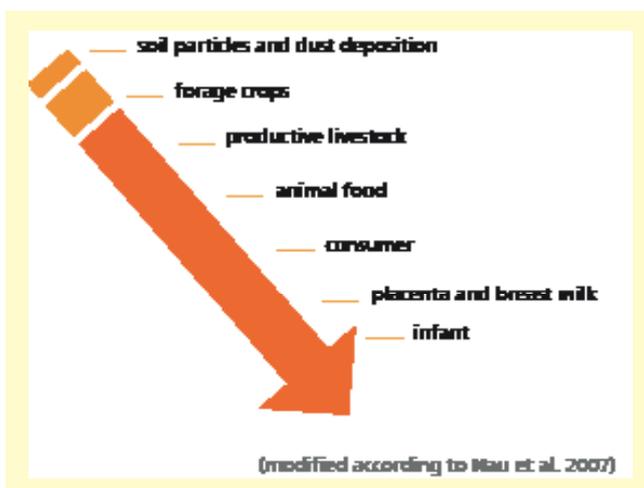


Figure 2: Potential exposure pathway for PCBs and dioxins

Results

PCBs and PCDD/Fs are distributed ubiquitously in the environment, and originate primarily from products and applications which are now banned. These chemicals degrade slowly, with a half life in soils and sediments of up to several decades.

Today's emissions are primarily from non-point sources, e. g. remobilisation from soils and sediments by surface erosion and transport by atmospheric translocation.

The major exposure pathway for plants is through dry and wet deposition of contaminated particles and volatiles, depending on the physical and chemical properties of the various congeners. Uptake by the roots and systemic distribution is negligible, although to a certain extent dioxin-like compounds may enter the surface of root crops such as carrots and potatoes. PCBs and PCDD/Fs are generally not known to be metabolized by plants. Livestock are exposed predominantly via feeding or through the uptake of contaminated soil while grazing. In many cases, local contamination of livestock can be attributed to contaminated feed, but this is not always the source. The reason for contamination in these cases, and the availability for reabsorption in the digestive tract, have not yet been investigated in detail and should be subject to further research. Thus far, there appears to be no simple correlation between environmental contamination, feed contamination and livestock contamination with PCBs and PCDD/Fs.

Research into the biodistribution of dioxin-like chemicals after uptake has shown that the chemicals tend to accumulate in the liver, in fatty tissue and in milk. However, there again appears to be no simple correlation between congener properties and tendency to accumulate. Consumers are exposed to dioxin-like compounds in more than 90% of animal-derived foods. Because environmental contamination cannot be reduced significantly in the short term, further research is required to determine how dioxin-like compounds are mobilized and absorbed, to protect consumers.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Dieter Hennecke

Tel: +49 2972 302-209

dieter.hennecke@ime.fraunhofer.de

EIGNUNG DER SPME FÜR BIOKONZENTRATIONSSTUDIEN MIT FISCHEN NACH OECD TG 305

SUITABILITY OF SPME FOR FISH BIOCONCENTRATION STUDIES ACCORDING TO OECD TG 305

Hintergrund und Ziele

Der Biokonzentrationsfaktor (BCF) ist definiert als das Verhältnis der Konzentration eines Stoffes im Fisch zur Konzentration im Wasser im Gleichgewichtszustand zwischen Aufnahme und Elimination. Die an Fischen gemessenen BCF-Werte und n-Ok-tanol-Wasser Verteilungskoeffizienten (K_{ow}) hydrophober organischer Chemikalien (HOC) zeigen bis $\log K_{ow}$ 5-6 eine lineare Beziehung. Für Substanzen höherer Lipophilie werden jedoch keine zunehmenden, sondern sogar sinkende BCF-Werte beobachtet (hydrophobicity cutoff). Für diesen Effekt werden sterische Effekte oder Messungsartefakte als Gründe angeführt. Es gibt Hinweise, dass die Präsenz gelöster organischer Substanz im Wasser zu gebundenem, nicht verfügbarem HOC führen kann, was die Überschätzung des bioverfügbaren Anteils von HOC und damit die Unterbestimmung der wahren Anreicherung zur Folge haben kann. Dies wurde unterstützt durch die Bestimmung der Konzentration frei gelöster Substanz im Wasser durch Festphasenmikroextraktion (SPME). Das Standardverfahren für die Messung von Substanzkonzentrationen in BCF-Tests nach OECD TG 305 ist jedoch die Flüssig-Flüssig-Extraktion (LLE), die zur Bestimmung der absoluten Analytkonzentration im Wasser führt. Für BCF-Studien mit Fischen sind bis zu 5 mg L^{-1} partikuläre Substanz und 2 mg L^{-1} organischer Kohlenstoff (TOC) im Verdünnungswasser zulässig, bis 10 mg L^{-1} im Testsystem. Spezifische Maßnahmen, um die durch die reduzierte Bioverfügbarkeit von Testsubstanzen entstehenden Interpretationsprobleme zu lösen, sind jedoch nicht definiert. Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob die im Rahmen von BCF-Studien nach OECD TG 305 zulässigen TOC-Gehalte im Testwasser zu einer Überschätzung des bioverfügbaren Anteils von HOC im Wasser führen können, wenn Messungen mit LLE durchgeführt werden.

Projektbeschreibung

Wasser mit unterschiedlichen Konzentrationen an organischer gelöster Substanz wurde mit unterschiedlichen Testsubstanzen ($\log K_{ow}$ 5.3-8.1) versetzt und mit SPME analysiert.

Die Ergebnisse wurden mit den Ergebnissen der üblichen LLE-Methode verglichen.

Ergebnisse

Die Ergebnisse zeigen, dass die Konzentration frei gelöster, hoch hydrophober Substanz, die der bioverfügbaren Fraktion entspricht, durch Sorption an organische Substanz bereits unter der gemäß OECD TG 305 zulässigen Konzentration von 2 mg L^{-1} TOC im Verdünnungswasser signifikant reduziert werden kann. Figure 1 präsentiert den Verlauf der Quotienten aus dem Analytgehalt in reinem Wasser ($\text{HOC}_{\text{total}}$) und bei Anwesenheit verschiedener TOC-Gehalte (HOC_{TOC}). Aus der Steigung der Geraden kann der Sorptionskoeffizient (KOC) berechnet werden, der die Stärke der Bindung einer Substanz an organische Substanz enthaltende Matrices zum Ausdruck bringt. Die Grafik stellt den Kurvenverlauf für die Testsubstanz Diethylhexyladipat (DEHA) ($\log K_{ow}$ 8.1) bei steigendem TOC-Gehalt (Aldrich Huminsäure) dar.

Fazit

SPME kann wichtige Informationen zum Verhältnis von gebundener und frei gelöster Substanz liefern und damit helfen, akzeptable TOC-Konzentrationen für die Durchführung von BCF-Studien nach OECD TG 305 mit hoch lipophilen Substanzen zu bestimmen. SPME sollte jedoch die Messung durch LLE im Rahmen von BCF-Studien nicht ersetzen, um die Vergleichbarkeit früherer und zukünftiger Studien zu ermöglichen.

Kooperationspartner / Cooperation partner

PD Dr. Rolf-Alexander Düring, Institut für Bodenkunde und Bodenerhaltung, Justus-Liebig-Universität Gießen



Background and aims

The bioconcentration factor (BCF) is defined as the steady-state ratio of the concentration of a substance in fish to its concentration in water. BCFs of hydrophobic organic chemicals (HOCs) measured for fish and n-octanol-water partition coefficients (K_{ow}) show a curvilinear relationship up to $\log K_{ow}$ 5-6. BCF values for more lipophilic substances tend to level off or decline (hydrophobicity cutoff). This may result from steric effects, but also measurement artefacts. It has been suggested that the overestimation of bioavailable aqueous HOCs by the presence of non-bioavailable HOCs bound to dissolved organic matter might lead to the underestimation of true uptake. This was supported by the determination of freely dissolved aqueous concentrations by solid-phase microextraction (SPME). However, the standard method for sample preparation in BCF tests according to OECD TG 305 is liquid-liquid extraction (LLE) to determine total aqueous concentrations. In fish BCF studies, the presence of up to 5 mg L⁻¹ particulate matter and organic carbon up to 2 mg L⁻¹ total organic carbon (TOC) are accepted in the dilution water, and up to 10 mg L⁻¹ in the test vessels. However, specific measures to circumvent the problems caused by the presence of non-bioavailable fractions of test chemicals for the estimation of BCFs are not defined. The aim of this study was to investigate whether the permitted concentrations of TOC in the test water according to OECD TG 305 may lead to the overestimation of bioavailable aqueous HOCs when measured by LLE.

Approach

Water with different concentrations of organic matter was spiked with different test substances ($\log K_{ow}$ 5.3 - 8.1) and analyzed at equilibrium conditions. Analysis of samples with SPME was compared to conventional sample preparation with LLE.

Results

The results showed that the freely dissolved concentration of highly hydrophobic analytes (which corresponds to the bioavailable fraction) can be significantly reduced due to sorption to organic matter, when this is present below the permitted concentration of 2 mg L⁻¹ TOC in the dilution water according to OECD TG 305. Figure 1 presents the trajectory of quotients from total and TOC-bound analytes which lead to the sorption coefficient KOC. The diagram represents the distribution of freely dissolved and TOC-bound analyte, for the test substance diethylhexyladipate (DEHA) with increasing levels of TOC (Aldrich Humic Acid).

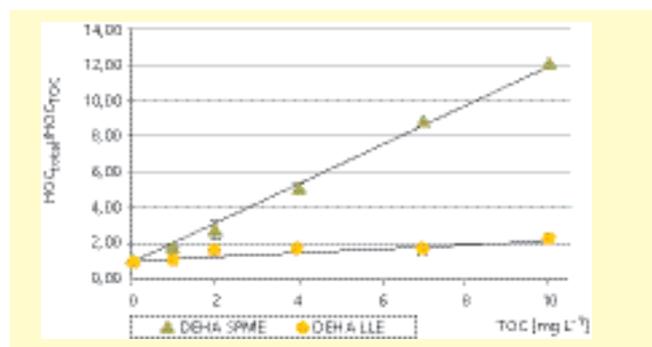


Figure 1: DEHA = diethylhexyladipate; HOC_{total} = total concentration of analyte in water; HOC_{TOC} = concentration of freely dissolved analyte

Conclusion

SPME can provide important information about the ratio between bound and freely dissolved compounds and can help to estimate acceptable TOC concentrations for highly lipophilic substances prior to a BCF study. However, SPME measurements should not replace LLE procedures as the standard method for sample preparation to keep the results of BCF studies comparable.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Christian Schlechtriem

Tel: +49 2972 302 - 186

christian.slechchtriem@ime.fraunhofer.de

ZEBRAFISCH-EMBRYONEN ERLEICHTERN DIE DETEKTION VON NEUROTOXINEN IN DER ÖKOTOXIKOLOGIE

ZEBRAFISH EMBRYOS FACILITATE THE DETECTION OF NEUROTOXINS IN ECOTOXICOLOGY

Hintergrund und Ziele

Für eine Vielzahl an Chemikalien, die in die Umwelt gelangen, wird eine neuroaktive Wirkung vermutet. Viele Insektizide sind beispielsweise speziell zur Störung der neuronalen Erregungsleitung in Insekten entwickelt worden. Auch spezifisch oder unspezifisch das Nervensystem beeinflussende Arzneimittel sind in der Umwelt zu finden. Obwohl neuroaktive Substanzen eine beträchtliche Gefahr, insbesondere für aquatische Organismen, darstellen, liegen meist keine oder nur unzureichende Informationen über ein neurotoxisches Potenzial vor. Neurotoxikologische Untersuchungen fokussieren gewöhnlich auf akute und chronische Gesundheitsrisiken für den Menschen, die Umweltrelevanz neurotoxischer Wirkungen von Chemikalien bleibt unberücksichtigt. Traditionell werden Neurotoxizität und Entwicklungsneurotoxizität mit zeitaufwändigen, teuren und ethisch bedenklichen Testmethoden an Nagern untersucht. Der Nachweis einer neurotoxischen Wirkung mit dem Fischembryotest (FET) hingegen vermeidet den Einsatz von Säugern und Tierversuchen allgemein. Das toxische Potential von Chemikalien auf die Neurogenese im Wirbeltier kann im Fischembryomodell leichter und schneller untersucht werden, und die Entwicklung und Struktur des Nervensystems bei Wirbeltieren sind genügend konserviert, um eine Übertragbarkeit zwischen Fisch und Säuger / Mensch zu gewährleisten.

Die Eier und Embryonen des Zebraäbrblings (*Danio rerio*), die hierfür verwendet werden, sind in großer Zahl im Labor verfügbar und aufgrund der geringen Größe, guter Transparenz und schneller Embryonalentwicklung (ca. 48 h) ideal für Screening-Anwendungen im Mittel- und Hochdurchsatz.

Projektbeschreibung

Es wurden Insektizide und pharmazeutische Wirkstoffe mit neurologischem Phänotyp und/oder Wirkmechanismus (z. B. Blockade der nikotinischen Acetylcholinrezeptoren) ausgewählt und im FET in Kombination mit Motoneuronen-

spezifischen whole-mount Immunfärbungen getestet. Neuronale Schädigungen sollten so in Fischembryonen mit Hilfe monoklonaler Antikörper lokalisier- und charakterisierbar gemacht werden. Diese Methode erlaubt die Differenzierung zwischen primären (PMN) und sekundären Motoneuronen (SMN) des embryonalen Rückenmarks. Schädigungen können mikroskopisch anhand der in Tab.1 genannten Merkmale klassifiziert und ausgewertet werden.

Ergebnisse

Die getesteten Substanzen führten zu einer konzentrationsabhängigen Abnahme der Spontanbewegung und der Pigmentierung und einem verkrümmten Notochord und Neuralrohr. Solche Defekte können mit einer beeinträchtigten neuronalen Entwicklung assoziiert werden. Die Färbung der PMNs und SMNs bestätigte eine neurotoxische Wirkung. Mit steigender Konzentration war eine übermäßige Desorganisation und Verzweigung der Axone zu beobachten (Fig. 1A). Die entsprechende Konzentrations-Wirkungsbeziehung erwies sich zudem im Vergleich zum Standard-FET als etwas sensitiver (Fig. 1B).

Fazit

Es gelang uns, mittels einer einfachen und schnellen immunchemischen Methode den FET so zu ergänzen, dass entwicklungsbezogene neuronale Schäden erkannt und charakterisiert werden können. Dadurch wird die Darstellung von Zusammenhängen zwischen Schadstoffexposition und neurotoxischer Wirkung im FET möglich und kann im Rahmen des Standardtestverfahrens zur Bestimmung des neurotoxischen Potenzials einer Substanz herangezogen werden.

Auftraggeber / Sponsor

Das Projekt wird durch das *Attract*-Programm der Fraunhofer-Gesellschaft gefördert.

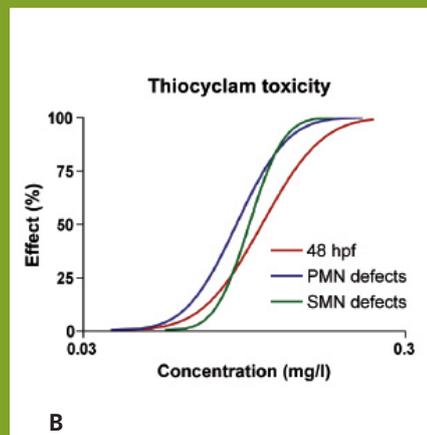
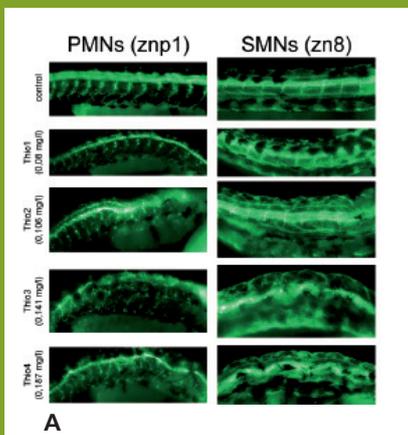


Figure 1: Effects of thiocyclam on primary and secondary motor axon development. (A) Notochord of embryos stained with *znp1* for PMNs or *zn8* for SMNs. (B) Comparison of concentration-effect curves of standard zFET and neurotoxicity tests. Antibodies were supplied by the Developmental Studies Hybridoma Bank, Iowa.

Background and aims

Many chemicals entering the environment are likely to be neuroactive. For example, many insecticides are developed specifically to disrupt neuronal transmission in insects. Pharmaceuticals that specifically or non-specifically target the nervous system are also detected in the environment. Despite the considerable hazard these neuroactive substances may cause to aquatic organisms, there is generally little or no information about their neurotoxic potency. Neurotoxicological studies commonly focus on acute and chronic human health risks only, whereas the environmental relevance of neurotoxic effects is generally ignored. Traditionally, developmental neurotoxicity is assessed in rodents, using expensive, time-consuming and ethically disputable test methods. The use of animals for the detection of neurotoxic effects can be avoided by applying the fish embryo test (FET) instead. The fish embryo model allows the neurotoxicity of chemicals to be tested rapidly, and there is sufficient conservation in the vertebrate nervous system to provide transferability between fish, non-primate mammals and humans. Zebrafish (*Danio rerio*) eggs and embryos are readily available in large numbers for laboratory tests, and due to their small size, transparency and rapid development (~48 h), they are ideal for medium/high throughput screening applications.

Approach

Several pesticides and pharmaceuticals with neurological effects and/or mode of action (e. g. inhibition of nicotinic acetylcholine receptors) were selected and tested in the FET combined with motor neuron-specific whole mount immunostaining. Monoclonal antibodies were used to localize and characterize neuronal damage in fish embryos. This method allowed primary motor neurons (PMN) and secondary motor neurons (SMN) in the embryonic spinal cord to be distinguished. Defects were classified microscopically as shown in Table 1.

Results

The substances we tested induced a concentration-dependent reduction in spontaneous movement and pigmentation, as well as malformation of the notochord and neural tube. Such defects are often associated with neurodevelopmental aberrations. Specific staining of the PMNs and SMNs confirmed the neurotoxic effects. With increasing concentrations, excessive branching and disorganisation of the axons became apparent (Fig. 1A). Furthermore, the corresponding concentration-effect relationship turned out to be more sensitive than the standard FET (Fig. 1B).

Table 1: Classification of motor axon defects observed in 48 hours post fertilization zebrafish embryos

Motor axon defect	Classification
Truncated at the horizontal myoseptum	Severe
Truncated at the horizontal myoseptum + excessively branched	Severe
Excessively branched but not truncated	Moderate
Innervates neighboring myotome	Moderate
Ectopic branches or ventral roots but overall normal axon morphology	Mild
Defasciculated axons	Mild

Conclusion

We were able to refine the FET by adding a rapid and convenient immunochemical method that facilitated the detection and characterization of neurodevelopmental defects. This allowed us to correlate contaminant exposure with neurotoxic effects in the FET, and can be used simply in the context of the standard test procedure to determine the neurotoxic potential of any substance.

Contact / Ansprechpartner

Dr. Martina Fenske
Tel: +49 241 6085-12230
martina.fenske@ime.fraunhofer.de

Dr. Elke Muth-Köhne
Tel: +49 241 6085-11411
elke.muth-koehne@molbiotech.rwth-aachen.de

EINFLUSS VON NANOSKALIGEM TiO_2 AUF DIE REPRODUKTION VON REGENWÜRMERN (*EISENIA ANDREI*)

EFFECT OF NANOSCALE TiO_2 ON THE REPRODUCTION OF EARTHWORMS (*EISENIA ANDREI*)

Hintergrund und Ziele

Nanotechnologie wird weltweit als Schlüsseltechnologie angesehen, von der Innovationen für viele Branchen der Wirtschaft und ein breites Spektrum an Anwendungsfeldern erwartet werden. Parallel zur Technologieentwicklung sollten aber auch Sicherheitsaspekte adressiert werden. Um einen weltweiten koordinierten Ansatz der Risikobewertung zu gewährleisten, wurde die OECD-Arbeitsgruppe zu Nanomaterialien (WPMN: Working Party on Manufactured Nanomaterials) ins Leben gerufen. Diese Gruppe rief u. a. ein Sponsorship-Programm ins Leben, um eine Auswahl von Nanomaterialien systematisch auf ihre Sicherheit für Mensch und Umwelt zu untersuchen. Dabei werden auch die entsprechenden OECD-Testrichtlinien für Chemikalien auf ihre Eignung für die Untersuchung von Nanomaterialien überprüft und bei Bedarf adaptiert. In diesem Zusammenhang beschäftigt sich das Fraunhofer IME umfassend mit Fragestellungen zu Verbleib und Wirkung von Nanomaterialien in der Umwelt und unterstützt das BMU und das UBA fachlich bei nationalen und internationalen Diskussionen.

Projektbeschreibung

Für das OECD-Sponsorship-Programm wird am IME die Toxizität von drei verschiedenen TiO_2 -Nanopartikeln (NM101, NM103, NM105) auf die Reproduktion von Regenwürmern nach OECD Richtlinie Nr. 222 untersucht. Als Testorganismus dient *Eisenia andrei*. Die Materialien unterscheiden sich in Parametern wie Primärpartikelgröße (8 nm, 20 nm, 21 nm), Kristallstruktur (Anatase, Rutile, Rutile-Anatase) und BET-Oberfläche (>250 m^2/g , 60 m^2/g , 60 m^2/g). Die Untersuchungen werden in einem natürlichen sandigen Boden aus dem Referenzbodenspektrum (RefeSol 01-A) durchgeführt. Verschiedene Applikationsformen wie Spiken von Boden oder Futter und Zugabe der Partikel in Form von Suspensionen oder als Boden/Feststoff-Gemisch werden erprobt. Im Folgenden werden Ergebnisse aus der Applikation eines Boden/Feststoff-Gemisches auf Boden dargestellt.

Ergebnisse

Die untersuchten Nanopartikel bewirkten weder eine Veränderung in der Biomasse der adulten Würmer noch reduzieren sie die Reproduktionsleistung. Im Gegenteil: Es ist eine Stimulation der Reproduktion durch die TiO_2 -Nanomaterialien NM-105 und NM-101 gegenüber der Kontrolle zu beobachten, die bei NM-105 am deutlichsten ausgeprägt war. Erstaunlicherweise handelt es sich bei diesem Material um das Material mit der größten Primärpartikelgröße und einer kleinen volumenbezogenen Oberfläche. Bislang ging man davon aus, dass ein Effekt umso stärker ausgeprägt ist, je kleiner das Material und je größer die volumenbezogene Oberfläche ist.

Bezieht man den auch nach jahrelanger Kultur im Labor noch vorhandenen Jahresrhythmus der Reproduktion ein, ergibt sich eine interessante Beobachtung. Die verwendeten Regenwürmer zeigen, selbst bei jahrelanger Kultur im Labor, immer noch eine deutlich geringere Nachkommenzahl im Winter als im Sommer. Auch in den Kontrollen des Versuchs mit NM-105, der im Winter durchgeführt wurde, ist die Nachkommenanzahl niedrig. In den mit TiO_2 -behandelten Ansätzen tritt dieser Rückgang nicht auf. Bei einem im Frühsommer wiederholten Versuch mit NM-105 ist keine entsprechende „Stimulation“ mehr zu beobachten. Die nahezu konstante Reproduktionsrate bei den mit TiO_2 -behandelten Ansätzen während des Jahresverlaufs könnte auf einen Einfluss der Nanopartikel auf die innere biologische Uhr der Organismen hindeuten. Zur Klärung dieser Hypothese wurden weitere Untersuchungen veranlasst. Ob die Beeinflussung der inneren Uhr ökologische Auswirkungen hat, etwa durch mangelnde Vorbereitung auf die Winterperiode, müsste in Jahreszeitensimulations-Versuchen abgeschätzt werden.

Auftraggeber / Sponsor

Das Projekt wird aus Mitteln des Umweltbundesamtes (UBA) finanziert (FKZ 3709 65 416).



Background and aims

Nanotechnology is regarded globally as a key developing technology, and it is important to implement a responsible and coordinated approach to ensure that potential safety issues are addressed. To guarantee such an approach, the OECD Working Party on Manufactured Nanomaterials (WPMN) has launched a Sponsorship Programme on the Testing of Manufactured Nanomaterials (MNs) to establish a priority list of MNs whose safety for man and the environment needs to be tested. Within this programme, we carefully analyze the fate and effect of nanomaterials in the environment and support the Federal Ministry of the Environment, Nature Conservation and Nuclear Safety (BMU) in national and international discussions.

Project description

For the OECD Sponsorship Programme, Fraunhofer IME has investigated three different TiO₂ nanomaterials using the earthworm reproduction test according to OECD Guideline no. 222 using *Eisenia andrei* as the test organism. The nanoparticles under test (NM101, NM103, NM105) differed in parameters such as primary particle size (8 nm, 20 nm, 21 nm), crystalline structure (Anatase, Rutile, Rutile-Anatase) and BET surface (>250 m²/g, 60 m²/g, 60 m²/g). The tests were performed using a natural sandy soil (German reference soil RefeSol 01-A). Several forms of application were investigated, and results were obtained for spiked soil samples using a soil/solid mixture.

