

Jahresbericht 2021

---

# Fraunhofer ITEM – Wegbereiter für nachhaltige Gesundheit



Lebende Lungenschnitte aus humanem Lungenmaterial, sogenannte »Precision-Cut Lung Slices« (kurz PCLS), setzen wir am Fraunhofer ITEM zur Erforschung von Erkrankungen des Respirationstrakts ein. Auch die Wirksamkeit von Medikamentenkandidaten kann mithilfe von PCLS geprüft werden. Vor allem translationale Fragestellungen lassen sich anhand dieses Ex-vivo-Modells beantworten: Hat das Target eine Bedeutung im Krankheitsmodell? Zeigt der Arzneistoff eine krankheitsrelevante Wirkung im humanen Gewebe?

In PCLS sind nahezu alle normalerweise in der Lunge vorkommenden Zellen vorhanden: Epithelzellen, Endothelzellen, glatte Muskelzellen, Fibroblasten, Immunzellen und Nervenfasern. Die Zellen sind biologisch aktiv, sie kommunizieren miteinander und reagieren auf zellspezifische Stimuli. PCLS leben mehrere Tage in Kultur. Humane PCLS sind ganz im Sinne des 3R-Konzepts: Tierversuche werden vermieden (Replacement), reduziert (Reduction) und die Belastung für Tiere wird verringert (Refinement).

**Jahresbericht 2021**

---

Fraunhofer ITEM – Wegbereiter für  
nachhaltige Gesundheit

# Worte an unsere Leserinnen und Leser

---

Mit diesem Jahresbericht blicken wir auf ein erfolgreiches Jahr zurück, das von vielen Veränderungen, neuen Ideen sowie Forschergeist geprägt war. Gleichzeitig war es auch ein aufreibendes und anstrengendes Jahr, das erneut unter dem Einfluss einer durch das Pandemiegeschehen veränderten Arbeitsweise und einer Schwerpunktsetzung auf die Coronavirus-Forschung stand.



*Geschäftsführender Institutsleiter Prof. Dr. Norbert Krug*



*Institutsleiter Prof. Dr. Dr. Thomas Thum*

Seit dem 1. Januar 2021 leiten wir – Norbert Krug und Thomas Thum – gemeinsam das Fraunhofer ITEM. Mit dem Eintritt von Prof. Thomas Thum in die Institutsleitung und dem Aufbau eines neuen Bereichs »Kardiovaskuläre Forschung« gewinnt das Fraunhofer ITEM Expertise in der kardiovaskulären sowie RNA-Forschung. Gemeinsam stellen wir die Weichen für unsere Forschungsarbeit neu und stärken unsere Transferkompetenz. Die Etablierung dieser Doppelspitze in der Institutsleitung ist ein Zugewinn in vielerlei Hinsicht.

Lag der Fokus des Fraunhofer ITEM bisher auf der Lunge und den Atemwegen, wird er nun erweitert um das Herz-Kreislauf-System. Institutsweit vielversprechende Anknüpfungspunkte bietet außerdem Thums wissenschaftliche Kernkompetenz, die RNA-Forschung bzw. seine Erfolge, die er mit der Nutzung von nicht-kodierenden RNA-Molekülen als therapeutisches Ziel für Patienten mit Herzschwäche verzeichnet – darüber lesen Sie mehr in einem Interview mit ihm auf den Folgeseiten. Diese Erweiterung ist für das Institut eine Herausforderung und eine großartige Chance zugleich. Bereits im vergangenen Jahr konnten unsere Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler Synergien nutzen: Die bereits gut etablierte Methode der Präzisionsgewebeschnitte – Precision-Cut Tissue Slices, kurz PCTS – für die Organe Lunge und Atemwege sowie Leber wird nun auch auf das Herz angewendet.

Der Transfer von der Grundlagenforschung in die Anwendung ist der entscheidende Erfolgsparameter für die Innovationskraft von Fraunhofer in der Gesundheitsforschung, der letztlich den Mehrwert unserer Forschungsarbeit für den Menschen beschreibt. Dass sich diese Transferkompetenz in der Arbeit

des Fraunhofer ITEM und seiner Partner auf einzigartige Weise manifestiert, bekräftigte auch Niedersachsens Wissenschaftsminister Björn Thümler anlässlich unseres 40-jährigen Institutsjubiläums, das wir 2021 feierten. In einem Podiumsgespräch im Juli 2021, das live gestreamt wurde, diskutierten wir mit ihm und weiteren Wegbegleiterinnen und -begleitern über die Gesundheitsforschung in Niedersachsen und die zukünftige Relevanz der Herz- und Lungenforschung am Wissenschaftsstandort Hannover.