Results

The nanoparticles caused neither changes in the biomass of the adult worms nor a loss of fecundity. On the contrary, reproduction appeared to be stimulated by TiO₂ nanomaterials when compared to the control, with NM-105 having a greater effect than NM-101 (Fig. 1). Surprisingly, the maximum effect was caused by the nanomaterial with the largest primary particle size and the smallest surface area, which contrasts with

prior assumptions that the greatest impact would be caused by smaller particles with a greater surface area to volume ratio.

Considering the circannual rhythm of earthworm reproduction, which is maintained even after many years of laboratory cultivation, a remarkable observation can be made. The number of offspring from the tested earthworm species was considerably lower in winter and higher in summer. Also in the controls of the experiment with NM-105 (carried out in winter), the number of offspring was lowest whereas such a reduction was not observed in the replicants with TiO₂.

A further test with NM-105 in summer showed no stimulation. The observed near-constant reproduction rate throughout the year could reflect a disturbance of the circannual biological rhythm by TiO₂. Further tests have been initiated to verify this hypothesis. Whether this impact on the biological clock leads to ecological effects, e. g. if the earthworms fail to prepare for the winter period, still needs to be assessed in tests that simulate seasonal variations.

Contact / Ansprechpartnerin

Dr. Kerstin Hund-Rinke

Tel: +49 2972 302 - 266

kerstin.hund-rinke@ime.fraunhofer.de

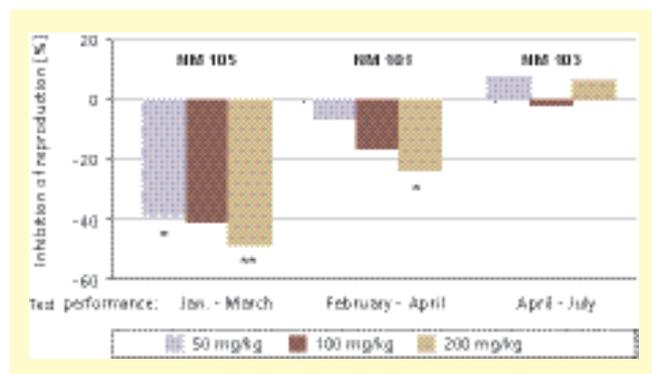


Figure 1: Stimulation of earthworm reproduction by three different TiO₂ nanoparticles (* 0.05 ≥ P ≥ 0.01; ** 0.01 ≥ P ≥ 0.001)

Figure 2: Earthworm in test soil

EFFEKTE VON NICKEL AUF ALGEN UND WIRBELLOSE IN SÜSSWASSERMIKROKOSMEN

EFFECTS OF NICKEL ON ALGAE AND INVERTEBRATES IN FRESHWATER MICROCOSMS

Hintergrund und Ziele

Zurzeit basiert die aquatische Risikobewertung für Nickel in der EU auf einem großen Datensatz von Labortests (chronische NOECs oder EC₁₀ für 31 Arten), aus dem Artempfindlichkeitsverteilungen unter Berücksichtigung der Bioverfügbarkeit abgeleitet wurden. Für sieben typische Gewässer in Europa wurden so HC₅-Werte (Hazardous Concentration for 5 % of species) im Bereich von 7,1 zu 43,6 µg Ni/L berechnet [1]. Um die Unsicherheit bei der Extrapolation dieser ökologischen Schwellenwerte auf die Freilandsituation zu verringern, führte das Fraunhofer IME eine Mikrokosmosstudie durch, in der die Auswirkung einer vier Monate dauernden Nickelbelastung auf Algen, Zooplankton und Schnecken analysiert wurde.

Projektbeschreibung

In einem Gewächshaus des Fraunhofer IME wurden insgesamt 14 Mikrokosmen (Figure 1) mit einer ca. 20 cm hohen Schicht natürlichen Sediments und 750 L Wasser befüllt. Die Wassertemperatur wurde im Bereich von 18 bis 23 °C geregelt. Nach einer Einlaufphase zur Etablierung der Populationen wurden mit NiCl₂-Lösung Konzentrationen von 6, 12, 24, 48 und 96 µg Ni/L in jeweils zwei Kosmen eingestellt; vier Kosmen dienten als unbelastete Kontrollen. Zur Aufrechterhaltung der Exposition wurde vier Monate lang nahezu täglich Nickel-Lösung hinzugegeben. Gesamtes und gelöstes Ni im Wasser wurde in der Regel mindestens zweimal pro Woche analysiert. Am Ende des Versuchs wurde Ni zusätzlich in Periphyton, Makrophyten und Schnecken gemessen. Populationsdichten bzw. Pigmentkonzentrationen von Phytoplankton, Zooplankton, Periphyton und Schnecken wurden in regelmäßigen Abständen erfasst.

Ergebnisse

Im Durchschnitt wurden vor den Zugaben der Ni-Lösung 91 % der Nominalkonzentration im Wasser gefunden (Figure 2, 105 % nach Ni-Zugabe). Nickel lag nahezu vollständig gelöst

vor (im Mittel 97 % der Gesamtkonzentration). Nickel akkumulierte in und auf Periphyton und Makrophyten mit Faktoren von 4 000 bzw. 2 500, während für die Schnecken ein mittlerer Akkumulationsfaktor unter 500 ermittelt wurde.

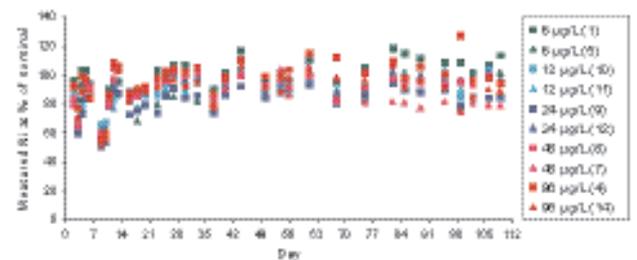


Figure 2: Measured Ni-concentrations in water before dosing

Insgesamt wurden bei bis zu 24 µg Ni/L über vier Monate keine ökologisch schädlichen Effekte auf die untersuchte Lebensgemeinschaft gefunden. Bei 48 und 96 µg Ni/L wurden das Phytoplankton (insbesondere die Alge *Chroomonas acuta*, Figure 3) und die Schnecken (*Lymnaea stagnalis*) beeinträchtigt. Indirekte Effekte auf das Zooplankton und das Periphyton konnten ebenfalls nicht ausgeschlossen werden.

Fazit

Für die Studie insgesamt wurde somit eine NOEC von 24 µg Ni/L abgeleitet. Diese Konzentration liegt um den Faktor 3,5 bis 5,7 über den HC₅-Werten, die sich für die Wasserparameter während der Expositionsphase ergeben (4,2-6,8 µg/L). Die HC₅ wäre also für die Lebensgemeinschaft in den Mikrokosmen ausreichend protektiv.

Auftraggeber / Sponsor

Nickel Producers Environmental Research Association (NiPERA), Durham, NC, USA

[1] European Union Risk Assessment Report – Nickel and nickel compounds. Section 3.2 Effects Assessment. Final Version 30 May, 2008.



Background and aims

In the EU, the impact of nickel on aquatic ecosystems is currently based on a large set of single-species tests using the Species Sensitivity Distribution (SSD) approach and bioavailability normalization. No Observed Effect Concentrations (NOECs) or EC_{10} data from 31 species and chronic Biotic Ligand Models (BLMs), including pH, DOC, and hardness conditions, were used to calculate site specific HC_5 values (Hazardous Concentrations for 5% of species), which ranged from 7.1 to 43.6 $\mu\text{g Ni/L}$ for seven European scenarios [1]. In order to reduce the remaining uncertainty for extrapolation to the field, an indoor microcosm study was conducted in which a freshwater plankton community and snails were exposed to Ni over four months.

Approach

The study was conducted in 14 microcosms (1 m^3) with a 20 cm natural sediment layer and 750 L of overlaying water, located in a greenhouse at the Fraunhofer IME (Fig. 1). Water temperature was maintained between 18 and 23 °C. After a pre-treatment period to establish the populations, NiCl_2 solution was added to final concentrations of 6, 12, 24, 48 and 96 $\mu\text{g Ni/L}$ in two microcosms each. Four microcosms served as untreated controls. To maintain constant Ni exposures, appropriate amounts of NiCl_2 solution were added during the exposure period, typically on a daily basis. Total and dissolved (filtered over 45 μm) Ni in the water was determined at least twice per week, whereas Ni in biota (periphyton, macrophytes and snails) was measured at the end of the test. Phytoplankton, zooplankton, periphyton chlorophyll a and snails were regularly monitored to determine the effects of Ni exposure.

Results

The mean total Ni concentration measured in all water samples taken before the addition of NiCl_2 was 91% of the nominal values (Fig. 2). If the addition of NiCl_2 directly after sampling was taken into account, the mean was 105%. Nearly all Ni in

the water was dissolved (on average, 97% of the total Ni was found in the filtered samples). Ni accumulated in and on periphyton and macrophytes, sampled at the end of the study, by mean factors around 4 000 and 2 500, respectively, while for the snails the mean accumulation factor was less than 500. In total, exposures of up to 24 $\mu\text{g Ni/L}$ over four months had no ecologically adverse effects on phytoplankton, periphyton, zooplankton and snails. At 48 and 96 $\mu\text{g/L}$, clear effects were observed on phytoplankton, i. e. *Chroomonas acuta* (Fig. 3), and snails (*Lymnaea stagnalis*). This potentially affected the zooplankton indirectly, i. e. rotifers, and the periphyton.

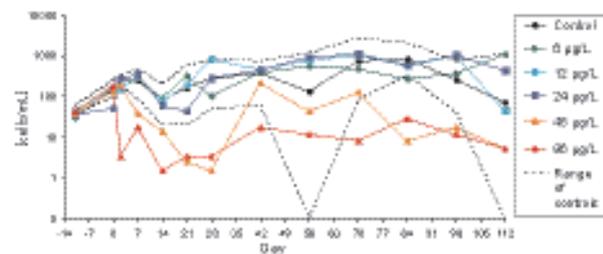


Figure 3: Population dynamics of *Chroomonas acuta* (Cryptophyceae), geometric means per treatment level

Conclusion

The study-specific long-term NOEC was considered to be 24 $\mu\text{g/L}$ and by a factor of 3.5-5.7 above the HC_5 values calculated for the pH, hardness and DOC values during the exposure period (4.2-6.8 $\mu\text{g/L}$). Thus, the HC_5 derived from the SSD would have been protective for the community of the microcosms.

Contact / Ansprechpartner

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

Figure 1: Microcosms in the greenhouse at Fraunhofer IME

GEOREFENZIERTE PROBABILISTISCHE RISIKOBEWERTUNG VON PFLANZENSCHUTZMITTELN

GEODATA-BASED PROBABILISTIC RISK ASSESSMENT OF PLANT PROTECTION PRODUCTS

Hintergrund und Ziele

Die Intention des GeoRisk-Projektes war, die wissenschaftliche Basis und die Möglichkeiten für die Einführung einer georeferenzierten probabilistischen Risikobeurteilung für die Anwendung von Pflanzenschutzmitteln in Deutschland weiter zu entwickeln und den Ansatz zu bewerten.

Projektbeschreibung

Der GeoRisk-Ansatz beruht auf folgenden fünf Elementen (siehe auch Figure 3):

- Georeferenzierte probabilistische Berechnung der Einträge durch Drift und Verflüchtigung / Deposition in Gewässer in der Nähe landwirtschaftlicher Raumkulturen (Hopfen, Wein, Obst) sowie der sich ergebenden initialen Konzentration in stehenden Gewässern
- Berücksichtigung von Transport und Verdünnung in Fließgewässern durch ein dynamisches Expositionsmodell
- Identifizierung ökologisch kritischer Häufung von Gewässerabschnitten mit hohem Risiko von Effekten auf der Basis tolerierbarer Effekte aquatischer Populationen („Hot spots“)
- Implementierung eines räumlich differenzierten Risikomanagements in den Hotspots
- Zulassung von Produkten, wenn durch deren Anwendung keine neuen Hotspots entstehen.

Ergebnisse

Ein Hauptergebnis des Projektes ist die Empfehlung des realistischen dynamischen Expositionsmodells an Stelle des bisher geplanten statischen Modells für ein Standardgewässer. Für eine flächendeckende Umsetzung in Deutschland liegen jedoch noch nicht ausreichend Eingangs-Geodaten vor, so dass das dynamische Modell nur auf zwei Beispielgewässer in der Hallertau angewandt werden konnte. Die für diese Gewässer erzielten Ergebnisse konnten zu einer ersten Hochrechnung der zu erwartenden Managementsegmente in Deutschland

herangezogen werden. Übertragen auf alle Sonderkultur-Anbaugebiete in Deutschland (außer dem Alten Land) führt das zu der vorsichtigen Einschätzung, dass unter den hier gewählten Voraussetzungen für die Berechnung deutschlandweit mit ca. 200 km potentiellen Managementsegmenten für die Sonderkulturen gerechnet werden kann.

Vorschläge für die notwendigen Schritte zur Einführung des Ansatzes auf alle Raumkulturen in Deutschland inklusive der Implementierung des notwendigen Hotspotmanagements wurden erarbeitet.

Fazit

Der wichtigste Vorteil des vorgeschlagenen GeoRisk-Ansatzes liegt darin, dass durch die realitätsnähere georeferenzierte Risikoanalyse das Risikomanagement auf solche Gewässerabschnitte fokussiert werden kann, die für die Vermeidung nicht akzeptabler Effekte auf aquatische Populationen am wichtigsten sind, nämlich die mit potentiell hohen Einträgen von Pflanzenschutzmitteln (Hotspot-Management). Als Folge eines solchen räumlich differenzierten, aber produktunabhängigen Risikomanagements ergibt sich die Möglichkeit, produktbezogene Anwendungsaufgaben auf ein notwendiges Minimum zu reduzieren, ohne jedoch den Schutz der Gewässer zu beeinträchtigen.

Auftraggeber / Sponsor

Umweltbundesamt (UBA), FKZ 3707 63 4001

Kooperationspartner / Cooperation partner

RLP Agrosience, Neustadt a.d. Weinstr.; Institut für Agrarökologie, Universität Gießen; gaiac, Aachen; Institut für Umweltforschung, RWTH Aachen; Julius Kühn Institut (JKI), Kleinmachnow



Background and aims

We have developed and evaluated a new approach for the aquatic risk assessment of plant protection products in Germany as part of the GeoRisk project. The aim was to establish a more realistic risk assessment procedure, allowing simplified and reduced substance-specific risk mitigation measures while maintaining the existing level of protection.

Approach

The GeoRisk approach is based on the following key elements (see also Fig. 3):

- Geodata-based probabilistic calculation of drift and volatilization / deposition entries and initial concentrations of plant protection products in edge-of-field water bodies adjacent to orchards, hops and grape cultures
- Consideration of the dispersion and transport of plant protection products in running water using a dynamic exposure model
- Identification of the ecologically critical aggregation of water body segments with high risks ("hot spots") taking into account tolerable effect levels for populations of aquatic species
- Implementation of spatially-differentiated risk management in the identified hotspots
- Authorization of products based on the risk of new product-related hotspots.

Results

One of the main outcomes of the project was a recommendation to use the more realistic dynamic exposure model instead of the formerly favoured static model. However, due to the complexity of the new model and missing data for several input parameters, it has not been possible during this project to achieve nationwide implementation. Therefore, the model has been applied to two representative streams in the hops region Hallertau. These preliminary results were extrapolated to all

permanent crop areas in Germany (except for the "Altes Land") which revealed approximately 200 km of anticipated management segments. We explored steps required to implement the approach, including the necessary hotspot management, in all permanent crop areas in Germany.

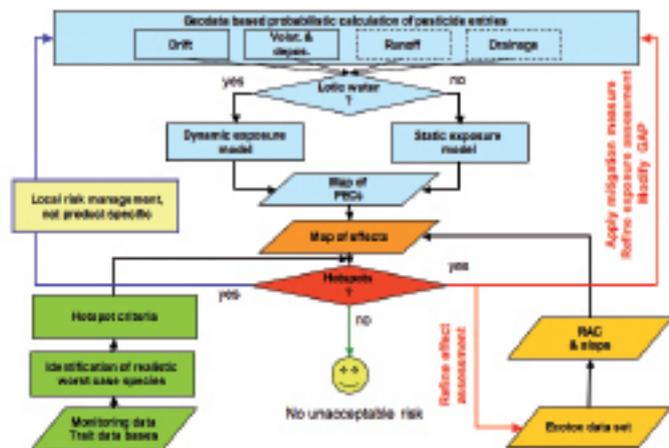


Figure 3: Conceptual model of the GeoRisk approach

Conclusion

The most important advantage of the proposed approach is that more realistic geo-referenced risk assessment practices allow risk management efforts to be focussed on the localities potentially at greatest risk due to pesticide entries. Spatially-differentiated hotspot management could therefore reduce spraying restrictions to a necessary minimum while maintaining a high level of protection for the aquatic environment.

Contact / Ansprechpartner

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

Figure 1: Hops and edge-of-field water body in the Hallertau

Figure 2: Aerial photo showing hops fields and streams

FOOD CHAIN MANAGEMENT – GANZHEITLICHE VERFAHREN FÜR QUALITÄT, SICHERHEIT UND TRANSPARENZ IN DER LEBENSMITTELKETTE

FCM – INTEGRATED PROCESS FOR QUALITY, SAFETY AND TRANSPARENCY IN THE FOOD CHAIN

Hintergrund und Ziele

Das Food Chain Management (FCM) betrachtet die Kette der Lebensmittelherstellung von der Rohstoffproduktion über Verarbeitung und Handel bis hin zum Verbraucher als einen ganzheitlichen Prozess, bei dem Lebensmittelsicherheit und -qualität sowie Rückverfolgbarkeit als wesentliche Aspekte behandelt werden.

Eine lückenlose Rückverfolgung über alle Produktionsstufen wird in der Praxis nicht durchgeführt, obgleich dies technisch machbar wäre. Beweis dafür sind immer wiederkehrende Medienberichte über Dioxin-belastete Eier, Gammelfleisch, mit Bakterien verunreinigte Käsesorten oder hohe Pestizidbelastungen bei Obst und Gemüse. Ziel des Projektes ist daher neben der Technologieentwicklung für die Lebensmittelbranche auch die Schaffung eines IT-Systems zur Information über Anforderungen und möglichen Technologieeinsatz in der Food Chain. Dazu wurden die beiden Food Chains „Rindfleisch“ und „Tomate“ ausgewählt.

An dem dreijährigen Projekt, das im Januar 2009 an den Start ging, sind neben dem Fraunhofer IME die Fraunhofer-Institute für Materialfluss und Logistik (IML), für Physikalische Messtechnik (IPM), für Zuverlässigkeit und Mikrointegration (IZM), für Verfahrenstechnik und Verpackung (IVV) sowie die Arbeitsgruppe Supply Chain Services (SCS) beteiligt.

Durchführung und Ergebnisse

Im ersten Schritt wurden, um einen optimalen Praxisbezug zu gewährleisten, Unternehmensbesuche durchgeführt. Schwachstellen bzw. Optimierungspotenziale wurden mit den Beteiligten diskutiert und in die Prozessanalyse implementiert. In der anschließenden Bedrohungsanalyse wurden Risiken innerhalb der beiden Ketten identifiziert. Die Bewertung erfolgte mittels Fehler-Möglichkeit- und Einflussanalyse (FMEA), die die Eintrittswahrscheinlichkeit der ermittelten Risiken quantifiziert. Weiterhin wurde eine Anforderungsanalyse unter Berücksichtigung produktimmanenter Profile sowie nationaler / internationaler Richtlinien und Gesetze durchgeführt.

Als wichtige Technologien entlang der Food Chain identifizierte das Projektteam z. B. die Reifegradanalyse bei Tomaten sowie Testverfahren von Rindfleisch auf Mikroorganismen und Alterung sowie aktive Verpackungstechnologien.

Derzeit wird im Projekt die Entwicklung dieser neuen Technologien vorangetrieben. Dazu gehört z. B. der FreshScan, ein Scanner, mit dem das gelieferte Fleisch am Wareneingang auf Frische geprüft werden kann. Gleichzeitig wird ein web-basiertes Expertensystem erstellt, in dem die Vorteile eines Technologieeinsatzes in der Food Chain dargestellt werden. Dabei wird berücksichtigt, dass durch den Einsatz von Technologien zahlreiche neue Informationen im Prozess erzeugt werden, die erfasst und verarbeitet werden müssen. Dies fließt dann in ein so genanntes Expertensystem ein, das umfassende und ganzheitliche Informationen an alle Teilnehmer der betreffenden Food Chain für die Schaffung von Transparenz übermitteln kann. Dabei findet die Darstellung von Szenarien für den jeweiligen Technologieeinsatz besondere Berücksichtigung.

Ausblick

Im April 2011 werden erste Technologien im Fraunhofer IML in Dortmund in Form eines Demonstrators live erlebbar sein und den Zielgruppen des Projektes vorgestellt.

Auftraggeber / Sponsor

Fraunhofer-Gesellschaft, Internes Programm »WISA« (Wirtschaftsorientierte strategische Allianzen)



Background and aims

Food Chain Management (FCM) treats the food manufacturing process as an integrated process, from primary production, through processing and retailing to the consumer. Within this integrated process, the quality, safety and traceability of foodstuffs are the most essential aspects.

In practice, uninterrupted traceability through every stage of production does not exist, although it would be technically feasible. This is shown by the recurring media reports of contaminated food, e. g. rotten meat, eggs contaminated with dioxins, cheese containing bacteria and fruits and vegetables with high levels of insecticides. The aim of this project is to develop technology for the foodstuffs industry, and create an IT system to provide information on the demands and possible uses of technology in the food chain. The two food chains "beef" and "tomatoes" were selected for this purpose.

This three-year project began in January 2009, and involves not only the Fraunhofer IME, but also the Fraunhofer Institutes for Material Flow and Logistics (IML), for Physical Measuring Technology (IPM), for Reliability and Micro-Integration (IZM), for Process Technology and Packaging (IVV) and the working group Supply Chain Services (SCS).

Implementation and results

To ensure optimum practical relevance, the first stage of the project involved visits to various production companies. Weak points and potential areas for improvement were discussed and process analysis was carried out. The next stage focused on risk analysis, identifying possible risks within the two food chains. These were evaluated by Failure Mode and Effects Analysis (FMEA), which quantified the risks and determined the likelihood of the associated adverse events. An analysis of requirements was also carried out, taking into account product-intrinsic profiles as well as national and international guidelines and legislation.

The most important technologies we identified in the food chain included ripeness analysis for tomatoes, tests for microbe levels and the ageing of beef, and active packaging technologies.

We are currently focusing on the development of these new technologies such as the FreshScan, which scans meat and determines its freshness. At the same time, we are establishing a web-based expert system to explain the benefits of technology in the food chain. This system takes into account the masses of novel data generated by these technologies, which must be collected and processed. The data are then channelled into the so-called expert system, which is able to provide comprehensive detailed information to all those involved in the food chain, with the aim of ensuring greater transparency. We have emphasized the demonstration of scenarios for the use of these technologies throughout the project.

Outlook

In April 2011, the first technologies will be demonstrated live to the various target groups at the Fraunhofer IML in Dortmund.

Contact / Ansprechpartner

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

Joanna Bistry
Tel: +49 2972 302 - 203
joanna.bistry@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Package linie for tomatoes in Almeria, Spain

TESTSYSTEM ZUR UNTERSUCHUNG DER METABOLISIERUNG VON PFLANZENSCHUTZMITTELN IN ZUCHTFISCHEN

TEST SYSTEM TO STUDY THE METABOLISM OF PESTICIDES IN FARMED FISH

Metabolismusstudien an Nutztieren

Metabolismusstudien an Nutztieren bestimmen die Rückstände von Pflanzenschutzmitteln (PSM) und sind erforderlich, wenn ein PSM in Nutzpflanzen zum Einsatz kommt, deren Teile oder Produkte zur Erzeugung tierischer Nahrungsmittel verwendet werden. Metabolismusstudien an Wiederkäuern und Geflügel sind bereits Teil der PSM-Regulation. Auf Grund des steigenden Anteils pflanzlicher Rohstoffe in Aquakulturdiäten werden jedoch Metabolismusstudien auch für (Süßwasser-) Fische wie Regenbogenforelle oder Karpfen erforderlich, wenn an diese Pflanzen verfüttert werden, die mit PSM mit einem $\log K_{ow} > 3$ behandelt wurden. Metabolismusstudien werden normalerweise mit radioaktiv markierten Substanzen durchgeführt, um die Detektion und die Identifikation unbekannter Metabolite zu ermöglichen und die Effizienz von Extraktionsverfahren für diese chemischen Komponenten zu testen. Nach Überprüfung der Art und Höhe von Rückständen in tierischen Produkten wie Fleisch, Milch oder Eiern sind weitere Fütterungsstudien an den jeweiligen Nutztieren erforderlich. Diese Fütterungsstudien werden in der Regel mit nicht radioaktiv markiertem Testmaterial und an einer größeren Gruppe von Tieren vorgenommen, um notwendige Daten zur Bestimmung für Höchstrückstandsgehalte tierischer Produkte zu bestimmen.