An dieser Stelle bedanken wir uns ganz herzlich bei unseren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern an allen drei Standorten – in Hannover, Braunschweig und Regensburg – für ihr außerordentliches Engagement in einem weiteren Jahr unter erschwerten Bedingungen. Auch bei unseren Partnerinnen und Partnern aus Wirtschaft, Wissenschaft und Politik bedanken wir uns für ihr Vertrauen. Wir blicken sehr optimistisch in die Zukunft und freuen uns auf die gemeinsame Weiterentwicklung des Fraunhofer ITEM.

Prof. Dr. Norbert Krug

Prof. Dr. Dr. Thomas Thum

# Inhalt

---

<b>Profil</b> .....	<b>6</b>
Unser Leitbild. ....	8
Wegbereiter für nachhaltige Gesundheit .....	10
Start mit neuer Perspektive – Institutsleiter im Interview. ....	12
Herz ergänzt Lunge – 40 Jahre Fraunhofer ITEM in Hannover. ....	14
Arzneimittelentwicklung .....	16
Chemikaliensicherheit .....	17
Translationale Medizintechnik .....	18
Personalisierte Tumorthherapie .....	19
Organisationsstruktur. ....	20
Personal und Betriebshaushalt .....	21
Kuratorium. ....	22
Die Fraunhofer-Gesellschaft .....	23
<b>FuE-Kompetenzen</b> .....	<b>24</b>
Herz- und Lungenforschung. ....	26
Toxikologie. ....	32
Infektionsforschung .....	40
Tumorforschung .....	48
Immunologie .....	52
Medizinprodukteentwicklung. ....	56
Angewandte Bioinformatik und künstliche Intelligenz .....	60
<b>Menschen in der Forschung.</b> .....	<b>64</b>
<b>Namen, Daten, Fakten</b> .....	<b>72</b>
Öffentlich geförderte Forschungsprojekte .....	75
Mitarbeit in Gremien .....	78
Ansprechpersonen. ....	84
<b>Impressum.</b> .....	<b>88</b>









# Profil

---

Die Gesundheit des Menschen  
im Fokus der Forschung



# Unser Leitbild

## Unsere Vision – wofür wir stehen

Wir leben in einer zunehmend dynamischen Welt. Technologische Zyklen werden immer kürzer, die Demografie sowie unsere Lebensgewohnheiten und Bedürfnisse verändern sich rasant. Diese Entwicklungen bringen Fragen und Herausforderungen mit sich – ganz besonders Herausforderungen, die die nachhaltige Gesundheit der Menschen betreffen. Wir wollen nicht »kurzfristig Symptome lindern« – wir wollen langfristig einen Beitrag für eine gesunde Zukunft leisten. Das bedeutet für uns nicht, nur kranken Menschen zu mehr Gesundheit zu verhelfen, sondern auch, die Menschen in ihrem Alltag oder Arbeitsumfeld vor gesundheitlichen Risiken zu schützen. Dafür entwickeln wir kreativ und anwendungsorientiert effektive Lösungen. Wir sind Wegbereiter für nachhaltige Gesundheit.

## Unsere Mission – was uns antreibt

- Wir forschen, um Gesundheit zu verbessern, vor Gefährdung zu schützen und Sicherheit zu erzeugen.
- Wir bewerten und entwickeln die Materialien, Medikamente und Medizintechnik von morgen.
- Wir überführen unsere Grundlagenforschung in industrielle Anwendung im regulatorischen Umfeld.

## Unsere Leitsätze – wie wir arbeiten

- Wir handeln verantwortungsvoll für die Organisation, die Mitarbeitenden, die Kolleg\*innen und uns selbst.
- Wir pflegen eine offene, respektvolle und ergebnisorientierte Kommunikation.
- Wir leben multidisziplinäre Teamarbeit.
- Wir fördern und entwickeln unsere Mitarbeitenden.
- Wir treffen Entscheidungen unter Einbindung der Kompetenz unserer Mitarbeitenden.
- Wir wertschätzen Leistung: von Einzelnen wie auch von Teams.
- Wir sind ein zuverlässiger Partner für unsere Kunden.
- Wir etablieren eine Lernkultur und gehen offen und konstruktiv mit Fehlern um.



# Fraunhofer ITEM

## Wegbereiter für nachhaltige Gesundheit



*Das Fraunhofer ITEM  
am Hauptsitz in  
Hannover.*

»Wegbereiter für nachhaltige Gesundheit« zu sein, ist die Vision des Fraunhofer ITEM. So steht die Gesundheit des Menschen im Mittelpunkt der Forschung – im Jahr 2021 bereits seit vier Jahrzehnten. Zahlreiche Ideen und Innovationen entstehen an der Schnittstelle zwischen Medizin, Naturwissenschaften, Informatik und Ingenieurwesen und in dieser Interdisziplinarität liegt die Stärke des Instituts. Mit dem Transfer von Erkenntnis und Wissen in Werte, Dienstleistungen und Produkte für die Gesellschaft und den Menschen folgen die Forschenden ihrer Vision.

Dabei konzentrieren sich die Arbeiten auf zwei Aspekte, einerseits auf den Schutz der Gesundheit vor potenziell schädlichen, insbesondere luftgetragenen Substanzen – seien es Gase, Aerosole, Partikel, Fasern oder Nanomaterialien – und andererseits auf die Forschung und Entwicklung von diagnostischen und therapeutischen Ansätzen auf der präklinischen und der klinischen Ebene. Für die klinische Forschung bietet das klinische Forschungszentrum CRC Hannover (Clinical Research Center Hannover) mit seiner hochmodernen Infrastruktur optimale Bedingungen. Bisher lag der Fokus des Instituts auf der Atemwegsforschung – in das fünfte Jahrzehnt seines

Bestehens ist das Fraunhofer ITEM mit einem neuen großen Forschungsfeld gestartet: der kardiovaskulären Forschung und der Entwicklung von RNA-basierten Diagnostika und Therapieansätzen. Das neue Forschungsfeld hat Prof. Thomas Thum mit seinem Eintritt in die Institutsleitung im Jahr 2021 eingebracht. Die Verknüpfung von kardiovaskulärer Forschung mit der Lungen- und Atemwegsforschung bietet enormes Potenzial für die Translationsforschung am Fraunhofer ITEM.

Am Hauptsitz des Fraunhofer ITEM in Hannover sowie an den Außenstellen in Braunschweig und Regensburg arbeiten die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in den Geschäftsbereichen Arzneimittelentwicklung, Chemikaliensicherheit und Translationale Medizintechnik. Die Forschungs- und Entwicklungskompetenzen – Herz- und Lungenforschung, Toxikologie, Infektionsforschung, Tumorforschung, Immunologie, Medizinprodukteentwicklung, Bioinformatik und KI sowie das sich im Aufbau befindliche Kompetenzfeld RNA-Forschung – sind ausgerichtet auf eine Translation für die Anwendung im Markt und bilden die Grundlage für die drei Geschäftsbereiche.

### Fraunhofer Cluster of Excellence Immune-Mediated Diseases CIMD

Im Fraunhofer CIMD bündeln in der Gesundheitsforschung tätige Fraunhofer-Institute ihre Kompetenzen, um mehr Erkenntnis in der Pathophysiologie von Immunerkrankungen zu gewinnen, neue Targets zu identifizieren und schließlich innovative Ideen in individualisierte Therapien für Immunerkrankungen zu überführen. Neben den Fraunhofer-Instituten ITMP und IZI ist das Fraunhofer ITEM eines der drei Kerninstitute des Clusters. Es engagiert sich federführend in der Kompetenzplattform »Alternativmethoden für Tierversuche« und in der Teilplattform »RNA-Therapeutika«, die zu dem übergeordneten Thema »Neue Arzneimittelklassen« gehört.

### Fraunhofer-Verbund Gesundheit

Die Gesundheitsforschung bei Fraunhofer richtet sich an den vier großen Themenfeldern aus: Drugs, Diagnostics, Devices und Data, also den 4D. Viele Innovationen entstehen an der Schnittstelle zwischen Medizin, Naturwissenschaften, Informatik und Ingenieurwesen. Als stark transdisziplinär operierende Organisation schafft die Fraunhofer-Gesellschaft ideale Voraussetzungen für eine enge Kooperation in der Gesundheitsforschung – und für kostenintelligente Präzisionsmedizin zum Wohle der Patientinnen und Patienten.