Fischmetabolismusstudien: Eine methodische Herausforderung

Richtlinien zu Metabolismus- (und Fütterungs-) Studien für Wiederkäuer, Geflügel und Schweine sind verfügbar, sie sind aber auf Grund der Unterschiede in der Umwelt und den Haltebedingungen der Tiere auf Fische nicht voll anwendbar. Radioaktiv markiertes Testmaterial ist unter aquatischen Bedingungen schwierig anzuwenden. Außerdem entstehen durch Metabolismusstudien große Mengen kontaminierten Wassers, die durch eine leistungsstarke Filtertechnologie behandelt werden müssen. Testfuttermittel, die mit radioaktiv markiertem Testmaterial ($\log K_{ow} > 5$) angereichert sind, müssen stabilisiert

werden, um das Herauslösen der Testsubstanz aus den Futterpellets vor der Aufnahme durch die Versuchstiere zu verhindern. Im Gegensatz zu im Rahmen der PSM-Regulation allgemein üblichen Testverfahren (z. B. OECD TG 305) werden Fischmetabolismusstudien mit Tieren von Schlachtgröße durchgeführt, um die Analyse von Rückständen im Fischprodukt (Filet) zu ermöglichen und ausreichend Gewebematerial für die Identifikation radioaktiv markierter Metaboliten zu liefern.

Ein neues Testsystem für Fischmetabolismusstudien

Im Fraunhofer IME wurde ein neues Testsystem etabliert, das die Durchführung von Fischmetabolismusstudien ermöglicht. Experimente können unter statischen oder Durchflussbedingungen in großen Tankeinheiten (2 m³) durchgeführt werden. Alle Tanks sind mit einem starken Filtersystem ausgestattet, um die Akkumulation gelöster Testsubstanz und ausgeschiedener Metabolite im Wasser während der Metabolismusstudien zu vermeiden und eine Bilanzierung der Radioaktivität im Durchfluss zu ermöglichen. Das Testsystem erfüllt alle Qualitäts- und Sicherheitserfordernisse für Studien im Rahmen der PSM-Registrierung, bei denen ¹⁴C-markierte Substanzen zum Einsatz kommen. Karpfen und Regenbogenforelle stehen als Versuchstiere zur Verfügung. Stabilisierte und mit radioaktiver Substanz angereicherte Versuchsfuttermittel können vor Ort hergestellt werden. Die Probenaufbereitung und analytischen Untersuchungen werden im IME Schmallenberg durchgeführt. Modernste analytische Geräte für die Detektion und Identifikation von PSM-Metaboliten inklusive LC/MS und NMR-Technologie stehen zur Verfügung.

Kompletter Service von der Futterzubereitung bis zur Gewebeanalyse

Mit dem neuen Testsystem für Fischmetabolismus bietet das Fraunhofer IME alle Dienstleistungen zur Durchführung von Fischmetabolismusstudien an, die im Rahmen der PSM-Registrierung erforderlich sind.



Metabolism studies in food producing animals

Metabolism studies in food-producing animals can estimate the levels of plant protection product (PPP) residues in edible products, and must be performed when a PPP is used in crops that are used to feed livestock. Metabolism studies in ruminants and poultry are required under current regulations. However, due to the increasing proportion of plant-derived materials in aquaculture diets, metabolism studies in (freshwater) fish such as rainbow trout or carp will also be required when PPPs of $\log K_{ow} > 3$ are used in crops fed to farmed fish. Metabolism studies are normally carried out using a radiolabeled active substance to enable the detection and identification of unknown major metabolites and to verify the efficiency of extraction procedures. This initial assessment determines the nature and abundance of the residues in food commodities, such as meat, milk and eggs. Subsequent livestock feeding studies are usually required, in which unlabeled test material is fed to a larger group of animals to provide the data necessary to establish maximum residue levels for food products of animal origin.

Technical challenges involved in fish metabolism studies

Guidance documents on metabolism (and feeding) studies for ruminants, poultry and pigs are available, but these are not fully applicable to fish because of differences in the environment and husbandry conditions. Radiolabeled test material is difficult to apply under aquatic conditions. Large volumes of contaminated water result from metabolism studies and need to be treated using powerful filter technology. Experimental diets enriched with radiolabeled test material ($\log K_{ow} < 5$) need to be stabilized to avoid leaching of the test compound from the fish-feed pellets prior to ingestion by the experimental animals. In contrast to common regulatory testing procedures (e.g. OECD TG 305), fish metabolism studies need to be carried out with larger animals of marketable size to allow the analysis of residues in the fish product (filet) and to provide sufficient tissue for the identification of radiolabeled metabolites.

A new test system for fish metabolism studies

A new test system developed at the Fraunhofer IME provides the technology to carry out fish metabolism studies with animals up to marketable size. Experiments can be performed under static or flow-through conditions in large tank units (2 m³). All tanks are equipped with strong filter systems to avoid the accumulation of dissolved test substances and excreted metabolites in the water during the metabolism studies. A balance of radioactivity is possible even under flow-through conditions. The test system meets all quality and safety requirements for registration studies using ¹⁴C-labeled compounds. Common carp and rainbow trout are available as test organisms. Stabilized experimental diets enriched with radiolabeled test substances can be prepared on site. Sample preparation and analytical investigations are carried out at the IME Schmalenberg. State-of-the-art analytical equipment is available for the detection and identification of PPP metabolites, including LC/MS and NMR technology.

Full service from feed preparation to tissue analysis

With the new test system for fish metabolism studies, Fraunhofer IME provides a complete service to carry out regulatory testing procedures related to the metabolism of pesticides in farmed fish.

Contact / Ansprechpartner

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

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

Figure 1: Rainbow trout

Figure 2: LC/MS - LTQ Orbitrap™ Hybrid FT Mass Spectrometer

METABOLISMUS-STUDIEN: APPLIKATIONSTECHNIK IN RAUMKULTUREN

METABOLISM STUDIES: APPLICATION TECHNOLOGY IN TALL-GROWING CROPS

Metabolismus in verschiedenen Kulturpflanzen

Zur Bewertung von Pflanzenschutzmitteln im Rahmen der Zulassung sind Untersuchungen zur Verstoffwechslung (Metabolismus) in den behandelten Nutzpflanzen unerlässlich. Das Spektrum der am Fraunhofer IME einsetzbaren Pflanzen ist dabei fast so breit wie das Spektrum der weltweit kultivierten und reicht von Arten aus europäischen Kulturen wie Getreide, Kartoffeln oder Gemüsekulturen über Sonderkulturen wie Tomaten bis hin zu subtropischen Kulturen wie Erdnüsse, Baumwolle und Zuckerrohr.

Raumkulturen: eine methodische Herausforderung

Aus dem genannten Spektrum stellen Pflanzen aus Raumkulturen, also beispielsweise Obst, Hopfen und Wein, eine besondere Herausforderung bei der Applikation der Pflanzenschutzmittel in solchen Studien dar: Anwendungstechnik und Aufwandmenge sollen der landwirtschaftlichen Praxis so nahe wie möglich kommen. Darüber hinaus müssen die Versuche – um den hohen Qualitätsanforderungen einer GLP-Studie zu genügen – kontrollierbar und nachvollziehbar sein.

Um ein möglichst vollständiges Besprühen der Pflanzen zu erreichen, werden Raumkulturen horizontal von der Seite besprüht. Dadurch kann es über Abdrift zu höheren Verlusten als bei von oben besprühten Flächenkulturen kommen. In der landwirtschaftlichen Praxis nutzt man daher Drift und Verlust mindernde Tunnel- oder Überzeilen-Sprühgeräte. Die seitliche Applikation und die Abdrift führen in den Versuchen insbesondere bei der Anwendung von ^{14}C -markierten Mitteln zu höheren Anforderungen an die Arbeitssicherheit und an den Strahlenschutz.

Applikationstechnik

Bei den Zulassungsstudien am Fraunhofer IME werden eigens angefertigte Applikations- und Schutzvorrichtungen genutzt, die allen Qualitäts- und Sicherheitsanforderungen genügen:

- Bäume werden z. B. in der Freilandversuchsanlage einzeln in Lysimeterbehälter gepflanzt. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass durch den Regen abgewaschenes Pflanzenschutzmittel auf eine exakt definierte Bodenfläche gelangt, seine Versickerung in tiefere Bodenschicht verfolgt wird und der Wirkstoff sowie seine Abbauprodukte isoliert, quantifiziert und identifiziert werden können.
- Jeder Baum wird mit einem Driftschutz versehen. Verdriftetes ^{14}C -markiertes Pflanzenschutzmittel kann so durch Analyse der Driftschutzfolie quantifiziert werden. Nach der Applikation von der Pflanze abtropfende Testsubstanz trifft auf die Bodenoberfläche und ist aus Bodenproben ebenfalls quantifizierbar. Auf diese Weise kann die Menge Wirkstoff berechnet werden, die faktisch auf der Pflanze verblieb und maximal aufgenommen wurde; es kann also eine Massenbilanz erstellt werden.
- Jeder Baum wird per Hand seitlich unter Einhaltung aller Aspekte des Arbeits- und Strahlenschutzes besprüht. Das Dosiergerät enthält exakt die Menge an Pflanzenschutzmittel, die nach landwirtschaftlicher Praxis pro Flächeneinheit, in diesem Fall pro m^2 , appliziert wird. So ist die Einhaltung der gewünschten Aufwandmenge sichergestellt.
- Durch die Verwendung eines Handsprühgerätes können Früchte und Blätter gleichmäßig besprüht werden.

Zusammenfassung: eine verlässliche Methode

Die beschriebene Methode wurde bereits erfolgreich in verschiedenen Raumkulturen wie Apfelbäumen und Wein eingesetzt und entspricht allen Qualitäts- und Sicherheitsanforderungen für Zulassungsstudien mit ^{14}C -markierten Pflanzenschutzmitteln.



F1



F2



F3

Metabolism in tall-growing crops

The registration of plant protection products requires information on their metabolism in target crops. For this purpose, Fraunhofer IME cultivates a broad range of plant species from around the world, including European crops such as cereals, potatoes and vegetables, to special crops such as tomatoes and subtropical crops such as peanuts, cotton and sugar cane.

Tall-growing crops: a methodological challenge

Among this diverse selection of plants, tall-growing crops such as fruit trees, hops and grapevine present a methodological challenge with respect to pesticide application. Both the method and rate of application should comply as much as possible with good agricultural practice (GAP), and the application must be reproducible and reliable. Pesticide application by lateral spraying results in spray drift, which is economically and ecologically undesirable, and can conflict with worker safety and radiation protection standards when ^{14}C -labeled compounds are used. GAP therefore requires specially developed drift and loss reducing technologies.

Application technology

For registration studies, specially developed equipment is used at the IME to ensure reliable application and worker protection:

- Trees are planted separately into lysimeter containers. Rained-off pesticide therefore drops onto an exactly defined area. Leaching into deeper soil layers can be monitored, and parent compounds and metabolites can be isolated from the soil or leachate, quantified and identified.
- Each tree is covered with a protective cover to prevent drift, and any ^{14}C -labeled material that has drifted can be quantified by analyzing the cover. Overspray and run-off dropping onto the soil surface during application can also be quantified by soil analysis. The amount of pesticide applied

to the plant can therefore be calculated and a mass balance can be established.

- Each tree is treated laterally by hand. This ensures radiation protection. The application device provides an exact dosage and the application rate therefore complies with GAP.
- Manual application allows precise spraying of the target plant, so fruits and leaves can be covered evenly (Fig. 3).

Conclusion: a well-established, reliable methodology

The methodology we developed has been shown to work well. It was used to spray different crops, such as apple trees and grapevine, and met all quality and safety requirements for registration studies using ^{14}C -labeled compounds.

Contact / Ansprechpartner

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

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

Figure 1: Apple tree in a lysimeter container with a protective cover to prevent drift

Figure 2: Manual spraying of apple trees

Figure 3: Apples after the application of a plant protection product

DIE FRAUNHOFER-GRUPPE BIO-RESSOURCEN IM LOEWE-SCHWERPUNKT INSEKTENBIOTECHNOLOGIE

THE FRAUNHOFER BIORESOURCES GROUP WITHIN THE LOEWE PROGRAM FOR INSECT BIOTECHNOLOGY

Mit Insekten assoziieren die meisten Leser nicht unbedingt etwas Positives. Aufgrund der riesigen Mengen an pflanzlichen Produkten, die Insekten sowohl auf den Anbauflächen als auch in den Vorratslagern vernichten, repräsentieren sie die größten Nahrungskonkurrenten des Menschen. Weiterhin sind sie die wichtigsten Überträger von Krankheiten, wie bestimmte Stechmücken, welche die Malaria übertragen, oder Flöhe, die die Pest verbreiten. Andererseits gehören Insekten zu den wichtigsten Nützlingen des Menschen. Da sich mehr Arten von anderen Insekten ernähren als von vegetarischer Kost, sind es hauptsächlich die nützlichen Insektenarten, die die Krankheitsüberträger oder Schadinsekten außer Gefecht setzen. Weiterhin wäre ohne die von Insekten erbrachte Bestäuberleistung der Anbau von Obst und Gemüse und damit unser Lebensmittelangebot stark eingeschränkt. Vor diesem Hintergrund ist die Biene ökonomisch betrachtet das dritt-wichtigste Nutztier nach Schwein und Rind. Bereits seit Jahrtausenden nutzen Menschen von Insekten produzierte Rohstoffe, wie die vom Seidenspinner produzierte Seide, oder Lebensmittel, wie den von Bienen hergestellten Honig. Beide Insektenarten wurden wie die als Nutztiere gehaltenen Säuger und Vögel domestiziert.

Die rasanten Entwicklungen in der Molekularbiologie und der Biotechnologie eröffnen neue Möglichkeiten, Insekten zum Wohle der Menschen nutzbar zu machen. Die Insektenbiotechnologie, die im Farbencode der Biotechnologien auch als „Gelbe Biotechnologie“ propagiert wird, ist eine Spitzentechnologie mit beachtlichem innovativem und wirtschaftlichem Potenzial, die bei uns jedoch noch weitgehend unbekannt ist. Nicht einmal bei Wikipedia gibt ein Eintrag darüber Auskunft, was genau darunter zu verstehen ist.

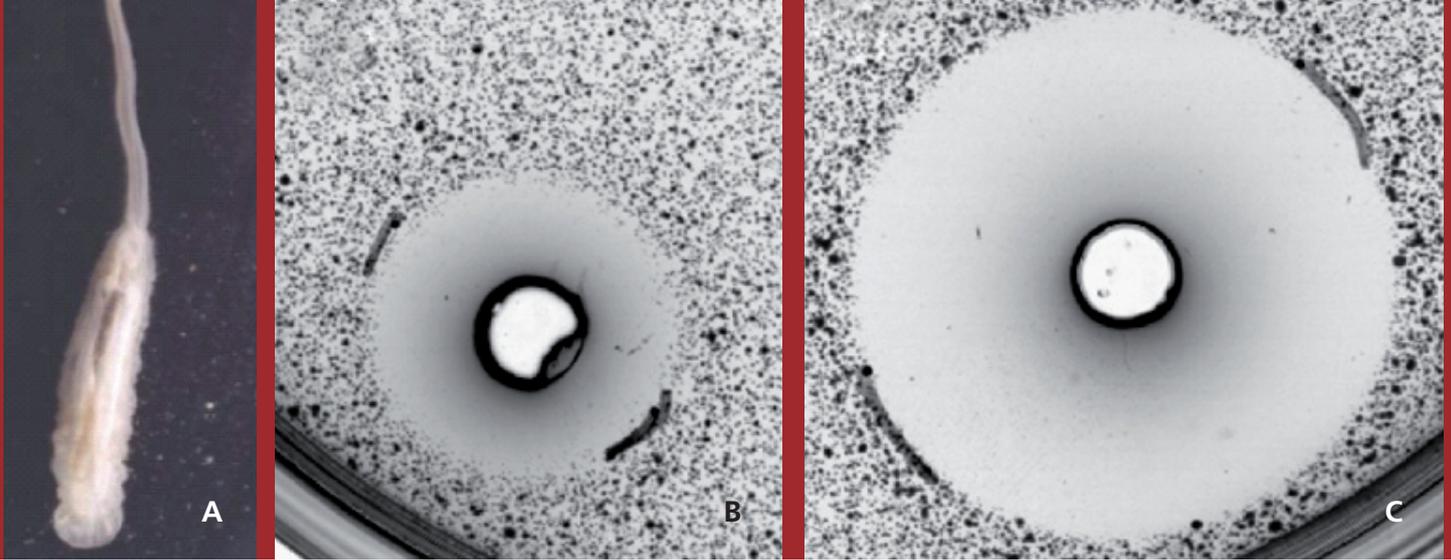
Unter Insektenbiotechnologie versteht man den Einsatz biotechnologischer Methoden, um Insekten bzw. von diesen stammende Zellen oder Moleküle für Anwendungen in der Medizin (Rote Biotechnologie), im Pflanzenschutz (Grüne Biotechnologie) oder in der Industrie (Weiße Biotechnologie) nutzbar zu machen. Dieses Ziel prägt auch das Forschungs-

programm des LOEWE-Schwerpunkts „Insektenbiotechnologie“ an der Justus Liebig-Universität Gießen (JLU).

Die gezielte Identifizierung, Charakterisierung und Bereitstellung von neuen Molekülen aus Insekten übernimmt die Fraunhofer-Projektgruppe „Bio-Ressourcen“, für deren Aufbau das Land Hessen eine Anschubfinanzierung in Höhe von 4 Millionen € bereit gestellt hat und die dem Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Ökologie zugeordnet und am Technologie- und Innovationszentrum Gießen (TIG) untergebracht ist. Ihr Leiter Prof. Dr. Andreas Vilcinskas hat mit seinen Mitarbeitern bereits eine Vielzahl neuer Moleküle in Insekten mit Anwendungspotenzial entdeckt. Das Erfolgsrezept resultiert aus der wissensbasierten Suche: Fundierte Kenntnisse über die Evolution und Ökologie von Insekten fokussieren den Einsatz der Forschungsmittel auf solche Arten, die gegen Mikroben resistent sind oder die bemerkenswerten ökologischen Nischen erschlossen haben.

Rattenschwanzlarven und Asiatische Marienkäfer

In diesem Zusammenhang sind zum Beispiel die Rattenschwanzlarven, Maden der Schwebfliege *Eristalis tenax*, bekannt geworden, die als einzige Tiere in Jauche- und Güllegruben leben und sich von Faulschlamm ernähren können. Da sie sich dort weder mit Nahrungskonkurrenten noch mit Parasiten oder Fressfeinden auseinandersetzen müssen, bietet dieser Extremlebensraum auch Überlebensvorteile. Auf der anderen Seite müssen Rattenschwanzlarven über ein angepasstes Immunsystem verfügen, da sie in einem extrem mit Mikroben belasteten Habitat überleben und diese auch fressen können (Figure 1). Die Hypothese wurde von Prof. Vilcinskas eindrucksvoll belegt. Bereits beim ersten Anlauf wurden 19 Peptide entdeckt, die in den Rattenschwanzlarven Immunreaktionen gegen Bakterien produzieren und deren Wirkung auf Krankheitserreger des Menschen innerhalb des LOEWE-Schwerpunkts untersucht werden soll.



Insects inspire negative reactions in many people. They are our main competitor for food, destroying crops over vast areas and consuming or spoiling stored products. They are also vectors for important diseases, e. g. mosquitoes transmitting malaria and fleas spreading plague. However, insects are also highly beneficial to humans. More insect species feed on other insects than on plants, so these beneficial insects are the primary eliminators of pests and disease vectors. Insects are also pollinators, and without them our ability to cultivate fruit and vegetable crops would be restricted, and the diversity of our food would be limited. In this context, the honeybee is the third most economically valuable species to humans, after cattle and pigs. We also use the raw material produced by insects, such as silk fibers produced by the silk moth, and honey produced by bees. Both these insect species have been domesticated, like animals and birds reared on farms.

The rapid evolution of molecular biology and biotechnology has opened up new opportunities for the exploitation of beneficial insects. Insect biotechnology (sometimes called yellow biotechnology) is a cutting edge discipline with enormous, yet largely unrecognized economic and innovation potential at least in Europe. Even Wikipedia currently has no entry explaining insect biotechnology in detail.

We define insect biotechnology as the modification of insects, insect cells or molecules derived from insects, and the application of these novel products in medicine (red biotechnology), crop and plant protection (green biotechnology), and industry (white biotechnology). This mirrors the scientific objectives of the LOEWE Centre of Excellence in Insect Biotechnology at the Justus Liebig University of Giessen.

The Fraunhofer Bioresources Project Group seeks to identify, characterize and prepare new molecular entities from insects. The State of Hesse has awarded 4 million euro in initial funding allowing the Fraunhofer IME to establish and develop the group, which is currently located in the Technology and Innovation Centre Giessen (TIG). The group is led by Prof. Dr.

Andreas Vilcinskas, and we have already discovered an impressive portfolio of new molecular entities suitable for a variety of applications. The success of the group reflects our knowledge-based research strategy, which can draw on expertise in insect evolution and ecology, allowing us to focus on particular species that are resistant to microbes or that have conquered challenging ecological niches.

Rat-tailed Maggots and Asian Ladybugs

The rat-tailed maggot of the drone fly *Eristalis tenax* is the only animal that can survive in farm pits by feeding on putrid slime. This extreme environment is devoid of parasites, predators and competitors for food, offering significant advantages for survival. Even so, rat-tailed maggots must possess a well-adapted immune system as they need to survive in an environment rich in diverse microbes, which they eat (Fig. 1). Prof. Dr. Vilcinskas confirmed this hypothesis by identifying 19 peptides produced by maggots in response to bacterial immune stimuli. These peptides are currently being tested at the LOEWE Centre of Excellence for activity against human pathogens.

Another example of our successful knowledge-based screening approach is the Asian ladybug *Harmonia axyrides* (Fig. 2). This was introduced as a predator to combat plant pests but has since spread globally, displacing local ladybug species including those in Germany. Such a widespread invasive species must possess a potent immune system because each new habitat presents new pathogens.

Figure 1: (A) Rat-tailed maggots of the drone fly *Eristalis tenax*. (B) Antibacterial activity in the hemolymph, as determined by the inhibition zone assay using the bacterium *Escherichia coli*. (C) The injection of bacterial cell-wall components enhances this antibacterial activity in the hemolymph.



F2

Ein weiteres Beispiel für die erfolgreiche wissenschaftliche Suche ist der Asiatische Marienkäfer *Harmonia axyridis* (Figure 2), der ursprünglich als Nützling zur Blattlausbekämpfung weltweit freigesetzt wurde, sich jetzt unaufhaltsam ausbreitet und dabei auch in Deutschland zunehmend die einheimischen Marienkäferarten verdrängt. Solche invasiven Arten, die sich weltweit durchsetzen können, müssen ebenfalls über eine potente Immunabwehr verfügen, da sie in den eroberten Habitaten ständig mit neuen Krankheitserregern konfrontiert werden. Auch diese Hypothese konnte durch neue Befunde gestützt werden. In der Hämolymphe des Asiatischen Marienkäfers lässt sich eine extrem starke Aktivität gegen Bakterien nachweisen, die bei einheimischen Marienkäfern nicht vorkommt, weshalb diese anfälliger gegen Mikroben sind (Figure 3). Die für antimikrobielle Aktivität in der Hämolymphe des Asiatischen Marienkäfers verantwortlichen Moleküle wurden inzwischen von der Fraunhofer-Projektgruppe identifiziert und charakterisiert.

Grüne Biotechnologie

Innerhalb des LOEWE-Schwerpunkts Insektenbiotechnologie sollen auch neuartige und umweltschonende Strategien für den modernen Pflanzenschutz entwickelt werden, mit denen Schadinsekten bekämpft werden können, ohne Nichtzielorganismen wie die Biene oder den Menschen zu gefährden. Die Arbeitsgruppen von Prof. Dr. Friedt, Leiter des Instituts für Pflanzenzüchtung, Prof. Dr. Kogel und die Nachwuchsgruppenleiterin Dr. Dalial Freitak vom Institut für Phytopathologie und Angewandte Zoologie wollen gemeinsam die RNA-Interferenz-Technologie (RNAi), die bereits erfolgreich in der Medizin eingesetzt wird und für deren Entwicklung 2006 der Nobelpreis vergeben wurde, für Anwendungen im Pflanzenschutz entwickeln. Mit der RNAi können hochspezifisch Gene in Zellen und Organismen ausgeschaltet werden, indem für diese kodierende doppelsträngige RNA eingebracht wird. Ziel ist es, mit Hilfe von Modellinsekten wie dem Reismehlkäfer *Tribolium castaneum* (Figure 4) Gene zu identifizieren, deren jeweiliger Counterpart bei Schadinsekten mit Hilfe der RNAi aus-

geschaltet werden soll. Wenn entsprechend modifizierte Nutzpflanzen wie der Raps oder die Gerste eine doppelsträngige RNA produzieren, die im Schadinsekt ein Gen ausschaltet, das nur in diesem vorkommt und für dessen Entwicklung essenziell ist, dann ist es möglich, dieses selektiv zu schädigen, wenn es an der betreffenden Pflanze frisst. Durch die hohe Spezifität können Präzisionswerkzeuge entwickelt werden, die einen nachhaltigen und für die Umwelt verträglichen Pflanzenschutz zulassen.

Um mit Hilfe der RNAi-Technik Kulturpflanzen entwickeln zu können, die gegen Insektenbefall resistent sind, müssen jedoch verschiedene methodische Probleme gelöst werden. Für die Akzeptanz dieser neuen Methode ist entscheidend, dass die verwendete doppelsträngige RNA nur in Schädlingen das gewünschte Zielgen ausschaltet und keinen Einfluss auf die Gene der Nichtzielorganismen hat. Um dies gewährleisten zu können, sind detaillierte Kenntnisse über die Genome verschiedener Modellinsekten erforderlich. Prof. Vilcinskas ist an verschiedenen internationalen Konsortien beteiligt, welche die kompletten Genome ausgewählter Modellinsekten, wie das des Reismehlkäfers *Tribolium castaneum* oder der Erbsenblattlaus *Acyrtosiphon pisum*, sequenzieren. Gegenwärtig ist die Sequenzierung des Genoms von über 50 Insektenarten abgeschlossen oder in Arbeit. Die dabei erhobenen Daten erlauben die gezielte Suche nach Genen, die nur bei bestimmten Insektengruppen vorkommen und für deren Entwicklung essenziell sind. Die Entwicklung der RNAi für den Pflanzenschutz eröffnet eine biotechnologische Alternative zu transgenen Pflanzen, die durch die Bildung von Bakterientoxinen gegen Insektenbefall resistent sind.

Weißer Biotechnologie

Weiterhin interessiert sich die Industrie für Moleküle aus Insekten, die zur Konservierung oder Behandlung von Lebensmitteln eingesetzt werden können. Bienen produzieren in Form von Honig ein hochwertiges Lebensmittel, das sie über Monate in ihren Stöcken lagern können, obwohl sie dort keinen Kühlschrank haben. Neben der Biene haben auch andere



F 3

This hypothesis was recently confirmed using the zone inhibition assay, which showed that the Asian ladybug maintains extremely potent activity against bacteria in its hemolymph, in contrast to all other ladybug species which are more susceptible to microbial infections (Fig. 3).

We have performed a major screening activity to identify the molecules in the hemolymph that confer this antimicrobial activity.

Green Biotechnology

The LOEWE Centre of Excellence in Insect Biotechnology is also developing new and environmentally-beneficial strategies for plant protection that pose no risks to humans or beneficial organisms such as bees. Together with university research groups, we are developing strategies based on RNA interference (RNAi), a Nobel Prize-winning technology that is already successfully applied in medicine. RNAi involves the use of double stranded (ds)RNA to knock down the expression of selected genes with great specificity in cells and whole organisms. Our goal is to identify suitable target genes in model insects such as the red flour beetle *Tribolium castaneum* (Fig. 4), and then to knock down their counterparts in pest species. Modified agricultural crops producing dsRNA corresponding to essential insect genes can selectively inhibit pests feeding on the crop and ingesting the dsRNA. The specificity of RNAi allows the development of precision tools for long-lasting protection against specific insect pests.

Several challenges remain to be addressed before pest-resistant crops based on RNAi-technology become a reality. Such crops will only be accepted if the dsRNA is absolutely specific to pest species, so we must acquire detailed genomic knowledge in several model insects to allow the identification of pest-specific target genes. Prof. Dr. Vilcinskis participates in several international sequencing consortia focusing on model insect genomes e.g. the red flour beetle and the pea aphid *Acyrtosiphon pisum*. Fifty insect genome sequences have been completed, and this allows us to screen pest insects for

genes that are both species-restricted and essential for development. Plant protection based on RNAi provides an alternative to transgenic plants expressing insecticidal bacterial toxins.

White Biotechnology

One of our industry-related projects involves the knowledge-driven discovery of insect-derived molecules that can be used in food processing and preservation. Honey from bees is a high-value comestible, which is stored for several months in beehives without refrigeration. Bees and other insects have therefore evolved their own methods to preserve food and prevent microbial degradation, as demonstrated by the burying beetle *Nicrophorus vespilloides*.

This beetle lives on mouse carcasses and can sense and locate them over a distance of several miles. When two burying beetles encounter each other on a carcass, they cooperate to bury it and thus avoid food competitors. Subsequently the beetle shaves the dead mouse using its mandibles, and insalivates the flesh. Prof. Dr. Vilcinskis and his coworkers discovered several preservatives in burying beetle saliva, which prevent microbial degradation of the carcass until it is used to feed the hatch. This interesting reproductive behavior also includes feeding the larvae with predigested carcass material, which the beetle achieves by secreting enzymes in its saliva. These enzymes will be tested in the LOEWE Centre of Excellence in Insect Biotechnology for potential industrial applications in the degradation of organic substances.

Figure 2: The Asian ladybug *Harmonia axyrides*.

Figure 3: A Petri dish demonstrating the antimicrobial activity of hemolymph extracts from different ladybug species. The large bacteria-free zone, indicating strong antimicrobial activity, is produced by the Asian ladybug.



Insektenarten im Verlauf der Evolution die Fähigkeit erworben, ihre Nahrung vor mikrobiellem Abbau zu schützen und diese zu konservieren. Der Totengräber *Nicrophorus vespilloides* ist hierfür ein eindrucksvolles Beispiel. Dieser Käfer vermehrt sich auf den Kadavern toter Mäuse, die er über Kilometer hinweg riechen und orten kann. Hat sich ein Totengräberpaar auf einem Kadaver gefunden, wird dieser gemeinsam vergraben, um ihn vor Nahrungskonkurrenten zu schützen. Danach rasiert der Käfer die tote Maus mit seinen Mandibeln und speichelt sie ein. Im Speichel haben die Mitarbeiter von Prof. Vilcinskas eine Reihe von Konservierungstoffen entdeckt, mit denen die Totengräber den Mäusekadaver vor dem mikrobiellen Abbau schützen, bis dieser für die Ernährung der Brut gebraucht wird. Die besonders interessante Fortpflanzung des Käfers beinhaltet auch die Fütterung der Larven mit dem vorverdauten Kadaver. Hierfür geben sie mit dem Speichel Enzyme ab, die innerhalb des LOEWE-Schwerpunkts untersucht werden, um ihre mögliche Anwendung beim Abbau von organischen Substraten im Rahmen von industriellen Prozessen zu erschließen.

Impulse für die wirtschaftliche Entwicklung

Der LOEWE-Schwerpunkt ist konsequent interdisziplinär angelegt und integriert leistungsstarke Arbeitsgruppen verschiedener Fachbereiche und Forschungseinrichtungen in den Gießener Lebenswissenschaften und soll dadurch zu deren Profilbildung beitragen. Die in den LOEWE-Schwerpunkt integrierte Fraunhofer-Projektgruppe soll mittelfristig zum ersten Fraunhofer-Institut in Mittelhessen ausgebaut werden. Diese Struktur bildende Maßnahme soll zur nachhaltigen Stärkung der wirtschaftlichen Innovationskraft und zur Verankerung neuer Spitzentechnologien in Mittelhessen beitragen. Der LOEWE-Schwerpunkt und die darin eingebundene Fraunhofer-Projektgruppe repräsentieren deutschland- und europaweit die erste operative Einheit, die gezielt die Insektenbiotechnologie entwickelt.

Das wirtschaftliche Potenzial der Biotechnologie für Hessen ist enorm und kann durch Zahlen belegt werden: Ein Drittel der deutschen Produktionskapazitäten für biotechnologische

Medikamente befindet sich in Hessen. Bereits heute gehen mehr als die Hälfte der Wirkstoffe, die sich in Hessen in der Entwicklung befinden, auf biotechnologische Methoden zurück. Der Umsatz der Biotech-Branche in Hessen hat sich zwischen 2003 und 2009 verdoppelt und betrug zuletzt rund 5,2 Mrd. Euro. Mit einem Volumen von 250.000 Litern steht in Frankfurt die größte Fermentationsanlage der industriellen Biotechnologie Deutschlands. Sie produziert Antibiotika, pharmazeutische Wirkstoffe und Enzyme. Vor diesem Hintergrund wird klar, warum von der Entwicklung der Insektenbiotechnologie in Mittelhessen weitere Impulse für die wirtschaftliche Entwicklung unseres Landes ausgehen können und sollen.

Dieser Beitrag ist eine gekürzte Fassung eines Artikels von Prof. Vilcinskas im Spiegel der Forschung 27 (2010) – Sonderheft, S. 70-75. Original verfügbar unter: <http://geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2011/7998/>

Auftraggeber / Sponsor

Hessisches Ministerium für Wissenschaft und Kunst

Kooperationspartner / Cooperation partner

Prof. Dr. Trinad Chakraborty, Prof. Dr. Eugen Domann, Dr. Torsten Hain, Institut für medizinische Mikrobiologie, Justus Liebig-Universität Gießen (JLU)
Prof. Dr. Katja Becker, Institut für Ernährungswissenschaft, JLU
Prof. Dr. Klaus Preissner, Biochemisches Institut, JLU
Prof. Dr. Wolfgang Friedt, Dr. Rod Snowdon, Lehrstuhl für Pflanzenzüchtung, JLU
Prof. Dr. Karl-Heinz Kogel, Institut für Phytopathologie und angewandte Zoologie, JLU
Prof. Dr. Holger Zorn, Institut für Lebensmittelchemie und -biotechnologie, JLU
Prof. Dr.-Ing. Peter Czermak, Institut für Pharmazeutische Technologie, Fh Gießen-Friedberg
Prof. Dr. Helge Bode, Merck-Stiftungsprofessur für Molekulare Biotechnologie, Universität Frankfurt



Incentives for Economic Development

LOEWE Centre of Excellence in Insect Biotechnology is a strictly highly interdisciplinary consortium, which integrates excellent research groups representing different disciplines and research institutions in the Giessen Life Sciences Network, supporting their own profile development. The Fraunhofer Project Group now integrated into the LOEWE Centre of Excellence has a midterm goal to become the first Fraunhofer Institute in Central Hesse. The vision of this research structure is to durably strengthen commercial innovation potential and to promote new cutting edge technology in Central Hesse. The LOEWE Centre of Excellence and the integrated Fraunhofer Project Group represent the first operative unit in Germany (and Europe) specifically focusing on insect biotechnology.

The enormous commercial potential of insect biotechnology in Hesse reflects the fact that Hesse hosts 30% of Germany's biopharmaceutical production capacity, and >50% of the medical compounds currently under development in Hesse are derived using biotechnological methods. Biotechnology revenues in Hesse have doubled between 2003 and 2009, and currently stand at 5.2 billion euro. Frankfurt, the largest city in Hesse, has the greatest fermentation capacity of the German biotechnology industry (250,000 liters). The plant produces antibiotics, pharmaceutical compounds and enzymes. The above summary indicates why insect biotechnology in Central Hesse is likely to stimulate further economic development in the state.

This is an abridged version of an article by Prof. Dr. Vilcinskis published in *Spiegel der Forschung* 27 (2010) – Sonderheft, p. 70-75. The full version of the article (German only) is available under:
<http://geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2011/7998/>

Ansprechpartner / Contact

Prof. Dr. Andreas Vilcinskis

Tel: +49 641 9939-500

andreas.vilcinskis@ime.fraunhofer.de

Figure 4: Head of the red flour beetle

Figure 5: Professor Dr. Andreas Vilcinskis

NAMEN, DATEN, EREIGNISSE

NAMES, DATES, EVENTS

FRAUNHOFER CENTER FOR MOLECULAR BIOTECHNOLOGY (CMB)

Zwei der anti-Influenza-Impfstoffkandidaten des CMB treten in die klinische Phase ein

Das Fraunhofer CMB führte in den letzten Jahren zwei Grippe-Impfstoffprogramme durch. Von der Bill and Melinda Gates Foundation wurde ein Proof-of-Principle-Programm unterstützt, das den Nachweis erbringen sollte, dass die pflanzenbasierte Proteinproduktionsplattform des CMB für die Produktion von Influenza-Impfstoffkandidaten geeignet ist. Dem CMB wurde von der Stiftung die Aufgabe gestellt, Hämagglutininmoleküle von neu entstehenden H5N1-Influenzastämmen (Vogelgrippe) zu produzieren, deren Immunogenität in Tieren zu prüfen und an einem der produzierten Impfstoffkandidaten die Sicherheit sowie die Immunantwort im Menschen durch eine Phase I-Studie nachzuweisen. Die „Defense Advanced Research Projects Agency“ (DARPA) unterstützte parallel dazu ein ähnliches Projekt zum Hämagglutinin eines neuen Influenza-H1N1-Stamms, der in der Grippezeit 2009/2010 für die meisten Grippeerkrankungen verantwortlich war. Die Produktion der Zielmoleküle war in beiden Fällen erfolgreich und sowohl Immunogenität als auch Sicherheit konnten im Tierversuch nachgewiesen werden. 2010 konnten beide Proteine in der neu errichteten Pilotanlage des CMB unter GMP-Bedingungen hergestellt werden. Die isolierten Proteine wurden dann in Impfstoffe formuliert und in derzeit noch andauernden klinischen Studien der Phase I eingesetzt. Durch diese Tests tritt zum ersten Mal ein durch Fraunhofer USA entwickelter Stoff in eine klinische Phase ein. Diese Entwicklung ist für das CMB daher ein wichtiger Meilenstein. Ein erfolgreicher Abschluss der Studien wird zur Bestätigung der vom CMB entwickelten Technologie als Produktionsplattform für Impfstoffe führen.

CMB-Projekt zur beschleunigten Herstellung von Pharmazeutika

Seit 2007 arbeitet das Fraunhofer CMB an einem von der „Defense Advanced Research Projects Agency“ (DARPA) geförderten Projekt, das ein schnelles und wirksames Eingreifen bei ernsthaften gesundheitlichen Bedrohungen zum Ziel hat, wie sie etwa durch neue Erreger oder durch im Bioterrorismus verwendete Wirkstoffe entstehen können. Geeignete Reaktionen auf solche Bedrohungen bestehen etwa in einer schnellen Produktion geeigneter Antigene für Impfstoffe oder in der Entwicklung von Antikörpern zur Anwendung in einem diagnostischen Kit oder als aktive Komponente in einem therapeutischen Ansatz. Die derzeitigen, auf einer Produktion in Säugerzellsystemen basierten Verfahren benötigen zur Produktion der in einem solchen Fall benötigten Großmengen etwa ein Jahr, während die bakteriellen Produktionssysteme in ihrem Einsatzspektrum begrenzt sind. Auf Grund dieser Einschränkungen initiierte die US-Regierung mit Hilfe der DARPA ein Programm zur Identifikation von Produktionsplattformen, die sich durch eine schnelle Reaktionszeit auszeichnen. Das CMB konnte eine dieser Ausschreibungen gewinnen und beschäftigt sich nunmehr seit gut drei Jahren mit der Weiterentwicklung seiner pflanzenbasierten Expressionsplattform hin zu einem Produktionssystem mit den geforderten Eigenschaften. Im Verlauf des Projekts wurde das CMB von der DARPA zweimal aufgefordert, innerhalb eines zugestandenen Zeitrahmens von 12 Wochen neue Protein-Targets zu produzieren. Das erfolgreiche Bestehen dieser beiden Herausforderungen führte dazu, dass die Technologie des Fraunhofer CMB von offizieller Seite anerkannt wird. Darüber hinaus sollte dieser Erfolg für die Akquisition weiterer Projekte zur Entwicklung von Impfstoffen oder therapeutischen Programmen förderlich sein.



F1



F2

FRAUNHOFER CENTER FOR MOLECULAR BIOTECHNOLOGY (CMB)

Two of Fraunhofer CMB's candidate vaccines for influenza enter clinical trials

The Fraunhofer CMB has pursued two influenza vaccine programs over the last few years. The Bill and Melinda Gates Foundation supported a proof-of-principle study aiming to demonstrate that the Center's plant-based production platform for recombinant proteins could be used to manufacture influenza vaccine candidates. The CMB was asked to produce hemagglutinin molecules from emerging H5N1 influenza strains (so-called avian flu strains), testing their immunogenicity in animals, and advancing one of the candidates into a phase I clinical trial to test safety and immunogenicity in humans. At the same time, DARPA supported a similar program focusing on hemagglutinin from the novel H1N1 strain responsible for most of the flu cases in the 2009/2010 season. The CMB successfully produced both molecules, demonstrated their safety and immunogenicity in animals, and in 2010 produced both proteins according to GMP at its pilot plant. These hemagglutinin proteins were then formulated and entered into phase I clinical trials which are currently in progress. These trials are first examples of clinical development undertaken by Fraunhofer USA, and represent significant milestones for the Center. The successful completion of these trials will validate the CMB's platform technology for the production of vaccine candidates.

CMB's "Accelerated Manufacturing of Pharmaceuticals" project

The CMB has been working on a DARPA-funded project initiated in 2007 to address emergency responses to emerging disease threats posed by newly-identified pathogens and/or bioterrorism agents. Such responses include the rapid production of an antigen for incorporation into a vaccine, or the production of an antibody-based diagnostic kit or active pharmaceutical ingredient. Established platforms based on mammalian cells typically take about a year to scale up for the production of pharmaceutical proteins in bulk, whereas bacterial cells are limited in the types of product they can synthesize. Given these limitations, the US Government has supported a program through DARPA to identify production platforms for recombinant proteins with a rapid response capability. The CMB won one such research contract and has spent the last 3-4 years developing its plant-based expression platform to meet rapid response needs. During the course of this project, DARPA have twice challenged the CMB to produce novel protein targets within a twelve week timeframe, and the CMB successfully achieved both tasks. Successful completion of this exercise has helped the CMB to validate its technology with the US Government, and should help the Center to attract additional funding for vaccine and therapeutic development programs in the future.

Figure 1: NCVV Scientific Advisory Board Members: Dr. William Egan, Dr. Geoffrey Schild, Dr. Keith Peden

Figure 2: An automated plant growth racking system in Fraunhofer CMB's GMP-accredited pilot manufacturing facility



Kooperationen und Partnerschaften

Unter der Schirmherrschaft der "International Association for Biologicals" organisierte das CMB vom 10. bis 13. Oktober 2010 in Wilmington, Delaware, eine internationale Tagung. Die Konferenz, die unter dem Motto "Neue Zellen für Vakzine – Globale Perspektiven" stand, brachte führende Vertreter der Impfstoffentwicklung aus der ganzen Welt zusammen. Es war die bisher sechste Tagung einer Veranstaltungsreihe, die sich die Förderung von Zusammenarbeit und Informationsaustausch zwischen an der Entwicklung von Impfstoffen beteiligten Wissenschaftlern, Firmen, Regierungsstellen und Nichtregierungsorganisationen zum Ziel gesetzt hat.

Die Kooperation des CMB mit dem Sabin Institute zur Entwicklung eines Impfstoffs gegen die Hakenwurmkrankheit wurde fortgesetzt und eine Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer ITEM in Hannover auf den Weg gebracht. Hier wurde mit den Vorarbeiten für Tests von Impfstoffkandidaten an Lungengewebeschnitten des ITEM (PCLS, precision cut lung slices) begonnen. Eine weitere Kooperation besteht mit GE Healthcare. Sie zielt darauf ab, die bisherige Produktionstechnologie weiter zu verbessern und eine weite Verbreitung der vom CMB entwickelten Proteinproduktionsplattform zu ermöglichen.

Mitarbeiter und Finanzierung

Im Jahr 2010 stieg die Mitarbeiterzahl des CMB auf 87 Vollzeitangestellte. Darüber hinaus sind acht Teilzeitangestellte sowie eine Praktikantin aus Deutschland am CMB beschäftigt. Die im Jahr 2010 geschaffenen Stellen entfallen auf die Bereiche Einkauf, Gesundheit und Sicherheit, technisches Schreiben, Methodenentwicklung sowie Medikamentenformulierung. Zudem wurde ein Leiter für den Bereich "Clinical and Regulatory Affairs" eingestellt.

Der geschäftsführende Direktor des CMB, Dr. Vidadi Yusibov, erhielt den „2010 Innovation Award“ der Delaware Bioscience Association als Anerkennung seiner Verdienste bei der Impfstoffentwicklung unter Verwendung der pflanzenbasierten Produktionsplattform des CMB.

Die Finanzierung des CMB durch Drittmittel stieg auf über 17 Mio. \$ und wurde von einer Vielzahl von Kunden, unter anderem der DARPA, der Bill and Melinda Gates Foundation, der IBIO, Inc. und dem Sabin Institute getragen.

Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses

Das CMB verfolgte auch in 2010 das Ziel, den wissenschaftlichen Nachwuchs zu fördern, insbesondere mit Ausbildungsangeboten für Fortgeschrittene auf dem Gebiet der Biotechnologie durch das "Delaware Governors Biotechnology Scholarship Program". Das Programm wurde 2006 durch das Fraunhofer CMB eingerichtet und zeichnet Studenten an bedeutenden Bildungseinrichtungen Delawares, die in der Biotechnologie oder auf benachbarten Forschungsfeldern durch herausragende Leistungen auffallen, mit Stipendien aus.

Ferner engagieren sich Vertreter des CMB in Beratergremien akademischer Bildungseinrichtungen, indem sie die Hochschulpolitik und die Entwicklung der Studienpläne mit gestalten. Darüber hinaus fördert das CMB durch sein Angebot von Sommerpraktika und Teilzeitstellen Studenten der University of Delaware.



Collaborations and partnerships

Under the auspices of the International Association for Biologicals, the CMB organized an international meeting on October 10-13, 2010, in Wilmington, Delaware. The conference, entitled “New Cells for New Vaccines V – Global Perspectives”, attracted leaders in the vaccine field from around the world. This was the sixth in a series of conferences designed to promote interactions and collaborations among scientists, companies, governments and non-governmental organizations involved in the development of life-saving vaccines. The CMB’s collaboration with the Sabin Institute on the development of a hookworm vaccine continued to progress and a new collaboration with Fraunhofer ITEM in Germany was developed to begin preliminary work on the testing of vaccine candidates using ITEM’s precision cut lung slices. A further collaboration with GE Healthcare will help to improve our technology and encourage the global deployment of the CMB’s proprietary platform for the production of recombinant proteins.

CMB staff and funding

In 2010, the number of CMB’s staff rose to 87 full-time employees, supplemented with eight part-time employees and an international intern from Germany. New capabilities added this year include Purchasing, Health & Safety, Technical Writing, Assay Development, Formulation and a Director of Clinical and Regulatory Affairs.

CMB’s Executive Director Vidadi Yusibov was presented with the 2010 Innovation Award by the Delaware Bioscience Association, in recognition of his leadership and innovation in vaccine research and development using the CMB’s plant-based platform for the production of recombinant proteins.

Funding from third-party sources grew to more than \$17 million, including DARPA, the Bill and Melinda Gates Foundation, IBIO, Inc. and the Sabin Institute.

Support for education

The CMB continued its support for students pursuing higher education in the field of biotechnology through the “Delaware Governors Biotechnology Scholarship Program.” Established by Fraunhofer CMB in 2006, the program awards scholarships to students majoring in biotechnology and related fields at Delaware’s higher educational institutions. CMB representatives also work on advisory boards for educational institutions, guiding policy and curriculum development for students.

The CMB also provides summer internships and part-time employment opportunities for students from the University of Delaware.

Contact / Ansprechpartner

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

Figure 1: Delaware Governor Jack Markell (second from left) with the 2010 Delaware Governors’ Biotechnology Scholarship award winners: Melanie Smith, Charles Eke and Nathan Pomroy

Figure 2: Nicole Ebner



STARTSCHUSS FÜR FRAUNHOFER CHILE RESEARCH – CENTER FOR SYSTEMS BIOTECHNOLOGY

Nach langen und intensiven Vorbereitungen war es endlich soweit: Am 24. Dezember 2010 fiel der Startschuss für das Fraunhofer Chile Research – Center for Systems Biotechnology. Bereits am 22. Oktober unterschrieben der chilenische Wissenschaftsminister, Juan Andrés Fontaine, und der Finanzvorstand der Fraunhofer-Gesellschaft, Prof. Dr. Alfred Gossner, eine gemeinsame Erklärung im Bundeskanzleramt in Berlin. Der chilenische Staatspräsident Dr. Sebastián Piñera und die Kanzlerin Dr. Angela Merkel unterstrichen die herausragende Bedeutung dieser Deutsch-Chilenischen Kooperation durch ihre Anwesenheit bei der Unterzeichnung.

Das neue Center ist das erste Forschungszentrum, das unter dem Dach der am 4. Oktober 2010 gegründeten Stiftung „Fraunhofer Chile Research“ entsteht. Es arbeitet eng mit chilenischen Forschungsorganisationen, aber auch mit der Wirtschaft zusammen. Technologische Entwicklungen des Centers sollen der Innovations- und Wirtschaftskraft Chiles zugute kommen - das Land setzt neben der traditionell durch Rohstoffe geprägten Ökonomie zunehmend auf Landwirtschaft, Aquakultur und die ökologisch verträgliche Nutzung von weiteren natürlichen Ressourcen. Die Forschungen am Center für Systembiotechnologie werden dazu einen wichtigen und nachhaltigen Beitrag leisten.

Gefördert wird das internationale Exzellenzzentrum durch InnovaChile. Das Programm wurde von der staatlichen Wirtschaftsförderungsbehörde CORFO mit dem Ziel ins Leben gerufen, exzellente internationale Forschungsinstitutionen für gemeinsame Forschungs- und Entwicklungskooperationen in Chile anzusiedeln. Die Einrichtung des Fraunhofer Chile Research Centers wurde aktiv durch die Deutsch-Chilenische Industrie- und Handelskammer unterstützt.