### Innovationscluster »Produktion für Intelligente Medizin«

Im Innovationscluster »Produktion für Intelligente Medizin« ist die Expertise von 23 Fraunhofer-Einrichtungen gebündelt, um neue Entwicklungs- und Herstellungstechnologien für innovative Zell- und Gentherapeutika sowie Impfstoffe zu entwickeln. Das Fraunhofer ITEM ist an der Konzeption der Herstellung und Qualitätskontrolle sogenannter ATMPs (Advanced Therapy Medicinal Products) und von Impfstoffen beteiligt.

### Fraunhofer-Allianz Chemie

Die Fraunhofer-Allianz Chemie aus 15 Fraunhofer-Instituten hat das Ziel, komplementäre Kompetenzen und interdisziplinäre Synergien zu nutzen, um Industriekunden bei der Technologieentwicklung und der Skalierung zu unterstützen und so nachhaltige, innovative Produkte und Prozesse zu entwickeln. Mit gebündeltem Fraunhofer-Know-how, Erfindungsreichtum und einer einzigartigen Infrastruktur ist die Fraunhofer-Allianz Chemie ein starker Partner für die chemische Industrie auf ihrem ehrgeizigen Weg zu defossilisierten und zirkulären Produktionsprozessen.

### Leistungszentrum Medizin- und Pharmatechnologie

Ideen schnell und sicher in die Praxis umzusetzen, ist das Ziel der Fraunhofer-Institute ITEM, IST und der Fraunhofer-Einrichtung IMTE. Sie kombinieren ihre Expertise und schaffen ideale Voraussetzungen für die Beschleunigung der wissenschaftlichen Entwicklung aus der Medizin- und Pharmatechnologie zur Anwendung für Patientinnen und Patienten.

### Fraunhofer Nanotechnologie FNT

Fraunhofer Nanotechnologie FNT ist eine Kooperation mehrerer Fraunhofer-Einheiten, die das Feld der Nanotechnologie gemeinsam bearbeiten. Von der anwendungsorientierten Forschung bis zur industriellen Umsetzung decken sie die gesamte Wertschöpfungskette ab und bearbeiten Fragen zur Toxizität und zum sicheren Umgang mit Nanopartikeln.



[www.item.fraunhofer.de/vernetzung](http://www.item.fraunhofer.de/vernetzung)

### Qualitätsmanagement nach internationalen Standards

Das Fraunhofer ITEM hat den Anspruch, hohe Qualitätsanforderungen an seine Dienstleistungen und Produkte zu erfüllen und den bestmöglichen Schutz für die Teilnehmenden an intern durchgeführten klinischen Studien zu gewährleisten.

Um die Arbeiten in Übereinstimmung mit international geltenden Qualitätsstandards durchführen zu können, hat das Institut die GXP-Qualitätssysteme implementiert. Sie umfassen die »Gute Laborpraxis« (Good Laboratory Practice, GLP), die »Gute Herstellungspraxis« (Good Manufacturing Practice, GMP) und die »Gute klinische Praxis« (Good Clinical Practice, GCP). Darüber hinaus ist das Institut für die Prüfung von Medizinprodukten nach DIN EN ISO 13485:2016 sowie nach DIN ISO 9001:2015 zertifiziert. Mit ihrem jeweils spezifischen Geltungsbereich erlauben diese Qualitätssicherungssysteme die Translation und regulatorische Nutzung der Forschungsergebnisse auch in Zulassungsverfahren für Arzneimittel, Medizinprodukte und Chemikalien.

# Start mit neuer Perspektive – Institutsleiter im Interview

---



Professor Dr. Dr. med. Thomas Thum ist seit dem 1. Januar 2021 neuer Leiter des Fraunhofer ITEM. Seitdem steht er gemeinsam mit Professor Dr. med. Norbert Krug an der Spitze des Instituts.

Prof. Thum ist Kardiologe und Biowissenschaftler mit einem ausgeprägten Forschungsschwerpunkt auf der funktionellen Charakterisierung und dem translationalen Potenzial therapeutischer RNA-Strategien. Er ist Direktor des Instituts für Molekulare und Translationale Therapiestrategien der Medizinischen

Hochschule Hannover (MHH), hat die mit der Fraunhofer-Institutsleitung verbundene Brückenprofessur »Translationale Validierung innovativer Therapeutika« an der MHH inne sowie eine Gastprofessur am Imperial College London. Außerdem ist er CSO seiner Ausgründung aus der MHH, der Firma Cardior Pharmaceuticals GmbH in Hannover.