Gemeinsam mit den chilenischen Forschern bei der Fundación Chile werden die deutschen Wissenschaftler verschiedene Technologien entwickeln und optimieren: Durch Schnelltests

zur frühzeitigen Erkennung von Fischkrankheiten oder die Entwicklung von Impfstoffen für Lachse sollen die Erträge von Aquakulturen verbessert und sicherere Produkte bereitgestellt werden. Zusammen mit Spezialisten an der Universität in Talca arbeiten Fraunhofer-Forscher an Nanotechnologien, die helfen werden, Schadstoffe wie zum Beispiel Pestizidrückstände aus Getränken oder Abwässern zu entfernen. Eine weitere Projektgruppe, die mit den Forschungseinrichtungen der Pontificia Universidad Católica de Valparaíso kooperiert, untersucht die ökologisch optimierte Nutzung von Biomasse zur Energiegewinnung. Auf deutscher Seite werden die Kooperationen von Mitarbeitern an den drei IME-Standorten Aachen, Münster und Schmallenberg getragen.

Vom 6. bis 8. Januar 2011 fand die Auftaktveranstaltung in Santiago de Chile statt. In ihren Eröffnungsreden zeichneten Prof. Rainer Fischer und Christóbal Undurraga, Geschäftsführer von InnovaChile – CORFO, die besondere Bedeutung des neuen Centers für die Wissenschafts- und Innovationslandschaft Chiles auf. Dr. Georg Rosenfeld, Präsident des Board of Directors, Álvaro Fischer, Präsident der Fundación Chile, Claudio Elórtegui, Rektor der Katholischen Universität Valparaíso, sowie Prof. Felipe Laurie, stellvertretend für den Rektor der Universität Talca, Prof. Rochas, richteten bei der Auftaktveranstaltung Grußworte an die Gäste. Die Wissenschaftler nahmen direkt im Anschluss an die Eröffnungsveranstaltung ihre Arbeit auf und diskutierten in den verschiedenen Projektgruppen die neuesten Erkenntnisse der Forschungen sowie deren industrielle Anwendungen.



LAUNCH OF THE FRAUNHOFER CHILE RESEARCH – CENTER FOR SYSTEMS BIOTECHNOLOGY

After a long and intensive preparation period, the Fraunhofer Chile Research – Center for Systems Biotechnology was finally launched on 24th of December 2010. On October 22nd the Chilean Minister for Commercial Affairs, Juan Andrés Fontaine, and the Chief Financial Officer of the Fraunhofer-Gesellschaft, signed the bilateral agreement in the Federal Chancellery in Berlin. The Chilean President Dr. Sebastián Piñera and the German Chancellor Dr. Angela Merkel underlined the outstanding importance of this German-Chilean cooperation by attending the event.

The Fraunhofer Center for Systems Biotechnology is the first research center to be launched by the Fraunhofer Chile Research Foundation established on October 4, 2010, and it will work closely with Chilean research organizations and private enterprises. The research carried out at the new Center will benefit from and make a long-lasting contribution to Chile's pioneering spirit and economic strength, reflecting the country's faith in a traditional economy based upon raw materials, agriculture, aquaculture and the sustainable use of natural resources.

The Fraunhofer Center for Systems Biotechnology is funded by InnovaChile, which was created by the governmental economic promotional society CORFO to attract world-class international research institutes to Chile for joint research and development partnerships. The foundation of the Fraunhofer Chile Research center was actively supported by the German-Chilean Chamber of Industry and Commerce.

There are three partners on the Chilean side: the two iconic universities Pontificia Universidad Católica de Valparaíso (PUCV) and Universidad de Talca, and the private non-profit organization Fundación Chile. German and Chilean researchers will combine their strengths to develop and optimize a wide range of technologies that will be used to develop rapid tests for fish diseases and more effective fish vaccines (partnership with Fundación Chile), to develop new nanotechnology solutions to remove pesticide residues from beverages and

purify wastewater (partnership with Universidad de Talca) and to improve the performance of enzymes and increase the efficiency of biomass utilization in the energy industry (partnership with PUCV). On the German side researchers from three different Fraunhofer IME sites (Aachen, Münster and Schmallenberg) will contribute to this collaborative research program. The kick-off event took place in Santiago de Chile, January 6–8 2011. In the opening speeches, Prof. Rainer Fischer and Christóbal Undurraga, Managing Director of InnovaChile – CORFO, outlined the special importance of the new center for the Chilean research and innovation landscape. Welcoming speeches were presented to guests by Dr. Georg Rosenfeld, President of the Board of Directors, Álvaro Fischer, President of Fundación Chile, Claudio Elórtogui, Rector of PUCV, and Prof. Felipe Laurie, on behalf of the Rector Dr. Rochas of the Universidad de Talca. Following the opening event the scientists started their work immediately, discussing the latest scientific findings and their potential industrial applications in the Fraunhofer Chile Research projects.

Contact / Ansprechpartner

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

Dr. Birgit Orthen
Tel: +49 241 6085-12421
birgit.orthen@ime.fraunhofer.de

Figure 1: Prof. Alfred Gossner (right front) signed with Juan Andrés Fontaine (left front), the Chilean Minister for Commercial Affairs, the bilateral agreement, in the presence of the Chilean President Dr. Sebastián Piñera and the German Chancellor Dr. Angela Merkel

Figure 2: Group picture of the Fraunhofer Chile Research - Center for Systems Biotechnology at the kick-off meeting in Santiago de Chile, Jan. 2011



F1

EINWEIHUNG EINER IME-AUSSENSTELLE AN DER UNIVERSITÄT MÜNSTER

Am 20. Dezember 2010 konnten sich Prof. Dr. Rainer Fischer und Prof. Dr. Dirk Prüfer im Beisein der Ministerin für Innovation, Wissenschaft und Forschung des Landes NRW Svenja Schulze, der Rektorin der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster Prof. Dr. Ursula Nelles sowie des Fraunhofer-Vorstands Prof. Dr. Ulrich Buller über die Eröffnung einer neuen IME-Außenstelle freuen. Die Zusammenarbeit des schon bestehenden und von Prof. Prüfer am Standort Münster geleiteten kleinen IME-Teams mit der Westfälischen-Wilhelms-Universität (WWU) Münster erhält damit ein neues tragfähiges und dauerhaftes Fundament mit einem enormen Entwicklungspotenzial für beide Partner. Einerseits wird die Attraktivität der WWU im Bereich Biotechnologie für Studenten und Wissenschaftler steigen, da ihnen jetzt vermehrt sowohl innerhalb des Studiums als auch nach dem Studium interessante Angebote in der anwendungsorientierten Forschung zur Verfügung stehen. Das IME hingegen erhält einen neuen Standort mit enger Anbindung an grundlagenorientierte Forschung und einer ausgeprägten Entwicklungsdynamik, die durchaus in die Gründung eines eigenen Zentrums münden kann.

Viel versprechende Projekte für die Ausgestaltung der Kooperation müssen dabei nicht mehr gesucht werden. Mit der Herstellung von Kautschuk aus der Milch von Löwenzahnpflanzen sowie mit der Entwicklung von Anwendungsmöglichkeiten für Forisome hat Prof. Prüfer gleich zwei heiße Eisen mit höchst interessanten Verwertungsperspektiven im Feuer. Mit der Gründung der IME-Außenstelle sowie mit der nun auf den Weg gebrachten Kooperation mit der WWU ist sichergestellt, dass das in diesen Projekten steckende Potenzial mit den eigenen Ressourcen entwickelt werden kann.

FRAUNHOFER IME PRÄSENTIERT „LATERRA“-PROJEKT BEIM SÜDWESTFALENTAG 2010

Beim Südwestfalentag am 29. August 2010 im Rahmen der Schmallenberger Woche präsentierte sich das Fraunhofer IME mit einem Instituts-Pavillon sowie einem Gemeinschaftsstand mit dem Forstamt Schmallenberg zum Thema Klimawandel. Das Fraunhofer IME untersucht in Kooperation mit dem Forstamt Schmallenberg und der FU Berlin in dem vom BMBF geförderten Projekt „LATERRA“ in wie weit die so genannte „Terra Preta“-Technologie die Bodenfruchtbarkeit verbessern und einen Beitrag zur Kohlenstoffbindung in Böden leisten kann. Als „Terra Preta“ werden zwischen 500 und 3500 Jahre alte Böden bezeichnet, die im Amazonasgebiet von vorkolumbianischen Indianern erzeugt wurden, indem Holzkohle mit organischen Abfällen vermischt und in den Boden eingearbeitet wurde. Diese Böden sind dadurch sehr fruchtbar und verfügen über eine hohe Kapazität zur Speicherung von Nährstoffen und Wasser. Außerdem sind in den Böden große Mengen an Kohlenstoff gespeichert. Diese alte Technik der Bodenverbesserung soll nun im Projekt „LATERRA“ im Schmallenberger Sauerland die Wiederaufforstung von großflächigen Windwurfflächen unterstützen. Die Böden sollen dabei durch die Zugabe von in Deutschland nachgebildetem Terra Preta-Substrat stabilisiert werden, so dass Nährstoffverluste verringert und die Anzuchtleistung verbessert werden. Weiterhin soll die langfristige Stabilität von zugeführtem Kohlenstoff untersucht werden.



F2

OPENING A NEW IME OUTPOST AT UNIVERSITY OF MÜNSTER

A new Fraunhofer IME outpost has been established at the University of Münster in a ceremony attended by Prof. Dr. Rainer Fischer and Prof. Dr. Dirk Prüfer from the Fraunhofer IME, as well as the NRW Secretary for Innovation, Science and Research (Svenja Schulze), the President of the Westfälische-Wilhelms-Universität (WWU) Münster (Prof. Dr. Ursula Nelles) and Fraunhofer board member Prof. Dr. Ulrich Buller. This enriches the existing collaboration between Prof. Prüfer's small team of researchers in Münster and the WWU, providing enormous development potential for both partners. The presence of the Fraunhofer outpost will attract biotechnology students and scientists to the WWU by creating further educational and career opportunities. In turn, the IME can operate from an additional location and take advantage of the opportunities for collaboration and networking provided by the WWU. Prof. Prüfer offers several exciting and innovative projects for prospective students and researchers, including a project to improve the production of natural latex from dandelions and another involving small mechanical proteins (forisomes) in plants. The creation of the IME outpost will cement existing collaborations with WWU and help to develop the Fraunhofer research projects and realize their potential.

FRAUNHOFER IME PRESENTS THE LATERRA PROJECT AT THE SÜDWESTFALENTAG 2010

Fraunhofer IME was present at the Südwestfalentag on August 29, 2010 in Schmallenberg, with a pavilion showing some ecology-related projects, and a joint booth for the Fraunhofer IME and the forestry office in Schmallenberg addressing the issue of climate change. In this context, we presented the LATERRA project, sponsored by the German Federal Ministry of Education and Research, which has been carried out in collaboration with the forestry office in Schmallenberg and Berlin Free University, to investigate how so-called "Terra Preta" technology can improve soil fertility and carbon binding in soils. Terra Preta soils are 500-3500 years old and were originally produced by the pre-Columbian Indians in the Amazon region by mixing charcoal and organic waste before introducing the mixture into the soil. This treatment considerably improves soil fertility and also increases the ability of soils to store nutrients and water. Furthermore, large amounts of carbon are stored in Terra Preta soils. The LATERRA project investigates this ancient soil improvement technology and will be applied to soils in the Schmallenberg region to support the reforestation of large wind-break areas. The addition of Terra Preta substrate to soils in Germany is intended to stabilize the soils and thus reduce nutrient losses and improve the efficiency of cultivation. We will also investigate the long-term stability of the carbon introduced into soils by this approach.

Figure 1: From left to right: Prof. Fischer (Fraunhofer), North Rhine-Westphalian Minister for Innovation, Science and Research Svenja Schulze, Prof. Prüfer (WWU and Fraunhofer), Prof. Nelles (president of Münster University, WWU), Prof. Berg (Fraunhofer), Prof. Buller (Fraunhofer)

Figure 2: Fraunhofer IME booth at the Südwestfalentag



**NETZWERKE UND
KOOPERATIONEN
IN WISSENSCHAFT
UND INDUSTRIE**

**NETWORKS AND
COOPERATIONS
IN SCIENCE
AND INDUSTRY**



DIE FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT

Forschen für die Praxis ist die zentrale Aufgabe der Fraunhofer-Gesellschaft. Die 1949 gegründete Forschungsorganisation betreibt anwendungsorientierte Forschung zum Nutzen der Wirtschaft und zum Vorteil der Gesellschaft. Vertragspartner und Auftraggeber sind Industrie- und Dienstleistungsunternehmen sowie die öffentliche Hand.

Die Fraunhofer-Gesellschaft betreibt in Deutschland derzeit mehr als 80 Forschungseinrichtungen, davon 60 Institute. Mehr als 18 000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, überwiegend mit natur- oder ingenieurwissenschaftlicher Ausbildung, bearbeiten das jährliche Forschungsvolumen von 1,65 Milliarden €. Davon fallen mehr als 1,4 Milliarden € auf den Leistungsbereich Vertragsforschung. Zwei Drittel dieses Leistungsbereichs erwirtschaftet die Fraunhofer-Gesellschaft mit Aufträgen aus der Industrie und mit öffentlich finanzierten Forschungsprojekten. Nur ein Drittel wird von Bund und Ländern als Grundfinanzierung beigesteuert, damit die Institute Problemlösungen bearbeiten können, die erst in fünf oder zehn Jahren für Wirtschaft und Gesellschaft aktuell werden.

Internationale Niederlassungen sorgen für Kontakt zu den wichtigsten gegenwärtigen und zukünftigen Wissenschafts- und Wirtschaftsräumen.

Mit ihrer klaren Ausrichtung auf die angewandte Forschung und ihrer Fokussierung auf zukunftsrelevante Schlüsseltechnologien spielt die Fraunhofer-Gesellschaft eine zentrale Rolle im Innovationsprozess Deutschlands und Europas. Die Wirkung der angewandten Forschung geht über den direkten Nutzen für die Kunden hinaus: Mit ihrer Forschungs- und Entwicklungsarbeit tragen die Fraunhofer-Institute zur Wettbewerbsfähigkeit der Region, Deutschlands und Europas bei. Sie fördern Innovationen, stärken die technologische Leistungsfähigkeit, verbessern die Akzeptanz moderner Technik und sorgen für Aus- und Weiterbildung des dringend benötigten wissenschaftlich-technischen Nachwuchses.

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

Die Verbände der Fraunhofer-Gesellschaft

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

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

Fraunhofer-Allianzen

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

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



FRAUNHOFER

All Fraunhofer-Gesellschaft research activities lead towards practical applications. The organization was founded in 1949, and undertakes applied research that drives economic development and serves the wider benefit of society. Fraunhofer's services are solicited by customers and contractual partners in industry, the service sector and public administration.

The Fraunhofer-Gesellschaft currently maintains more than 80 research units in Germany, including 60 Fraunhofer Institutes. There are more than 18,000 staff, most of whom are qualified scientists and engineers, and they work with an annual research budget of €1.65 billion, €1.40 billion of which is generated through contract research. More than 70% of Fraunhofer's contract research revenue is derived from contracts with industry and publicly-financed research projects. The remaining 30% is contributed by the German federal and Länder governments in the form of base funding, enabling the institutes to develop solutions to problems that will not become acutely relevant to industry and society for the next 5-10 years.

Affiliated international research centers and representative offices provide contacts with the most important regions for present and future scientific progress and economic development.

With its clearly defined mission in application-oriented research, and its focus on key technologies that will become more relevant in the future, the Fraunhofer-Gesellschaft plays a prominent role in the German and European innovation process. Applied research has a knock-on effect that extends beyond the direct benefits perceived by the customer. Through their research and development work, the Fraunhofer Institutes help to reinforce the competitive strength of the economy in their local region, and throughout Germany and Europe. They do so by promoting innovation, strengthening industry's technological base, improving the acceptance of new technologies, and helping to train an urgently needed future generation of scientists and engineers. As an employer, the Fraunhofer-

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

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.

Fraunhofer Groups

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

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

Fraunhofer Alliances

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

For further details see:

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



FRAUNHOFER-VERBUND LIFE SCIENCES

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

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

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

Geschäftsfelder des Verbunds Life Sciences

- **Medizinische Translationsforschung und Biomedizintechnik:** Herausforderung Innovative Diagnostik und Personalisierte Medizin
- **Regenerative Medizin:** Herausforderung qualifiziertes Biobanking und kontrollierte Selbstheilung

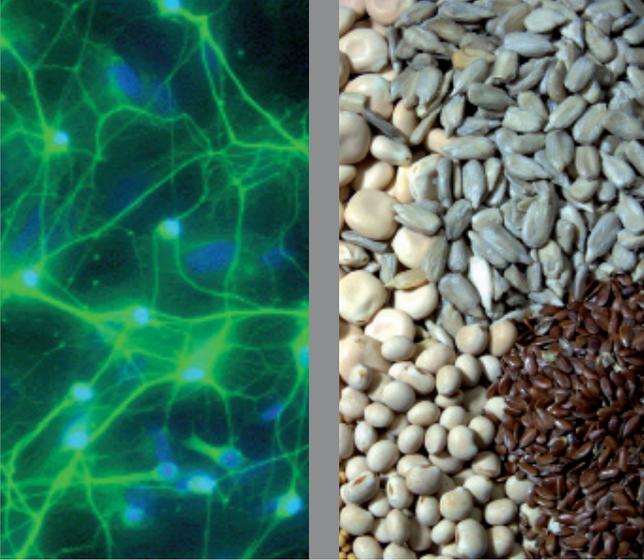
- **Gesunde Lebensmittel:** Herausforderung hohe Verbraucherakzeptanz und Krankheitsprävention
- **Das neue Potenzial für die Biotechnologie:** Herausforderung von der Natur lernen für die industrielle Nutzung
- **Sicherheit bei Prozessen, Chemikalien und Pflanzenschutzmitteln:** Herausforderung Umwelt- und Verbraucherschutz

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

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

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

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



THE FRAUNHOFER GROUP FOR LIFE SCIENCES

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

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

Each of these institutes carries out research and development at the highest level, combining their unique know-how, methodology and equipment through interdisciplinary dialogue and internal cooperation coordinated by the group. 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 Fraunhofer Group for Life Sciences

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

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

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

www.lifesciences.fraunhofer.de



FRAUNHOFER-ALLIANZ FOOD CHAIN MANAGEMENT

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

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

Die in 2008 gegründete Fraunhofer-Allianz »Food Chain Management« verfolgt das Ziel, die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse durch gemeinsame Projektarbeit in neue Produkte und Problemlösungen auf diesem Gebiet einfließen zu lassen. Dafür werden die Kompetenzen von insgesamt 11 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 eine hohe Wertschöpfung bei geringen Kosten aufweisen. Die enge Verknüpfung dieser Disziplinen lässt neue Kompetenzen und Forschungsansätze, sowohl auf technologischer als auch auf anwenderorientierter Basis, entstehen. Dieser synergetische Ansatz zur Verbesserung der Lebensmittelsicherheit ist bisher einzigartig.

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

Beispielprojekte der Fraunhofer-Allianz FCM

Lebensmittelchemie

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

Verpackungstechnik

- Sauerstoffzehrende Verpackungen

Logistik

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

Mikrosystemtechnik

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

Radio Frequency Identification (RFID)

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

Optische Analyseverfahren

- Röntgenscanner für Lebensmittel

Biochip-Technologie und Lab-On-Chip

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

Dienstleistungen

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

Agricultural supply dealers

Production

Food manufacturing and processing

Logistics in food chain management

Grocers and gastronomy

Consumer

THE FRAUNHOFER FOOD CHAIN MANAGEMENT ALLIANCE

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

Important aspects of Food Chain Management include:

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

The Fraunhofer Food Chain Management Alliance which was founded in early 2008 helps introduce the latest scientific know-how into new products and processes by commissioning collaborative projects with industry. The new platform merges the expertise from 11 Fraunhofer institutes, to develop new approaches in food safety, microelectronics and logistics, which can be integrated into the food chain to provide added value at a low cost. Our unique interdisciplinary approach brings new expertise and research methodology to the food industry, helping to advance the technology and provide skills to the people using it. In addition, the Fraunhofer Food Chain Management Alliance acts as a focal point to help industrial partners, small and medium enterprises (SMEs) and institutional funding organizations on a national, European and global level to address current challenges in the food production and processing sectors.

Example projects carried out by the Fraunhofer FCM Alliance

Food Chemistry

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

Packaging Technology

- Food packaging with active functions

Logistics

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

Microsystem Technology

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

Radio Frequency Identification (RFID)

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

Optical Analysis

- X-ray Scanner for food

Biochip Technology and Lab-On-Chip

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

Consulting Services

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

Spokesman for the Alliance FCM / Sprecher Allianz FCM

Dr. Mark Bücking, Fraunhofer IME

Tel: +49 2972 302-304

mark.buecking@ime.fraunhofer.de

www.fcm.fraunhofer.de



FRAUNHOFER-ALLIANZ PHOTOKATALYSE

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

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

Geschäftsfelder der Allianz

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

Mitglieder der Allianz Photokatalyse sind die Fraunhofer-Institute für

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

www.photokatalyse.fraunhofer.de

FRAUNHOFER-FORSCHUNG IN ZUKUNFTSFELDERN

Im Jahr 2010 führte das IME folgende Fraunhofer-geförderte Projekte durch, um Grundlagen für die Erweiterung des FuE-Angebotes zu schaffen:

- Alternative zu Quantum Dots: Modifizierte lumineszierende Calciumphosphat-Nanopartikel für biomedizinische Anwendungen
- UNIFISH: Entwicklung eines universellen Hochdurchsatz-Screening-Systems mit Zebrafish: Phänotypische und molekulare Reaktionen zum Screening auf Wirkstoffe und/oder Schadstoffe sowie zur Untersuchung von Umwelt- und Lebensmittelproben
- BioParticles: Herstellung und Charakterisierung von biochemisch funktionalisierten Nanopartikeln
- Food Chain Management
- IMHOTEP: Immunotherapie von obstruktiven Atemwegserkrankungen durch ein Antikörperkonstrukt
- LOCOCHROM: Low-Cost-Gaschromatographie mittels Sensorarrays für Lebensmittelschnelltests
- LOEWE (Landes-Offensive zur Entwicklung Wissenschaftlich-ökonomischer Exzellenz)-Schwerpunkt „Insektenbiotechnologie“
- BioSol: Nutzung der Biodiversität der Solanaceae; Kooperation MPG und Fraunhofer
- Secure Air: Reduktion der Gefahren durch luftgetragene Mikroorganismen
- TERPINE: Untersuchung eines biotechnologischen Zugangs zu anspruchsvollen Geruchs- und Geschmacksstoffen
- Vintage Class Nachwuchsgruppe: Designer Biomass
- Wild Yeast: Entwicklung eines Nachweissystems für Wildhefen in der spontanen Weinvergärung
- ZellPharm: Produktion pharmazeutischer Proteine in tierischen Zellen – beschleunigte Entwicklung und gesteigerte Ausbeute durch einen integrativen systembiotechnologischen Ansatz
- ZellSelekt: Verfahren zur Selektion hoch-produzierender tierischer Zellen

foto: w. buetow, pixelio

FRAUNHOFER PHOTOCATALYSIS ALLIANCE

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

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

Business areas

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

Members of the Photocatalysis Alliance are the Fraunhofer Institutes for

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

PARTICIPATION IN FRAUNHOFER RESEARCH PROJECTS IN FUTURE TECHNOLOGIES

- Alternative to Quantum Dots: Modified luminescent calcium phosphate nanoparticles for biomedical applications
- UNIFISH: Development of a universal high-throughput screening system with zebrafish: Phenotypic and systemic charges used to screen for active compounds, food additives, toxicants, pharmaceutical products and for food safety
- BioParticles: Production and characterization of biochemically functionalized nanoparticles
- Food Chain Management
- IMHOTEP: Immunotherapy of obstructive respiratory diseases using an antibody construct
- LOCOCHROM: Low Cost Gas Chromatography using sensor arrays for rapid test methods for food
- LOEWE Program Insect Biotechnology
- BioSol: Utilization of the biodiversity of Solanaceae
- Secure Air: Reduction of dangers through air-transported microorganisms
- TERPINE: Investigation of a biotechnological approach towards upmarket flavours and odours
- Vintage Class: Designer biomass research group for high growth potentials within Fraunhofer
- Wild Yeast: Development of a detection system for wild yeasts in the spontaneous wine fermentation
- CellPharm: Production of pharmaceutical proteins in animal cells – accelerated development and enhanced yield through an integrative system biotechnological approach
- CellSelect: Procedure for the selection of high-level producing animal cells

INTERNATIONALE AKTIVITÄTEN DES FRAUNHOFER IME

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

EU-Projekte

- CoMoFarm: Contained Molecular Farming – Controlled contained systems for high yield and consistency. Contract No. FP7-KBBE-2008-3-1-05
- CREAM: Mechanistic Effect Models for Ecological Risk Assessment of Chemicals. Marie Curie Initial Training Network, 7th Framework Programme. Contract No. 238148. www.cream-itn.eu
- Nano 3T: Biofunctionalized Metal and Magnetic Nanoparticles for Targeted Tumor Therapy. Contract GA No. 214137
- Nanomaterialien ISPR: Scientific and technical support on nanomaterials: Nanomaterials processing to subsamples, quality control as well as storage, selection and distribution of subsamples. Ref. IHCP/2009//05/73/RC
- PERFOOD: Perfluorinated Organics in Our Diet. Contract No. FP7-KBBE-2008-2B
- PHARMA-PLANTA: Recombinant pharmaceuticals from plants for humans. Contract No. LSHB-CT-2003-503465
- SAGE: SME-led Antibody Glyco-engineering. Contract No. LSHB-CT-2007-037241

Zusammenarbeit mit der Industrie

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

Kooperation mit der RWTH Aachen

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

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

Lehr- und Hochschultätigkeit außerhalb der RWTH

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

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

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

Dr. Christian Schlechtriem hält eine Vorlesung im Modul „Intensive Aquaculture Systems“ am Institut für Tierproduktion in den Tropen und Subtropen, Universität Hohenheim.

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

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



INTERNATIONAL ACTIVITIES OF THE IME

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

EU Projects

- CoMoFarm: Contained Molecular Farming – Controlled contained systems for high yield and consistency.
Contract No. FP7-KBBE-2008-3-1-05
- CREAM: Mechanistic Effect Models for Ecological Risk Assessment of Chemicals. Marie Curie Initial Training Network, 7th Framework Programme.
Contract No. 238148. www.cream-itn.eu
- Nano 3T: Biofunctionalized Metal and Magnetic Nanoparticles for Targeted Tumor Therapy.
Contract GA No. 214137
- Nanomaterials ISPPRA: Scientific and technical support on nanomaterials: Nanomaterials processing to subsamples, quality control as well as storage, selection and distribution of subsamples. Ref. IHCP/2009/1/05/73/RC
- PERFOOD: Perfluorinated Organics in Our Diet.
Contract No. FP7-KBBE-2008-2B
- PHARMA-PLANTA: Recombinant pharmaceuticals from plants for humans. Contract No. LSHB-CT-2003-503465
- SAGE: SME-led antibody glyco-engineering.
Contract No. LSHB-CT-2007-037241

Cooperation with the Industry

In 2010, the institute co-operated with over 100 national and international clients in industry and several international industrial associations for whom confidential projects were conducted.

Cooperation with the RWTH Aachen University

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

Additional Lecturing Assignments

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

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

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

Dr. Christian Schlechtriem holds a lecture in the module “Intensive Aquaculture Systems” at the Department of Animal Production in the Tropics and Subtropics, University of Hohenheim.

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

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

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

Zeitschriften / Scientific Journals

Environmental Science and Pollution Research, Springer;
Co-editor of the series „Chemical and Biological Environmental Monitoring“: Dr. Heinz Rüdel

Environmental Toxicology and Chemistry, Wiley;
Editorial Board: Dr. Udo Hommen

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

Journal of Soils and Sediments, Springer;
Editorial Board: Dr. Kerstin Hund-Rinke, Dr. Werner Kördel

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

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

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

Umweltwissenschaften und Schadstoff-Forschung, Springer; Herausgebergremium: Dr. Kerstin Hund-Rinke, Dr. Werner Kördel

Gremientätigkeit / Committees

Auswahlkommission der Studienstiftung des Deutschen Volkes; Mitglied: Dr. Christian Schlechtriem

BioÖkonomieRat, AG Biotechnologie;
Mitglied: Prof. Dr. Rainer Fischer

BioÖkonomieRat, AG Pflanzeninnovation;
Mitglied: Prof. Dr. Dirk Prüfer

BMU NanoDialog „Chancen für Umwelt und Gesundheit“; Arbeitskreis 4: Besorgnis- und Entlastungskriterien;
Sprecherin 2009 - 2010: Dr. Kerstin Hund-Rinke

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

BVL, Expertengruppe zur Erstellung einer Richtlinie für Fischmetabolismusstudien des Bundesamts für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit;
Mitglied: Dr. Christian Schlechtriem

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

CEN (European Committee for Standardization) TC 383, Sustainable Produced Biomass for Energy Applications, WG 3, Biodiversity and Environmental Aspects; Mitglied / Member: Karlheinz Weinfurter

DAkKS: Fachgutachter bei der Akkreditierungsstelle DAkKS (zuvor DACH und DAP): Dr. Kerstin Hund-Rinke, Dr. Josef Müller

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

DFG, Arbeitskreis Biodiversitätsforschung;
Mitglied: Dr. Christoph Schäfers

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

DIN NA 119 Normenausschuss Wasserwesen (NAW),

- NA 119-01-01-05 UA Eluierungsverfahren;

Mitglieder: Dr. Dieter Hennecke, Dr. Werner Kördel

- NA 119-01-02-02-53 AK Sprengstofftypische

Verbindungen; Mitglied: Dr. Dieter Hennecke

- NA 119-01-02-04 UA Biologische Verfahren;

Mitglied: Dr. Kerstin Hund-Rinke

- NA 119-01-02 AA Abfall- und Bodenuntersuchung,

UA 1 Probenahme; Mitglied: Karlheinz Weinfurtner

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

Altlastensanierung, UA 2 Entsorgung;

Mitglied: Karlheinz Weinfurtner;

- NA 119-01-03-02-19 AK PFC in Wasser, Klärschlamm und Boden; Mitglied: Dr. Josef Müller

- NA 119-01-02-02-54 AK Synthetische Moschusverbindungen; Mitglied: Dr. Josef Müller

DIN NA 172-00-10 GA Gemeinschaftsarbeitsausschuss

NAGUS/NAL, Nachhaltigkeitskriterien für Biomasse;

Mitglied: Karlheinz Weinfurtner

DIN NMP 293 Photokatalyse, Arbeitskreis Anti-Mikrobielle

Wirkung; Mitglied/Member: Dr. Kerstin Hund-Rinke

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

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

Mitglied: Prof. Dr. Rainer Fischer

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

FBU, Fachbeirat für Bodenuntersuchungen;

Mitglied: Dr. Werner Kördel

Fachbeirat Verbraucherschutz; Mitglied: Dr. Michael Klein

Fachbeirat Bodenwissenschaften der Fachhochschule

Osnabrück, FB Agrarwissenschaften; Mitglied: Dr. Kerstin Hund-Rinke

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

GDCh Arbeitskreis Persistenz und Abbaubarkeit;

Mitglieder: Dr. Dieter Hennecke; Dr. Werner Kördel;

Dr. Markus Simon

GDCh, Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie,

- Arbeitskreis „Bodenchemie und Bodenökologie“; Mitglieder:

Dr. Dieter Hennecke, Dr. Michael Klein; Dr. Werner Kördel

- Arbeitskreis „Chemikalienbewertung“;

Mitglied: Dr. Martin Müller

- Arbeitskreis „Umweltmonitoring“; Leitung: Dr. Heinz Rüdell

GDCh, Fachgruppe Wasserchemische Gesellschaft,

AK Umweltchemie und Ökotoxikologie „omics-Technologien

für Wasserqualität“ (Biochemische Arbeitsmethoden);

Mitglied: Dr. Martina Fenske

GDK (Gemeinschaft Deutscher Kryobanken);

Kassenprüfer: Dr. Heinz Rüdell

ILSI-HESI – Emergence of Animal Alternative Needs in

Environmental Risk Assessment Project Committee,

sub-teams: Alternatives to fish chronic toxicity tests;

Alternatives to *in vivo* tests to identify endocrine modulators;

Mitglied/Member: Dr. Martina Fenske

ISO/TC 190 SC3, WG11 Explosive compounds;

Mitglied: Dr. Dieter Hennecke

ISO/TC 190 SC7, WG6 Leaching tests;

Mitglied: Dr. Dieter Hennecke

ISO/TC 190 SC7, WG8 Bioavailability;

Mitglied: Dr. Dieter Hennecke

IUPAC, Division of Chemistry and the Environment (DCE);

Mitglied: Dr. Werner Kördel

KGITTC, Korean-German Industrial Technology;

Cooperation Committee; Mitglied/Member:
Prof. Dr. Rainer Fischer

Kommission Bodenschutz beim Umweltbundesamt;

Mitglied: Dr. Kerstin Hund-Rinke

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

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

OECD Fish Drafting Group; Mitglied: Dr. Christoph Schäfers

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

OECD 305, Expert Group on fish bioaccumulation;

Invited participant: Dr. Christian Schlechtriem

SETAC Advisory Group on Pharmaceuticals;

Mitglied: Dr. Christoph Schäfers

SETAC Advisory Group on Bioaccumulation;

Mitglieder: Dr. Christoph Schäfers, Dr. Christian Schlechtriem

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

SETAC-Europe (German Language Branch GLB);

Vorstandsmitglied: Dr. Udo Hommen

SETAC GLB und GDCh, Postgradualstudium Ökotoxikologie;

Mitglied des Leitungsgremiums: Dr. Udo Hommen

SETAC Global Advisory Group on Aquatic Macrophytes

Ecotoxicology Group (AMEG); Mitglied/Member: Steering Committee: Dr. Udo Hommen

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

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

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

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

**AUSRICHTUNG VON VERANSTALTUNGEN /
ORGANIZATION OF SCIENTIFIC MEETINGS AND
COURSES**

Besuch des Lagers der Umweltprobenbank durch Wissenschaftler internationaler Probenbanken im Anschluss an die International Conference for Environmental Specimen Banks (Berlin), Fraunhofer IME Schmallenberg, 17.-18.11.2010

Besuch des Lagers der Umweltprobenbank durch eine Delegation des „Observatoire Pérenne de l’Environnement“ der ‘Agence nationale pour la gestion des déchets radioactifs’ – ANDRA (France), Fraunhofer IME Schmallenberg, 14.12.2010

DIN Arbeitskreis „Sprengstofftypische Verbindungen“, Fraunhofer IME Schmallenberg, 20.-21.1.2010

Expert meeting „Bioavailability“, Fraunhofer IME Schmallenberg, 11.-12.2.2010

Sitzung der Kommission zur Bewertung wassergefährdender Stoffe (KBWs), Fraunhofer IME Schmallenberg, 22.-23.3.2010

VERÖFFENTLICHUNGEN UND PRÄSENTATIONEN

VERÖFFENTLICHUNGEN / PUBLICATIONS

A

Altincicek, B., Fischer, Ma., Fischer, Me., Lüersen, K., Boll, B., Wenzel, U., Vilcinskas, A.:

Role of matrix metalloproteinase ZMP-2 in pathogen resistance and development in *Caenorhabditis elegans*.

Developmental and Comparative Immunology 34 (2010) 1160 - 1169

Arcalis, E., Stadlmann, J., Marcel, S., Drakakai, G., Winter, V., Rodriguez, J., Fischer, R., Altmann, F., Stoger, E.:

The Changing Fate of a Secretory Glycoprotein in Developing Maize Endosperm. Plant Physiology 153 (2010) 693 - 702

Arts, G., Davies, J., Dobbs, M., Ebke, P., Hanson, M., Hommen, U., Knauer, K., Loutseti, S., Maltby, L., Mohr, S., Poovey, A., Poulsen, V.:

AMEG: The new SETAC advisory group on aquatic macrophytes ecotoxicology. Environmental Science and Pollution Research International 17 (2010) No. 4: 820 - 823

B

Bernhardt, C., Derz, K., Kördel, W.:

Methoden zur Abschätzung der für Abbauprozesse verfügbaren Schadstoffanteile in Altlasten. Altlasten-Spektrum. Erfassung, Bewertung, Sanierung 19 (2010) Nr.2: 76 - 80

Bestry, J., Hengse, A., Bücking, M.:

Prozesse optimieren und Qualität sichern. Die Fleischwirtschaft 90 (2010) Nr. 8: 51 - 52

C

Crane, M., Gross, M., Matthiessen, P., Ankley, G.T., Axford, S., Bjerregaard, P., Brown, R., Chapman, P., Dorgeloh, M., Galay-

Burgos, M., Green, J., Hazlerigg, C., Janssen, J., Lorenzen, K., Parrott, J., Rufli, H., Schäfers, C., Seki, M., Stolzenberg, H.-C., Hoeven, N. van der, Vethaak, D., Winfield, I.J., Zok, S., Wheeler, J.:

Multi-criteria decision analysis of test endpoints for detecting the effects of endocrine active substances in fish full life cycle tests. Integrated Environmental Assessment and Management 6 (2010) No. 3: 378 - 389

D

Dahm, P., Jennewein, S.:

Introduction of the early pathway to taxol biosynthesis in yeast by means of biosynthetic gene cluster construction using SOE-PCR and homologous recombination.

In: Fett-Neto, A.G. (ed.) Plant Secondary Metabolism Engineering. Methods and Applications. Series: Methods in Molecular Biology, Vol. 643, New York: Humana Press (2010): 145 - 165; ISBN: 978-1-60761-722-8

Dembski, S., Gellermann, C., Probst, J., Klockenbring, T., Barth, S.:

Multifunctional nanoparticles for biomedical applications. GIT Laboratory Journal 14 (11 - 12) (2010) 9 - 10

E

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

Cloning and characterization of an *Armillaria gallica* cDNA encoding protoilludene synthase, which catalyzes the first committed step in the synthesis of antimicrobial melleolides. The Journal of Biological Chemistry, first published on December 10, 2010, doi:10.1074/jbc.M110.165845

F

Fitting, J., Barth, S., Tur, M.K.:

Generation of internalizing scFv antibodies from human phage display libraries for targeted Leukemia therapy. In: Schmiegel, W., Hohenberger, W. (eds.) Strukturen

PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS

verändern – Heilung verbessern. 29. Deutscher Krebskongress, Berlin, 24. -27. Februar 2010, Abstracts. Verlag Karger (2010): 155-156. ISBN: 978-3-8055-9439-4 (Onkologie 2010; 33, Supplement 2)

Feller, G., Kugel, S., Moonshine, D., Chalifa-Caspi, V., Scholz, M., Prüfer, D., Rabinski, T., Müller, K.J., Ofir, R.:
African descents are more sensitive than European descents to anti-tumor compounds alpha-hederin and kalopanaxsaponin I. *Planta Medica* 76 (16) (2010) 1847-51; *Planta Medica* (2010) DOI: 10.1055/s-0030-1250061

G

Galic, N., Hommen, U., Baveco, H., Brink, P.J. van den:
Potential application of population models in the European ecological risk assessment of chemicals II: Review of models and their potential to address environmental protection aims. *Integrated Environmental Assessment and Management* 6 (2010) No. 3: 338-360

Gattenlöhner, S., Jörißen, H., Huhn, M., Vincent, A., Beeson, D., Tzartos, S., Mamalaki, A., Etschmann, B., Müller-Hermelink, H.K., Koscielniak, E., Barth, S., Marx, A.:
A human recombinant autoantibody-based immunotoxin specific for the fetal acetylcholine receptor inhibits rhabdomyosarcoma growth *in vitro* and in a murine transplantation model. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* (2010) Article ID 187621: 11 pp.

H

Heinig, U., Scholz, S., Dahm, P., Grabowy, U., Jennewein, S.:
Development of carbon plasma-coated multiwell plates for high-throughput mass spectrometric analysis of highly lipophilic fermentation products. *Analytical Biochemistry* 403 (2010) No. 1-2: 108-113

Hellwig, S.:
Lost in translation – Very early process development for biopharmaceuticals. *GIT Laboratory Journal Europe*, 9-10/2010: 30-31

Hellwig, S., Melmer, G.:
Bioreactor production of scFv fragments in *Pichia pastoris*. In: Kontermann, R., Dübel, S. (eds) *Springer Protocols: Antibody Engineering*, Vol. 2, 2nd edition, Springer Verlag, Heidelberg (2010) 363-376

Holland, T., Sack, M., Rademacher, T., Schmale, K., Altmann, F., Stadlmann, J., Fischer, R., Hellwig, S.:
Optimal nitrogen supply as a key to increased and sustained production of a monoclonal full-size antibody in BY-2 suspension culture. *Biotechnology and Bioengineering* 107 (2010) No. 2: 278-289

Hommen, U., Ashauer, R., Brink, P. van den, Caquet, T., Ducrot, V., Lagadic, L., Ratte, H.T.:
Extrapolation methods in aquatic effects assessment of time-variable exposures to pesticides. In: Brock, T.C.M. et al. (eds.) *Linking Aquatic Exposure and Effects. Risk Assessment of Pesticides*, London, Taylor & Francis (2010) 255-286

Hund-Rinke, K., Schlich, K., Wenzel, A.:
TiO₂ nanoparticles – Relationship between dispersion preparation method and ecotoxicity in the algal growth test. *Umweltwissenschaften und Schadstoff-Forschung*, Vol. 22 (2010) No. 5: 517-528

I
International Aphid Genomics Consortium 2010:
Genome Sequence of the Pea Aphid *Acyrtosiphon pisum*. *PLoS Biology* 8 (2010) No. 2:e1000313

J

Jansen, C., Kogel, K.-H.:

Insect antimicrobial peptides as new weapons against plant pathogens. In: Andreas Vilcinskas (ed.) *Insect Biotechnology*, Springer Science+Business Media (2010) 123-144

Jennewein, S.:

Book Review: **Biopharmaceuticals in Plants: Toward the Next Century of Medicine.** By Kathleen Laura Hefferon. *ChemMedChem* Vol. 5 (12) (2010) 2115

Jorissen, H., Gattenlöhner, S., Barth, S.:

Characterization of a novel recombinant immunotoxin targeting the fetal acetylcholine receptor. In: Schmiegel, W., Hohenberger, W. (eds.) *Strukturen verändern – Heilung verbessern*. 29. Deutscher Krebskongress, Berlin, 24.-27. Februar 2010: Abstracts; Verlag Karger (2010) 155
ISBN: 978-3-8055-9439-4 (Onkologie 2010; 33, Supplement 2)

K

Kampmeier, F., Niesen, J., Koers, A., Ribbert, M., Brecht, A., Fischer, R., Kießling, F., Barth, S., Thepen, T.:

Rapid optical imaging of EGF receptor expression with a single-chain antibody SNAP-tag fusion protein. *European Journal of Nuclear Medicine* 37 (2010) No. 10: 1926-1934

Knacker, T., Boettcher, M., Frische, T., Ruffli, H., Stolzenberg, H.-C., Teigeler, M., Zok, S., Braunbeck, T., Schäfers, C.:

Environmental effect assessment for sexual endocrine-disrupting chemicals: Fish testing strategy. *Integrated Environmental Assessment and Management*, Vol. 6 (2010) No. 4: 653-662

Knauer, K., Leimgruber, A., Hommen, U., Knauert, S.:

Co-tolerance of phytoplankton communities to photosynthesis II inhibitors. *Aquatic Toxicology* 96 (2010) No. 4: 256-263

Kördel, W.:

Guidance for Substance-related Environmental Monitoring Strategies Regarding Soil and Surface Water. *IUPAC Chemistry International*, Vol. 32, No. 3, May-June 2010 (www.iupac.org/web/ins/2009-048-1-600)

Kogel, K.-H., Voll, L.M., Schäfer, P., Jansen, C., Wu, Y., Langen, G., Imani, J., Hofmann, J., Schmiedl, A., Sonnewald, S., von Wettstein, D., Cook, R.J., Sonnewald, U.:

Transcriptome and metabolome profiling of field-grown transgenic barley lack induced differences but show cultivar-specific differences. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 107 (2010) 6198-6203

L

Lepitre, V., Nansot, G., Grangeon, R., Pomies, V., Rivallan, R., Risterucci, A.M., Valdés-Infante, J., Rodríguez-Medina, N.N., Muth, J., Boike, J., Prüfer, D., Becker, D., Rohde, W., Ritter, E., Billotte, N.:

The Microsatellite (SSR)/AFLP Reference Linkage Map of Guava. *Acta Horticulturae* 849 (2010) 183-191

M

Mandal, M.K., Fischer, R., Schillberg, S., Schiermeyer, A.:

Biochemical properties of the matrix metalloproteinase NtMMP1 from *Nicotiana tabacum* cv. BY-2 suspension cells. *Planta* 232 (2010) No. 4: 899-910

Mayer, C., Vilcinskas, A., Gross, J.:

Chemically mediated multitrophic interactions in a plant-insect vector-phytoplasma system compared with a partially nonvector species. *Agricultural and Forest Entomology*. Article first published online: 29 AUG 2010 | DOI: 10.1111/j.1461-9563.2010.00495.x

Mráz, J., Schlechtriem, C., Olohan, L., Fang, Y., Cossins, A., Zlabek, V., Samuelsson, T., Zamaratskaia, G., Pickova, J.:

Sesamin as a potential modulator of fatty acid composition in common carp (*Cyprinus carpio*). *Aquaculture Research* 41 (2010) 851-861

Müller, B., Noll, G.A., Ernst, A.M., Rüping, B., Groscurth, S., Twyman, R.M., Kawchuk, L.M., Prüfer, D.:

Recombinant artificial forisomes provide ample quantities of smart biomaterials for use in technical devices. *Applied Microbiology and Biotechnology* 88 (2010) No. 3: 689-698

Müsken, M., Di Fiore, S., Römling, U., Häussler, S.:

A 96-well-plate-based optical method for the quantitative and qualitative evaluation of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation and its application to susceptibility testing. *Nature Protocols. Online journal* 5 (2010) No. 8: 1460-1469

Müsken, M., Di Fiore, S., Dotsch, A., Fischer, R., Häussler, S.:

Genetic determinants of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm establishment. *Microbiology* 156 (2010) 431-441

Mukherjee, K., Altincicek, B., Hain, T., Domann, E., Vilcinskas, A., Chakraborty, T.:

***Galleria mellonella* as model system to study *Listeria* pathogenesis.** *Applied and Environmental Microbiology* 76 (2010) No. 1: 310-317

N, O

Nendza, M., Müller, M.:

Screening for low aquatic bioaccumulation (1): Lipinski's ,Rule of 5' and molecular size. *SAR and QSAR in Environmental Research* 21 (2010) No. 5&6: 495-512

Nestor, G., Bankefors, J., Schlechtriem, C., Brännäs, E., Pickova, J., Sandström, C.:

High-resolution 1H magic angle spinning NMR spectroscopy of intact Arctic charr (*Salvelinus alpinus*) muscle.

Quantitative analysis of n-3, EPA and DHA fatty acids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 58 (2010) 10799-10803

P, Q

Prüfer, D.:

Enzyme Discovery Boots Dandelion Latex. *Polymers & Tyres Asia*, February/March Issue (2010) 32

R

Ranft, K., Stocker, M., Barth, S.:

Mediating elimination of CD30+lymphoma cells by targeting them to Fc gamma-receptor CD64 on monocytes using recombinant bispecific single chain antibody fragments. In: Schmiegel, W., Hohenberger, W. (eds.) *Strukturen verändern – Heilung verbessern*. 29. Deutscher Krebskongress, Berlin, 24.-27. Februar 2010: Abstracts; Verlag Karger (2010) 155. ISBN: 978-3-8055-9439-4 (Onkologie 2010; 33, Supplement 2)

Ribbert, T., Thepen, T., Tur, M.K., Fischer, R., Huhn, M., Barth, S.:

Recombinant, ETA'-based CD64 immunotoxins: improved efficacy by increased valency, both *in vitro* and *in vivo* in a chronic cutaneous inflammation model in human CD64 transgenic mice. *The British Journal of Dermatology* 163 (2010) No. 2: 279-286

Ritter, E., Herran, A., Valdés-Infante, J., Rodríguez-Medina, N.N., Briceño, A., Fermin, G., Sanchez-Teyer, F., O'Connor-Sanchez, A., Muth, J., Boike, J., Prüfer, D., Santos, C.A., Nunes dos Santos, I.C., Rodrigues, M.A., Risterucci, A.M., Billotte, N., Becker, D., Rohde, W.:

Comparative Linkage Mapping in Three Guava Mapping Populations and Construction of an Integrated Reference Map in Guava. *ISHS Acta Horticulturae* 849 (2010) II International Symposium on Guava and other Myrtaceae: 175-182

Roy, G., Weisburg, S., Rabindran, S., Yusibov, V.:

A novel two-component Tobacco mosaic virus-based vector system for high-level expression of multiple therapeutic proteins including a human monoclonal antibody in plants. *Virology* 405 (2010) No. 1: 93-99

Rüdel, H., Fliedner, A., Kösters, J., Schröter-Kermani, C.:

Twenty years of elemental analysis of marine biota within the German Environmental Specimen Bank – a thorough look at the data. *Environmental Science and Pollution Research International* 17 (2010) No. 5: 1025-1034

Rüdel, H., Müller, J., Jürling, H., Schröter-Kermani, C.:

Retrospective monitoring of perfluorinated compounds in archived herring gull eggs. In: Isobe, T. et al. (eds.): *Interdisciplinary Studies on Environmental Chemistry, Vol. 4: Environmental Specimen Bank: Exploring Possibility of Setting-up ESBs in Developing Countries.* Tokyo, TERRAPUB (2010) 81-86

Rüdel, H., Müller, J., Jürling, H., Paulus, M., Schröter-Kermani, C.:

Retrospektives Monitoring von Perfluorierten Verbindungen (PFCs) in archivierten Silbermöweneiern. *Mitteilungen der Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie der Gesellschaft Deutscher Chemiker. Online journal* 16 (2010) Nr. 3: 64-66

Rüdel, H., Weinfurter, K., Koschorreck, J.:

Umweltprobenbank-Workshop zum Monitoring prioritärer Stoffe und „emerging pollutants“ in Klärschlämmen. In: *Mitteilungen der Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie der Gesellschaft Deutscher Chemiker. Online Journal* 16 (2010) Nr. 1: 28-31

Rüdel, H., Weinfurter, K., Koschorreck, J.:

Workshop of the German Environmental Specimen Bank on monitoring of priority pollutants and emerging substances in sewage sludge. *Conference Report. Environmental Science and Pollution Research International* 17 (2010) No. 5: 1183-1185

Rüping, B., Ernst, A.M., Jekat, S.B., Nordzieke, S., Reineke, A.R., Müller, B., Bornberg-Bauer, E., Prüfer, D., Noll, G.A.: **Molecular and phylogenetic characterization of the sieve element occlusion gene family in Fabaceae and non-Fabaceae plants.** *BMC Plant Biology* 10 (2010) 219

S

Sainsbury, F., Sack, M., Stadlmann, J., Quendler, H., Fischer, R., Lomonossoff, G.P.:

Rapid Transient Production in Plants by Replicating and Non-Replicating Vectors Yields High Quality Functional Anti-HIV Antibody. *PLoS one* (2010) 5 (11): e13976

Schiermeyer, A., Schillberg, S.:

Pharmaceuticals. In: **Widholm, J. et al. (eds.) Biotechnology in Agriculture and Forestry 64.** Series: Kempken, F., Jung, C. (eds.) *Genetic modification of plants: Agriculture, Horticulture and Forestry* (2010) 221-235. ISSN: 0934-943X

Schmeer, H., Jennewein, S.:

Bioanalytic synthesis of Tritium (³H)-labelled Taxa-4(5),11(12)-diene, the pathway committing precursor of the taxoid diterpenoids. In: **Fett-Neto, A.G. (ed.) Plant Secondary Metabolism Engineering. Methods and applications.** Series: *Methods in Molecular Biology, Vol. 643* (2010) 165-185, New York, Humana Press. ISBN: 978-1-60761-722-8

Schmidt, T., Hillebrand, A., Wurbs, D., Wahler, D., Lenders, M., Gronover, C.S., Prüfer, D.:

Molecular cloning and characterization of rubber biosynthetic genes from *Taraxacum koksaghyz*. *Plant Molecular Biology Reporter* 28 (2010) No. 2: 277-284

Schmidt, T., Lenders, M., Hillebrand, A., van Deenen, N., Munt, O., Reichelt, R., Eisenreich, W., Fischer, R., Prüfer, D., Schulze Gronover, C.:

Characterization of rubber particles and rubber chain elongation in *Taraxacum koksaghyz*. *BMC Biochemistry, Online Journal* 11 (2010) Art. 11 (doi:10.1186/1471-2091-11-11)

Schmitt, K., Sulz, G., Klockenbring, T., Seidel, B., Holländer, A.:
Gel-based biochip for the detection of airborne contaminants. *Microsystem Technologies* 16 (2010) No. 5: 717-722

Schubert, M., Agdour, S., Fischer, R., Olbrich, Y., Schinkel, H., Schillberg, S.:
A monoclonal antibody that specifically binds chitosan *in vitro* and *in situ* on fungal cell walls. *Journal of Microbiology and Biotechnology* 20 (2010) No. 8: 1179-1184

Schulze Gronover, C., Prüfer, D.:
Rubber doesn't (just) grow on trees. *The Chemical Engineer* 827 (2010) 26-27

Schulze Gronover, C., Prüfer, D.:
Kautschuk aus Löwenzahn. *Dichtungstechnik. Jahrbuch* 2010: 46-50

Siepert, E.M., Rösgen, C., Tur, M.K., Barth, S.:
Generation of scFv antibodies against pancreatic carcinoma using a naive human phage display library. In: Schmiegel, W., Hohenberger, W. (eds.) *Strukturen verändern – Heilung verbessern*. 29. Deutscher Krebskongress, Berlin, 24.-27. Februar 2010: Abstracts; Verlag Karger (2010) 155. ISBN: 978-3-8055-9439-4 (Onkologie 2010; 33, Supplement 2)

Singh, N., Berns, A.E., Hennecke, D., Hoerner, J., Kördel, W., Schaeffer, A.:
Effect of soil organic matter chemistry on sorption of trinitrotoluene and 2,4-dinitrotoluene. *Journal of Hazardous Materials* 173 (2010) No. 1-3: 343-348

Stein, T. vom, Grande, P., Sibilla, F., Commandeur, U., Fischer, R., Leitner, W., Domínguez de María, P.:
Salt-assisted organic-acid-catalyzed depolymerization of cellulose. *Green Chemistry* 12 (2010) No. 10: 1844-1849

T

Tur, M.K., Barth, S.:
Novel molecular therapeutic strategies based on the targeted restoration of a defective, tumor-suppressing function by using an immunokinase fusion protein. In: Schmiegel, W., Hohenberger, W. (eds.) *Strukturen verändern – Heilung verbessern*. 29. Deutscher Krebskongress, Berlin, 24.-27. Februar 2010: Abstracts; Verlag Karger (2010) 154. ISBN: 978-3-8055-9439-4 (Onkologie 2010; 33, Supplement 2)

Tur, M.K., Hussain, F.A., Barth, S.:
Disease-specific induction of apoptosis by rationally designed bivalent aptamer-siRNA transcripts silencing Eukaryotic Elongation Factor 2. In: Schmiegel, W., Hohenberger, W. (eds.) *Strukturen verändern – Heilung verbessern*. 29. Deutscher Krebskongress, Berlin, 24.-27. Februar 2010: Abstracts; Verlag Karger (2010) 153. ISBN: 978-3-8055-9439-4 (Onkologie 2010; 33, Supplement 2)

U

Uhde-Holzem, K., Schlosser, V., Viazov, S., Fischer, R., Commandeur, U.:
Immunogenic properties of chimeric potato virus X particles displaying the hepatitis C virus hypervariable region I peptide R9. *Journal of Virological Methods* 166 (2010) No. 1-2: 12-20

V

Vilcinskas, A. (ed.):
Insect Biotechnology. Springer Science and Business Media (2010) 266 pages, ISBN-10: 904819640X

Vilcinskas, A.:

Lepidopterans as model mini-hosts for human pathogens and as a source for peptide antibiotics.

In: Goldsmith, M.R., Marec, F. (eds.) Molecular Biology and Genetics of the Lepidoptera. CRC Press, Boca Raton, FL, USA (2010) 293-305, ISBN 978-1-4200-6014-0

Vilcinskas, A.:

Coevolution between pathogen-derived proteinases and proteinase inhibitors of host insects.

Virulence 1 (2010) No. 3: 206-214

W, X, Y

Wagner, R., Schatten, R., Terytze, K., Hund-Rinke, K., Vogel, I.:

Beurteilung der Wirkung der bioverfügbaren Anteile von MKW und PAK von Altlastenflächen mit Hilfe ökotoxikologischer Testverfahren:

Altlasten-Spektrum. Erfassung, Bewertung, Sanierung 19 (2010) Nr. 2: 62-70

Wiesner, J., Vilcinskas, A.:

Antimicrobial peptides: the ancient arm of the human immune system.

Virulence 1 (2010) No. 5: 440-464

Z

Zakri, A.M., Ziegler, A., Torrance, L., Fischer, R., Commandeur, U.:

Generation and characterization of a scFv against recombinant coat protein of the geminivirus tomato leaf curl New Delhi virus:

Archives of Virology 155 (2010) No. 3: 335-342

PATENTE / PATENTS

In 2010 erteilte Patente / Patents issued in 2010

Huhn, M., Fischer, R., Tur, M.K., Thepen, T., Barth, S.:

Recombinant anti-CD64-ETA' immunotoxins.

European Patent EP 1694709

Schulze Gronover, C., Fischer, R.:

Method for improving the crop of laticiferous plants.

European Patent EP 2 055 782 B1

In 2010 angemeldete Patente / Patent applications in 2010

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

Protoilludene Synthase.

European Patent EP 10171576.1

DISSERTATIONEN /
DOCTORAL THESES

Jörißen, Hannah:

Monoklonale Antikörper und rekombinante Antikörperfusionsproteine für die Diagnose des Mammakarzinoms und die Therapie des Rhabdomyosarkoms.

RWTH Aachen

Kampmeier, Florian:

The directed modification of recombinant antibody fragments for *in vivo* fluorescence imaging and targeted drug delivery. RWTH Aachen

Püttmann, Christiane:

HCV-Diagnostik mittels genotypspezifischer Antikörper.

RWTH Aachen

Ribbert, Tanja:

Herstellung und Charakterisierung von rekombinanten, ETA´basierten CD64 Immunotoxinen zur Bekämpfung von dysregulierten Makrophagen bei chronischen Hautentzündungen.

RWTH Aachen

DIPLOM- UND MASTER-ARBEITEN /
DIPLOMA AND MASTER THESES

Beiß, Veronique:

Evaluierung Tabakproduzierter Transmissionsinhibierender Impfstoffkandidaten.

Master, RWTH Aachen

Danoci, Julia:

Analyse und Bewertung gegenwärtiger Food Chain Management-Projekte in Europa.

Master, Hochschule Niederrhein, Abteilung Mönchengladbach

Edgü, Güven:

Produktion rekombinanter MSP1-19 Varianten von *Plasmodium falciparum* in *Nicotiana tabacum* zur Evaluierung als Malaria-Impfstoffkandidaten.

Master, RWTH Aachen

Gärtner, Stefanie:

Design and characterization of recombinant scFv antibodies for microarray-based applications.

Master, Lund University, Sweden together with RWTH Aachen

Heesel, Dirk:

Thermostabilisierung der Endoglucanase Cel7B aus *Trichoderma reesei*.

Master, RWTH Aachen

Hossinger, André:

Untersuchung zur Funktionalität der EMCV IRES in *Nicotiana tabacum* zur Optimierung der Zellsortierung mittels FACS.

Fachhochschule Aachen, Abteilung Jülich

Lippert, Anja:

Rekombinante Produktion des Surfactant Protein D in Tabak und Optimierung der Produktion eines Antikörpers in einer Tabaksuspensionskultur mit Hilfe des fraktionellen faktoriellen Designs.

Fachhochschule Aachen, Abteilung Jülich

Plum, Christina:

Koexpression zweier rekombinanter Proteine in einer Pflanzenzelle mit Hilfe von viralen Vektoren.

Master, RWTH Aachen

Quaglia, Silke:

Produktion verschiedener DsRed-Ig-Bindedomänen-fusionsproteine in *Nicotiana tabacum* sowie deren Reinigung und Charakterisierung.

Fachhochschule Aachen, Abteilung Jülich

Schweitzer, Michael:

Vergleich verschiedener Programmversionen des Grundwassermodells PELMO 3.0, FOCUS PELMO 3.3.2 und 4.4.3 am Beispiel der Simulation mit unterschiedlichen Wirkstoffen.

Diplom, Universität Koblenz-Landau

Vogt, Michael:

Einfluss verschiedener Kohlenhydrat-Bindedomänen und Linker Sequenzen auf die Aktivität von rekombinanten Cellulasen.

Master, RWTH Aachen

Wend, Sabrina:

Einfluss verschiedener Signalpeptide auf die Sekretionseffizienz von EglII aus *Trichoderma reesei* in *Saccharomyces cerevisiae*.

Master, RWTH Aachen

Zhuojun, Wu:

Designing viral nanoparticles as tools for targeted drug-delivery.

Master, The Scripps Research Institute, La Jolla, San Diego (CA) together with RWTH Aachen

BACHELOR-ARBEITEN / BACHELOR THESES

Antonov, Elena:

Heterologe Expression von Cellulase-Fluoreszenz-Proteinfusionen in *Kluyveromyces lactis*.

RWTH Aachen

Bodewein, Lambert:

The Influence of Different Exposure Scenarios on the Sensitivity of the Zebrafish Embryo Test (ZFET) in Pesticide Testing.

RWTH Aachen

Coeuru, Melanie:

Herstellung und *in vitro*-Charakterisierung CD64-spezifischer Immunkinasen.

RWTH Aachen

Dammers, Christine:

Bakterielle Expression von Nicht-Strukturproteinen des Hepatitis C-Virus zum immunologischen Nachweis von anti-HCV Antikörpern im Blut.

RWTH Aachen

Göttlinger, Thomas:

Charakterisierung der bakteriellen Multi-Untereinheiten des Enzyms GDH und die Auswertung des *in vivo* Effektes auf die Biomasseproduktion in *Nicotiana tabacum*.

Fachhochschule Aachen, Abteilung Jülich

Haase, Claudia:

Cloning and Expression of *Pseudomonas syringae* Type III Effectors in *Nicotiana tabacum*.

RWTH Aachen

Kalz, Jana:

Etablierung effizienter Selektions-, Isolierungs- und Kultivierungsmethoden zur Steigerung der Proteinproduktion in monoklonalen Säugetierzelllinien.

Fachhochschule Aachen, Abteilung Jülich

Koch, Jonas:

Produktion tumorspezifischer humaner Antikörper in CHO-Zellen und Charakterisierung der Antikörperepitope.

Fachhochschule Aachen, Abteilung Jülich

Ricken, Benjamin:

Veränderung eines IgM-Antikörpers in einen IgG-Antikörper und vergleichende Bindungsstudien beider Varianten.

Fachhochschule Aachen, Abteilung Jülich

Röder, Juliane:

Expression des Endoglucanase-Gens sso1354 aus *Sulfolobus solfataricus* in *Nicotiana tabacum*.

RWTH Aachen

Schellenberg, Ludmilla:

Entwicklung eines immunologischen Nachweises für Wildhefen in der spontanen Weingärung.

RWTH Aachen

Zischewski, Julia:

Präsentation eines Tetramers der hypervariablen Region 1 des Hepatitis C Virus E2-Proteins auf rekombinanten Kartoffelvirus X Partikeln.

RWTH Aachen

VORTRÄGE /

PLATFORM PRESENTATIONS

A, B, C

Barth, S.:

Biological ligands for tumor targeting. Nano3T Meeting, Aachen, 18.2.2010

Barth, S.:

Novel recombinant immunodiagnostics and -therapeutics. German Research School, Jülich, 15.7.2010

Barth, S.:

Matters of targeting. AME-Symposium, Aachen, 16.7.2010

Barth, S.:

IG-BIOTECH: FKZ 0313912 HCV-Diagnostikchip. Biotechnica, Hannover, 5.10.2010

Barth, S.:

Recombinant human multi-domain fusion proteins. PEGS 2010, Hannover, 7.10.2010

Barth, S.:

Immuntherapie von obstruktiven Atemwegserkrankungen durch ein Antikörperkonstrukt. Fraunhofer-Symposium Netzwert, München, 7.12.2010

Böhm, L., Schlechtriem, C., Düring, R.-A.:

Eignung der Festphasenmikroextraktion (SPME) zur Bestimmung von Analytkonzentrationen in der Wasserphase in Biokonzentrationstests. 4. Gemeinsame Jahrestagung der GDCh-Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie und SETAC GLB, Dessau, 6.-9.9.2010

Bücking, M.:

Forschungsvorhaben Ebermast-Geruchsbestimmung (Spürnase) – Verbraucherwünsche ins Visier nehmen. 9. Internationale Schweinetagung, Reinfeld, 27.-29.1.2010

Bücking, M.:

Innovation in Food – eine kritische Betrachtung. Food-Processing Initiative, Mitgliederversammlung, Oelde, 15.4.2010

Bücking, M.:

Food Chain Management – A link to Health and Quality. Life Sciences at Fraunhofer – Strengthening the Link between Health and Food Sciences, Brussels, Belgium, 29.4.2010

Bücking, M.:

Fraunhofer Allianz Food Chain Management – angewandte Forschung für Innovation und Qualität in der Lebensmittelkette. SMUL – Sachsen „Branchenstudie Ernährungswirtschaft in Sachsen“, Dresden, 27.9.2010

Bücking, M.:

Detektion am Schlachtband – wie weit ist die „elektronische Nase“? BMELV – Expertenworkshop – Verzicht auf Ferkelkastration, Berlin, 11.11.2010

Bücking, M.:

Innovation in der Lebensmittelanalytik. BVL Symposium „Globalisierte Warenströme – sichere Lebensmittel“, Berlin, 25. - 26.11.2010

Bücking, M., Carvahlo, M.:

Workshop on Innovation and Opportunities for Cooperatives Projects Brazil – Germany. Rio de Janeiro, Brasil, 19. - 20.8.2010

Bücking, M., Hengse, A.:

Sicherstellung der Lebensmittelqualität – Sichtweisen und Möglichkeiten. BME-Forum Rohstoffeinkauf in der Lebensmittelbranche, Frankfurt am Main, 23.3.2010

Bücking, M., Seidel, B., Wang, Y., Alocilja, E.:

Perceptions of Food-related Nanotechnologies: European and US Views. 239th ACS National Meeting & Exposition, San Francisco, USA, 21. - 25.3.2010

D, E

Davies, J., Arts, G., Dobbs, M., Ebke, P., Hanson, M., Hommen, U., Knauer, K., Loutseti, S., Maltby, L., Mohr, S., Poovey, A., Poulsen, V.:

Introducing AMEG: A global advisory group for Aquatic Macrophyte Ecotoxicology. The Robson Meeting – Annual aquatic weed ecology and control conferences, St Ives, Cambridgeshire, UK, 10.2.2010

Derz, K., Bernhardt, C., Kördel, W.:

Erfassung der Bioverfügbarkeit von Schadstoffen zur Abschätzung abbaubarer Anteile in Böden und Sedimenten. 4. Gemeinsame Jahrestagung der GDCh-Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie und SETAC GLB, Dessau, 6. - 9.9.2010

Derz, K., Hund-Rinke, K., Bernhardt, C., Kördel, W.:

Konzept Verfügbarkeit/Bioverfügbarkeit für die Schutz-ziele Grundwasser, Produktions- und Lebensraumfunktion. Workshop für Praxisvertreter „Berücksichtigung der Bioverfügbarkeit bei der Untersuchung und Bewertung von Böden und Altlasten“, Berlin, 18.10.2010

F

Fenske, M., Delov, V., Muth-Köhne, E., Schiller, V., Wichmann, A., Kriehuber, R., Pospisil, H., Schäfers, C.:

From acute to chronic ecotoxicity: Fish embryo test (FET) based alternative approaches. The zebrafish embryo model in toxicology and teratology – An International Workshop, Karlsruhe, 2. - 3.9.2010

Fenske, M., Schiller, V., Wichmann, A., Muth-Köhne, E., Reuter, M., Söker, T., Schäfers, C.: **The fish embryo as a surrogate test organism in environmental and health risk assessment – A preliminary evaluation.** SETAC Europe, 20th Annual Meeting, Sevilla, Spain, 23. - 27.5.2010

Fischer, R.: **Applied R&D in Life Sciences with a Focus on Plant Biotechnology.** Ministry of Agriculture, Kuala Lumpur, Malaysia, 21.1.2010

Fischer, R.: **Recent Developments in Modern Plant Biotechnology.** BMBF Technology Forum, Sao Paulo, Brasil, 03-2010

Fischer, R.: **Recombinant Pharmaceuticals from Plants for Human Health.** Overcoming Regulatory Hurdles. European Technology Platform Conference, European Parliament, Brussels, 5.6.2010

Fischer, R.: **Innovation Driven R&D: Experiences and Solutions from Fraunhofer Institutes in Applied Life Sciences.** KRIBB Research Conference, Daejeon, South Korea, 17.6.2010

Fischer, R.: **Development and manufacturing of innovative medicines.** Osong Pharma Development Cluster Conference, Osong, South Korea, 06-2010

Fischer, R.: **Innovation Driven R&D within Fraunhofer Institutes in Applied Life Sciences.** Gießen, 09-2010

Fischer, R.: **Modern Expression Systems.** 3rd International Protein Conference, Berlin, 10-2010

Fischer, R.: **Developments in Pharmaceutical and Agricultural Sciences.** BMBF Innovation Forum, Aachen, 11-2010

G

Giddings, J., Loutseti, S., Arts, G., Cedergreen, N., Cristl, H., Davies, J., Dobbs, M., Hanson, M., Hommen, U., Honegger, J., Meregalli, G., Manson, P., Weyman, G.:

Analysis of Herbicide Toxicity to Aquatic Macrophytes Based on Species Sensitivity Distributions. SETAC North America 31th Annual Meeting, Portland, USA, 7. - 11.11.2010

H, I

Hellwig, S.: **Process development of biopharmaceuticals for first-in-man clinical studies – pitfalls and timelines.** PerMediCon Congress, Köln, 15. - 16.6.2010

Hellwig, S.: **Project management from a customer's point of view.** Applikon Distributor Meeting, Delft, The Netherlands, 23.3.2010

Hennecke, D.: **Standardisierte Labormethoden zur Abbaubarkeit von Chemikalien – methodische und experimentelle Randbedingungen.** Workshop „Persistenz von Chemikalien in komplexen und naturnahen Prüfsystemen“, Umweltbundesamt, Dessau, 4.5.2010

Hennecke, D.: **NER bei der Testung der Abbaubarkeit von Antibiotika-Wirkstoffen in Böden.** Workshop Nicht-Extrahierbare Rückstände – NER, Umweltbundesamt, Dessau, 22.6.2010

Hennecke, D.:

Fest/Flüssig-Trennschritt bei organischen Schadstoffen.

Anwendertreffen „Elutionsverfahren im Boden- und Abfallbereich – DIN 19528, DIN 19529, E DIN 19527 – Praxiserfahrungen mit den neuen Verfahren für zukünftige gesetzliche Regelungen“, Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung, Berlin, 9.11.2010

Hennecke, D., Becker, L., Düring, R.-A.:

Verhalten von Dioxinen, dioxinähnlichen PCB und PCB in der Umwelt. Vorstellung der Ergebnisse einer Literaturstudie, Umweltbundesamt, Dessau, 19.5.2010

Hennecke, D., Feibicke, M., Gärtner, C., Herrchen, M., Junker, T., Knacker, T., Mailahn, W., Meinecke, S., Schmidt, R.:

Significance of standard test data for the assessment of the fate of chemicals in complex and semi-realistic simulation systems. TransCon 2010 International Conference on the Topic of „Environmental transformation of organic compounds: Towards a joint perspective on the importance of transformation products as environmental contaminants“, Monte Verità, Ascona, Switzerland, 12.9.2010

Hommen, U.:

The GeoRisk Project – Probabilistic geo-data based risk assessment for plant protection products. RWTH Aachen, 12.1.2010

Hommen, U.:

Probabilistische Risikoabschätzung. RWTH Aachen, 28.6.2010

Hommen, U.:

Ableitung von Umweltqualitätskriterien für Wasser. Workshop „Vergleich der Bewertungsmethoden bei der Ableitung von Umweltqualitätskriterien“, Umweltbundesamt, Dessau, 9.9.2010

Hommen, U., Gergs, A., Preuss, T.:

Trait based population models to estimate tolerable effect levels in a geodata based probabilistic risk assessment for pesticides. Special symposium on advancing population level ecological risk assessment: An international perspective. SETAC North America 31th Annual Meeting, Portland, USA, 7.-11.11.2010

Hommen, U., Kubiak, R., Bach, M., Classen, S., Guerniche, D., Gergs, A., Golla, B., Klein, M., Krumpe, J., Matetzki, S., Müller, A., Osterwald, A., Preuss, T.G., Ratte, H.T., Roß-Nickoll, M., Schäfers, C., Strauss, T., Toschki, A., Trapp, M., Wogram, J.:

GeoRisk: Further advancements in the development of a new spatial approach for the assessment and management of environmental risks of plant protection products in Germany. SETAC Europe 20th Annual Meeting, Sevilla, Spain, 24.-27.5.2010

Hommen, U., Kubiak, R., Bach, M., Golla, B., Klein, M., Matetzki, S., Müller, A.:

GeoRisk: Ein georeferenzierter probabilistischer Ansatz zur Risikobewertung von Drifteinträgen in Oberflächengewässern. Deutsche Pflanzenschutztagung, Berlin, 7.9.2010

Hund-Rinke, K.:

Regenwurmtests in der Ökotoxikologie. Boden- und Standortqualität – Bioindikation mit Regenwürmern. Osnabrück, 25.-26.2.2010

Hund-Rinke, K., Kördel, W.:

Fate and effect of nanoparticles in the environment. Joint CASG Nano and ENPRA Workshop on Early Harvest of Research, Results on Nanosafety, Ispra, Italy, 14.-15.4.2010

Hund-Rinke, K., Schlich, K.:

TiO₂-particle and photocatalytic toxicity in the growth test with green algae. SETAC Europe 20th Annual meeting, Sevilla, Spain, 23.-27.5.2010

J

Jennewein, S.:

Isolation of biocatalysts from difficult to culture microorganisms using quorum sensing quenching. 5th

International Congress on Biocatalysis (biocat2010), Hamburg, 29.8. - 2.9.2010;

28. DECHEMA-Jahrestagung der Biotechnologen und ProcessNet-Jahrestagung 2010, Aachen, 21. - 23.9.2010

Jennewein, S.:

Metabolic Engineering of Taxol Biosynthesis in Heterologous Hosts. International PSE Symposium on Terpenes, Application, Activity and Analysis. Istanbul, Turkey, 26. - 29.10.2010

K

Klawonn, T., Rüdell, H.:

Analysis of nanoparticles and potentially released metal ions in water. 5th Late Summer Workshop "Nanoparticles and Nanomaterials in Aquatic Systems", Schloss Maurach, Lake Constance, Germany, 28.9. - 1.10.2010

Klein, M.:

Auswertung von experimentellen Abbaustudien entsprechend FOCUS-Degradation Kinetics unter Verwendung von ModelMaker. Umweltbundesamt, Desslau, 20.1.2010 und 3.3.2010

Klein, M.:

Adäquate Auswertung von Testsystemen zur Abbaubarkeit von Chemikalien. Workshop „Persistenz von Chemikalien in komplexen und naturnahen Prüfsystemen“, Umweltbundesamt, Dessau, 4. - 5.5.2010

Klein, M:

Entwicklung von EFSA-Szenarien zur Berechnung der Exposition von Bodenorganismen durch Pflanzenschutzmittel. Umweltbundesamt, Dessau, 26.10.2010

Klein, M:

Durchführung von Simulationen mit FOCUS-PELMO

4.4.3. Workshop „Auswirkungen der neuen FOCUS Grundwasserszenarien auf die Pflanzenschutzmittelzulassung“, Syngenta, Maintal, 14. - 16.12.2010

Kördel, W.:

Bildung gebundener Rückstände und Langzeitverhalten von NER am Beispiel von Trinitrotoluol. Workshop „Nicht Extrahierbare Rückstände – NER“, UBA, Dessau, 22. - 23.6.2010

Kördel, W.:

Ergebnisse eines Ringversuchs zu E DIN 19527 mit PAK. Workshop/Anwendertreffen Elutionsverfahren im Boden- und Abfallbereich – DIN 19528, DIN 19529, E DIN 19527, Berlin, 8. - 10.11.2010

Kördel, W., Terytze, K.:

Einbeziehung der Bioverfügbarkeit in Schadstoffbewertung und Flächenmanagement. 4. Gemeinsame Jahrestagung der GDCh-Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie und der Society of Environmental Toxicology and Chemistry Europe (German-Language Branch) e.V. (SETAC GLB), Umweltbundesamt, Dessau, 6. - 9.9.2010

L

Lobedann, M., Drossard, J.:

Antibody purification from transgenic tobacco. Downstream Processing Forum, Göttingen, 7.9.2010

M

Mohr, S., Arts, G., Davies, J., Dobbs, M., Ebke, P., Hanson, M., Hommen, U., Knauer, K., Loutseti, S., Maltby, M., Poovey, A., Poulsen, V.:

AMEG: The New SETAC Advisory Group in Aquatic Macrophyte Ecotoxicology. The First International Conference on Environmental Pollution, Restoration and Management (SETAC Asia/Pacific Joint Conference), Ho Chi Minh City, Vietnam, 5.3.2010

Muth, J., Prüfer, D.:

TILLING – an alternative to modify properties of potato accessions without transgenesis. PapaNat 2010: Native Potato Species – a treasure for exploitation, Quito, Ecuador, 16. -20.3.2010

N, O

Nendza, M., Müller, M., Wenzel, A.:

Identification of potential SVHC candidates under REACH based on hazard inventories, literature, environmental monitoring and (non)European regulations. SETAC Europe, 20th Annual Meeting, Sevilla, Spain, 23.-27.5.2010

Nölke, G.:

Antibody-fusion-based protection of plants and plant-derived products against aflatoxins and aflatoxin-producing fungi. BMBF-Nachwuchsförderung, Berlin, 27. -29.1.2010

P, Q

Peschen, D.:

AgroProtect GmbH: Weiterentwicklung einer Antikörpervermittelten Resistenzplattform. BMBF-Nachwuchsförderung, Berlin, 26.1.2010

Peschen, D.:

The Future of AgroScience: AgroProtect GmbH. Eurecan European Venture Contest Semifinal, Reims, France, 3.3.2010

Peschen, D.:

Europe Unlimited goes AgroProtect. FTF-Europe (EVS), Düsseldorf, 6.12.2010

Preuss, T.G., Gergs, A., Claßen, S., Strauß, T., Ratte, H.T., Hommen, U.:

GeoRISK: Ökologische Kriterien als Basis für die georeferenzierte Risikoabschätzung von Pflanzenschutzmitteln in Oberflächengewässern. Deutsche Pflanzenschutztagung, Berlin, 7.9.2010

Prüfer, D.:

The future of Natural Rubber. International Symposium on Biopolymers, Stuttgart, 3. -7.10.2010

Prüfer, D.:

The Future of Natural Rubber – Alternative sources for natural latex and rubber. 2nd CLIB International Conference: Kautschuk-Optionen für die Biotechnologie, Düsseldorf, 24.11.2010

R

Rüdel, H.:

Limnetic Aspects of European Environmental Specimen Banks – Samples and Sampling Sites. European Environmental Specimen Bank Workshop, Berlin, 21. -22.6.2010

Rüdel, H.:

The German Environmental Specimen Bank Programme as a Tool for the Retrospective Monitoring of Emerging Chemicals. Meeting of representatives of various national Environmental Specimen Banks, Schmalleberg, 17. -18.11.2010

Rüdel, H., Böhmer, W., Wagner, G., Ricking, M., Schröter-Kermani, C.:
Triclosan und Methyltriclosan in Fisch- und Sedimentproben der Umweltprobenbank. Arbeitskreis Umweltmonitoring zum Schwerpunkt Biozide, Dessau, 7.12.2010

Rüdel, H., Koschorreck, J.:
Belastung von Kormoraniern und anderen Biota mit polyfluorierten Verbindungen. NABU, Elbmarschenhaus Haseldorf, 25.3.2010

Rüdel, H., Müller, J., Jürling, H., Bartel-Steinbach, M., Koschorreck, J., Schröter-Kermani, C.:
Retrospektives Monitoring von PFC in marinen Proben der Umweltprobenbank und Vergleich mit der Belastungssituation limnischer Ökosysteme. 4. Gemeinsame Jahrestagung der GDCh-Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie und SETAC GLB, Dessau, 6.-9.9.2010

Rüdel, H., Müller, J., Jürling, H., Bartel-Steinbach, M., Koschorreck, J., Schröter-Kermani, C.:
Survey of patterns, levels and trends of perfluorinated compounds in aquatic organisms and bird eggs from representative German ecosystems. International Conference for Environmental Specimen Banks, Berlin, 15.-16.11.2010

S

Schäfers, C.:
Familienfreundlichkeit – unternehmerische Umsetzung am Fraunhofer IME Schmallebenberg. 1. Schmallebenberger Wirtschaftsgespräch, Schmallebenberg, 2.12.2010

Schäfers, C., Frische, T., Strelke, M.:
Intrinsic endocrine cut-off criteria for pesticide registration: A rationale for differentiation in decision making. SETAC Europe 20th Annual Meeting, Sevilla, Spain, 23.-27.5.2010

Schäfers, C., Simon, M.:
Aquatic toxicity and biodegradation. In House Training Course, ECHA, Helsinki, Finland, 8.-9.7.2010

Schiermeyer, A., Raven, N., Schillberg, S.:
Molekulares Farming – Produktion wertvoller rekombinanter Proteine in Pflanzen. 4. BMBF-Projektforum Biotechnologie, Hannover, 7.10.2010

Schillberg, S.:
SEPSAPE: Safe and Efficient Plant Systems for Antimicrobial Peptide production. GABI Statusseminar, Potsdam, 9.-11.3.2010

Schillberg, S.:
Antibody-based resistance to plant pathogens. 4th International Workshop Rauschholzhausen, Rauschholzhausen, 30.9.-2.10.2010

Schiller, V., Wichmann, A., Schäfers, C., Fenske, M.:
What fish embryos teach us about endocrine disruption – A transcriptional approach to unravel endocrine modes of action. SETAC Europe 20th Annual Meeting, Sevilla, Spain, 23.-27.5.2010

Schiller, V., Kriehuber, R., Zhang, X., Hecker, M., Wichmann, A., Schäfers, C., Fenske, M.:
Zebrafish and medaka embryos as animal alternatives for endocrine disruptor testing – Underpinning the value of molecular endpoints. SETAC North America 31st Annual Meeting, Portland, Oregon, USA, 7.-11.10.2010

Schiller, V., Wichmann, A., Kriehuber, R., Schäfers, C., Fenske, M.:
Fish embryos in endocrine disruptor testing – A transcriptional approach to identify endocrine modes of action. 4. Gemeinsame Jahrestagung der GDCh-Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie und der SETAC GLB, Dessau, 6.-9.9.2010

Schlechtriem, C., Rauert, C., Schäfers, C.:

Bioakkumulations- und Metabolismusstudien an Fischen: Konzepte und Herausforderungen. 4. Gemeinsame Jahrestagung der GDCh-Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie und der SETAC GLB, Dessau, 6.-9.9.2010

Schlich, K., Hund-Rinke, K.:

Wirkung von drei TiO₂-Produkten im Regenwurm-Reproduktionstest. Umwelt 2010 „Von der Erkenntnis zur Entscheidung“; 4. Gemeinsame Jahrestagung der GDCh-Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie und der SETAC GLB, Dessau, 6.-9.9.2010

Simon, M.:

Ökotoxikologische Charakterisierung von Abfällen durch biologische Untersuchungsmethoden. Seminar „Wann sind mineralische Abfälle gefährlich?“, Bahl Abfallmanagement, Beratung & Bildung, Recklinghausen, 28.10.2010

Wichmann, A., Schiller, V., Kriehuber, R., Schäfers, C., Hollert, H., Fenske, M.:

Defining new mode of action dependent toxicity endpoints – An approach to refine the 48h zebrafish embryo test. SETAC North America 31st Annual Meeting, Portland, Oregon, USA, 7.-11.10.2010

T, U, V

Teigeler, M., Fenske, M., Segner, H., Schäfers, C.:

Tiered testing on endocrine disruption in fish – a view from practice. SETAC Europe 20th Annual Meeting, Sevilla, Spain, 23.-27.5.2010

W, X, Y, Z

Wasmus, G.:

Gefahrgutrecht für Abfallbeauftragte. Fraunhofer-Fachtagung „Aktuelles Abfallrecht und Umsetzung in die Praxis“, München, 28.10.2010

Wichmann, A., Schäfers, C., Hollert, H., Fenske, M.:

Mode of action dependent toxicity – Using the fish embryo test (FET) in pesticide testing. SETAC Europe 20th Annual Meeting, Sevilla, Spain, 23.-27.5.2010

POSTER /
POSTERS

A, B, C

Bodewein, L., Wichmann, A., Hollert, H., Fenske, M.:

The influence of different exposure scenarios on the sensitivity of the Zebrafish-Embryo-Test (ZFET) for pesticide testing. 4. Gemeinsame Jahrestagung der GDCh-Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie und SETAC GLB, Dessau, 6. - 9.9.2010

D

Delov, V., Muth-Köhne, E., Schiller, V., Wichmann, A., Schäfers, C., Fenske, M.:

Geht uns im FET ein Licht auf? Leuchtende Fischembryos spüren vasotoxische Schadstoffwirkung auf. 4. Gemeinsame Jahrestagung der GDCh-Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie und SETAC GLB, Dessau, 6. - 9.9.2010

Derz, K., Bernhardt, C., Kördel, W., Hund-Rinke, K.:

Chemical Extraction Techniques as a Tool to Assess the Bioavailability of Organic Contaminants in Soils. SETAC Europe 20th Annual Meeting, Sevilla, Spain, 23. - 27.5.2010

E, F

Engels, B., Jennewein, S.:

Solid State Fermentation of Isoprenoids using recombinant *Aspergillus nidulans*. International PSE Symposium on Terpens, Application, Activity and Analysis. Istanbul, Turkey, 26. - 29.10.2010;

Metabolic Engineering VIII: Metabolic Engineering for Green Growth. Jeju Island, Korea, 13. - 17.6.2010;

28. DECHEMA-Jahrestagung der Biotechnologen und ProcessNet-Jahrestagung 2010, Aachen, 21. - 23.9.2010

Elbers, S., Schapke, J., Trapp, M., Hommen, U., Preuss, T.G., Ratte, H.T., Classen, S.:

Effects of pesticides on freshwater communities – An example from an intense hops agricultural region in Germany. SETAC Europe 20th Annual Meeting, Sevilla, Spain, 23. - 27.5.2010

G

Gerardo, N., Altincicek, B., Anselme, C., Atamian, H., Barribeau, S., de Vos, M., Evans, J., Gabaldón, T., Ghanim, M., Heddi, A., Kaloshian, I., Latorre, A., Monegat, C., Moya, A., Nakabachi, A., Parker, B., Pérez-Brocal, V., Pignatelli, M., Rahbé, Y., Ramsey, J., Tamames, J., Tamarit, D., Tamborindeguy, C., Vilcinskis, A.:

Immunity and other defenses in pea aphids, *Acyrtosiphon pisum*. Genome Biology 11 (2010) No. 2. R21.

Gergs, A., Classen, S., Preuss, T.P., Hommen, U.:

Using a trait based approach to define surrogate species for spatial explicit aquatic risk assessment of pesticides. SETAC Europe 20th Annual Meeting, Sevilla, Spain, 23. - 27.5.2010

Giddings, J., Loutseti, S., Arts, G., Barber, I., Cedergreen, N., Christl, H., Davies, J., Dobbs, M., Hanson, M., Hommen, U., Honegger, J., Sogaard, R., Weyman, G.:

Analysis of Pesticide Toxicity to Aquatic Macrophytes Based on Species Sensitivity Distribution. SETAC Europe 20th Annual Meeting, Sevilla, Spain, 23. - 27.5.2010

H, I, J

Hedman, J.E., Appelberg, M., Bergek, S., Bignert, A., Förlin, L., Gercken, J., Quack, M., Rüdell, H., Strand, J., Tuvikene, A.:

Eelpout in marine environmental monitoring. International Conference for Environmental Specimen Banks, Berlin, 15. - 16.11.2010

Hennecke, D., Derz, K.:

An advanced system for studies on crop metabolism.

12th IUPAC International Congress of Pesticide Chemistry, Melbourne, Australia, 2. - 10.6.2010

Hennecke, D., Herrchen, M., Gärtner, C., Knacker, T., Junker, T., Neumann, M., Jöhnke, U.:

Fate of chemicals in water/sediment systems at different levels of complexity.

12th IUPAC International Congress of Pesticide Chemistry, Melbourne, Australia, 2. - 10.6.2010

Holbech, H., Brande-Lavridsen, N., Kinnberg, K.L., Bjerregaard, P., Petersen, G.I., Norrgren, L., Örn, S., Braunbeck, T., Baumann, L., Schäfers, C., Teigeler, M., Dorgerloh, M., Bomke, C., Ruehl-Fehlert, C., Green, J.W., Springer, T.A., Katsiadaki, I., Barber, I., Sumpter, J., Chisumi, E., Tatarazako, N., Nakagawa, R., Gourmelon, A.:

The Fish Sexual Development Test: An OECD test guideline proposal with possible relevance for environmental risk assessment.

Results from the validation programme. SETAC Europe 20th Annual Meeting, Sevilla, Spain, 23. - 27.5.2010

Hommen, U., Classen, S., Gergs, A., Preuss, T.P.:

How to assess spatial aggregation of indicated risks due to pesticide entries in water sheds.

SETAC Europe 20th Annual Meeting, Sevilla, Spain, 23. - 27.5.2010

Hommen, U., Knopf, B., Rüdell, H., Schäfers, C., Schlekat, C., Rogevich, E.C.:

Determination of the effects of chronic nickel exposure on a representative freshwater community in a microcosm experiment.

SETAC North America 31th Annual Meeting, Portland, USA, 7. - 11.11.2010

Horn, R., Zimmermann, D., Chudobova, I., Hänsel, U., von Koskull-Döring, P., Schillberg, S.:

Bioregulators – Identification of molecular markers for the detection of bioregulators that enhance plant

productivity and quality. GABI Statusseminar, Potsdam, 9. - 11.3.2010

Houdelet, M., Göttlinger, T., Kebeish, R., Peterhaensel, C., Schillberg, S., Nölke, G.:

Increased biomass through expression of bacterial glcDH multi-subunit fusion proteins.

GABI Statusseminar, Potsdam, 9. - 11.3.2010

Hund-Rinke, K.:

Bioverfügbarkeit von Schadstoffen für Bodenorganismen – Eignung von Extraktionsverfahren zur Charakterisierung des bioverfügbaren Schadstoffanteils.

Umwelt 2010 „Von der Erkenntnis zur Entscheidung“; 4. Gemeinsame Jahrestagung der GDCh-Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie und der SETAC GLB, Dessau, 6. - 9.9.2010

K, L

Knauer, K., Leimgruber, A., Hommen, U., Knauert, S.:

Co-tolerance of phytoplankton communities to photosynthesis II inhibitors.

SETAC Europe 20th Annual Meeting, Sevilla, Spain, 23. - 27.5.2010

M, N

Mahmoud, O., Jennewein, S.:

Conversion of glycerol to 3-hydroxypropionic acid using recombinant *Lactobacillus reuteri*.

5th International Congress on Biocatalysis (biocat2010), Hamburg, 29.8. - 2.9.2010

Mandal, M.K., Fischer, R., Schillberg, S., Schiermeyer, A.:

Inhibition of endogenous proteases in *Nicotiana tabacum* cv Bright Yellow 2 (BY-2) suspension cells improves recombinant protein production.

XVIIth Congress of the Federation of European Societies of Plant Biology (FESPB), Valencia, Spain, 4. - 9.7.2010

Meinecke, S., Feibicke, M., Mailahn, W., Berghahn, R., Hennecke, D., Focks, A.:

Experimental and modeled degradation and distribution of Metilox in pond mesocosm. SETAC Europe 20th Annual Meeting, Sevilla, Spain, 23. - 27.5.2010

Muth-Köhne, E., Delov, V., Wichmann, A., Schiller, V., Fenske, M.:
An approach to use the zebrafish embryo as a neurotoxic model in ecotoxicology. The zebrafish embryo model in toxicology and teratology – An International Workshop, Karlsruhe, 2. - 3.9.2010

O

Otte, B., Mahmoud, O., Jennewein S.:

Genome shuffling of *Clostridium diolis* DSM 15410 for improved 1,3-propanediol production. Metabolic Engineering VIII: Metabolic Engineering for Green Growth, Jeju Island, Korea, 13. - 17.6.2010

P, Q

Peschen, D.:

AgroProtect – Inside better than BIO. BIO 2010, Chicago, 2. - 7.5.2010

Peuscher, A., Spiegel, H., Fischer, R., Schillberg, S.:

Polycistronic expression vectors for high-level IgG production in CHO cells. IBC's 21st Annual International Conference, Antibody Engineering, San Diego, California, USA, 6. - 9.12.2010

R

Rasche, R., Piotrkowski, N., Schillberg, S.:

SEPSAPE: Safe and Efficient Plant Systems for Antimicrobial Peptide production. GABI Statusseminar, Potsdam, 9. - 11.3.2010

Rüdel, H., Kösters, J., Klawonn, T., Knopf, B., Schröter-Kermani, C.:

Verification of the success of use restrictions for tributyltin by retrospective monitoring of archived biological samples from North Sea and Baltic Sea. SETAC Europe 20th Annual Meeting, Sevilla, Spain, 23. - 27.5.2010 and International Conference for Environmental Specimen Banks, Berlin, 15. - 16.11.2010

Rüdel, H., Kösters, J., Klawonn, T., Knopf, B., Schröter-Kermani, C.:

Überprüfung des Erfolgs des Verbots von Tributylzinnverbindungen durch ein retrospektives Monitoring von archivierten biologischen Proben aus Nord- und Ostsee. 4. Gemeinsame Jahrestagung der GDCh-Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie und SETAC GLB, Dessau, 6. - 9.9.2010

Rüdel, H., Müller, J., Jürling, H., Koschorreck, J., Schröter-Kermani, C.:

Retrospective monitoring of PFC in herring gull eggs and comparison to real time data for cormorant eggs. SETAC Europe 20th Annual Meeting, Sevilla, Spain, 23. - 27.5.2010

S

Schäfers, C., Preuss, T.G., Hommen, U.:

A pragmatic but protective approach to estimate effects of pesticide pulse exposure in aquatic ecosystems. SETAC Europe 20th Annual Meeting, Sevilla, Spain, 24. - 27.5.2010

Schlechtriem, C., Boehm, L., Jöhncke, U., Ehrlich, G., Drost, W., Schäfers, C., Düring, R.A.:

Suitability of solid-phase microextraction technology (SPME) for fish bioconcentration studies according to OECD TG 305. SETAC Europe 20th Annual Meeting, Sevilla, Spain, 24. - 27.5.2010

Schlechtriem, C., Rüdell, H.:

Can egg fatty acid profiles explain differences in contaminant levels of cormorant eggs? International Conference for Environmental Specimen Banks, Berlin, 15. - 16.11.2010

Schleker, S., Keitel, S., Köhncke, J., Jansen, C., Schillberg, S., Fischer, R., Peschen, D.:

Pathogen resistant transgenic plants. Innovationsforum Berlin, 11.11.2010

T - Z

Taghavian, O., Mandal, M.K., Fischer, R., Schillberg, S.:

IBDV sub-viral particles as a platform for nano-biomedical applications. Biomedica, Aachen, 17. - 18.3.2010

Teigeler, M., Fenske, M., Wenzel, A., Segner, H., Schäfers, C.:

Eine gestufte Teststrategie zur Detektion einer endokrinen Wirkung im Fisch – Erfahrungen aus der Praxis.

Umwelt 2010 „Von der Erkenntnis zur Entscheidung“ – 4. Gemeinsame Jahrestagung der GDCh-Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie und der SETAC GLB, Dessau, 6. - 9.9.2010

IMPRESSUM

EDITORIAL NOTES

Herausgeber / Published by

Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und
Angewandte Oekologie IME
Forckenbeckstr. 6
52074 Aachen

Alle Rechte vorbehalten.

Nachdruck nur mit Genehmigung des Fraunhofer IME.

Fraunhofer Institute for Molecular Biology and
Applied Ecology IME

All rights reserved.

Reproduction only with permission from Fraunhofer IME.

Redaktion / Editors

Prof. Dr. Rainer Fischer
Dr. Christoph Schäfers
Dr. Richard Twyman

Koordination und Gestaltung / Coordination

Brigitte Peine
Dr. Udo Hommen
Dr. Arno Pütz

Layout, Satz, Bildverarbeitung / DTP

Maren Luitjens

Layout cover

Holger Spiegel, Maren Luitjens

Druck / Production

Fraunhofer IRB Mediendienstleistungen, Stuttgart

Bildquellen / Photo acknowledgements

p. 27 links (left): Frank Peinemann
p. 30: Frank Peinemann
p. 33: Dr. Christoph Meyer
p. 61 rechts (right): MEV-Verlag
p. 63: panthermedia
p. 65: MEV-Verlag
p. 67 rechts (right): Frank Peinemann
p. 71: Frank Peinemann
p. 73: Dr. Klaus Fritze
p. 75: Dr. Matthias Trapp, RLP AgroScience, Neustadt
p. 77: Fraunhofer IPM, Freiburg
p. 79: links (left): panthermedia; rechts (right):
Frank Peinemann
p. 92: Bundespresseamt
p. 94: Peter Leßmann, WWU Münster
p. 96: panthermedia
p. 100: MEV-Verlag
p. 101: links (left): Fraunhofer IZI; rechts (right):
Fraunhofer IVV
p. 102: Lichteinfluss©Fraunhofer IVV
p. 105: W. Buetow, pixelio

Weiteres Bildmaterial / further photographs

Fraunhofer IME, Fraunhofer CMB, Fraunhofer-Gesellschaft,
RWTH Aachen

Titelfotos / Photos coverage

Tabakpflanzen /
Tobacco plants
Frisch geschlüpfte Larve des Zebrafährblings /
Larva of the zebrafish
Proteinstrukturen /
Protein structures

Fraunhofer IME

Bereich Molekularbiologie

Forckenbeckstr. 6
52074 Aachen, Germany
Tel: +49 241 6085 - 0
Fax: +49 241 6085 - 10000

Fraunhofer IME

Bereich Angewandte Oekologie

Auf dem Aberg 1
57392 Schmallenberg, Germany
Tel: +49 2972 302 - 0
Fax: +49 2972 302 - 319

Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology CMB

9 Innovation Way, Suite 200
Newark, DE 19711, USA
Tel: +1 302 369 3766

Fraunhofer IME

Projektgruppe „Bio-Ressourcen“

Winchesterstraße 2
35394 Gießen, Germany
Tel: +49 641 9939 - 0
Fax: +49 641 4808 - 581

Fraunhofer IME

Abteilung Funktionelle und Angewandte Genomik

Hindenburgplatz 55
48143 Münster, Germany
Tel: +49 251 8322 - 302
Fax: +49 251 8328 - 371

Fraunhofer Center for Systems Biotechnology CSB

Av. Vitacura 2670, 15th Floor, Office 1515
Las Condes
7550098 Santiago, Chile