Mit diesem kurzen Interview möchten wir einen Einblick in die Expertise geben, die Prof. Thum mitbringt, und aufzeigen, wie er damit neue Perspektiven für das Fraunhofer ITEM eröffnet.

*Herr Prof. Thum, Sie sind einer der weltweit führenden Experten auf dem Gebiet nichtkodierender RNA, Kardiologe, erfolgreicher Unternehmer, W3-Professor und nun auch Fraunhofer-Institutsleiter. Sie leben die angewandte medizinische Forschung buchstäblich mit ganzem Herzen – denn das Herz ist Ihr Spezialgebiet. Werden Sie dieses Forschungsfeld auch am Fraunhofer ITEM einbringen?*

In der Tat ist das Herz, genauer die kardiovaskuläre Forschung, mein Herzensthema. Der Fokus der Forschung am Fraunhofer ITEM ist die Lunge. Herz und Lunge liegen nicht nur räumlich im Körper nah beieinander, die beiden Organe beeinflussen sich auch gegenseitig und ihr pathologisches Zusammenspiel ist komplex. Daher ist es nur folgerichtig, die kardiovaskuläre Forschung an das Fraunhofer ITEM zu bringen und damit den bisherigen Institutsschwerpunkt, die Lungen- und Atemwegsforschung, gewinnbringend zu ergänzen. Zusätzlich beschäftige ich mich gemeinsam mit meinem Team mit Ursachen und Therapien der Organfibrose, ein bindegewebiger Umbau von Organen nach Stress oder Krankheit. Auch dieses Thema ist passgenau zu den Interessen des Fraunhofer ITEM und wird auch weiter fokussiert von uns bearbeitet werden. Bei all unseren Themen spielen RNA-Moleküle die zentrale Rolle.

*Welche wichtige Rolle spielen RNA-Moleküle in Forschung und Medizin?*

RNA als innovatives Therapeutikum in Form eines Impfstoffs gegen COVID-19 ist mittlerweile vielen Menschen bekannt. Das ist allerdings nur ein Beispiel für die Anwendung. Man weiß, dass bei vielen Organerkrankungen veränderte Genexpressionssignaturen den Krankheitsverlauf beeinflussen. Hier setzt die RNA-Therapie an, um pathophysiologischen Prozessen zielgerichtet mit RNA-Therapeutika entgegenzuwirken. Der Schlüssel für die Entwicklung einer zielgerichteten, RNA-basierten therapeutischen Strategie ist, die Veränderungen der Genexpression zu verstehen. In diesem Zusammenhang ist die Bioinformatik essenziell, um wichtige sogenannte Schaltermoleküle zu identifizieren. Die Bioinformatik baut sozusagen eine Brücke zwischen Patientendaten und anwendungsorientierter Forschung. Außerdem sind RNA-Moleküle nicht nur für die Therapie bedeutend, sondern auch für die Diagnostik von Krankheiten.

*Wo sehen Sie für das Fraunhofer ITEM Chancen und Herausforderungen?*

Gemeinsam mit den ITEM-Kolleginnen und -Kollegen konnten wir bereits vielversprechende Synergien und Potenziale identifizieren, die wir gemeinsam ausbauen werden. Sicher ist das auch eine Herausforderung, aber es ist auch eine großartige Chance, den Fokus am Fraunhofer ITEM um das Organsystem Herz zu erweitern. Ich freue mich sehr, diese Herausforderung und auch Chance zusammen mit meinem Team anzunehmen

## Preis für herausragende Arzneimittelforschung

Im Jahr 2021 wurde Prof. Thum für die Entwicklung und Erprobung einer Antisense-RNA gegen Herzinsuffizienz mit dem Paul-Martini-Preis ausgezeichnet. Die gemeinnützige Paul-Martini-Stiftung wird vom Verband der forschenden Pharma-Unternehmen getragen und verleiht jährlich einen mit 50 000 Euro dotierten Preis für herausragende Leistungen in der klinisch-therapeutischen Arzneimittelforschung.

Prof. Thum gehörte 2021 zu den 6600 am häufigsten zitierten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern weltweit. Die von dem US-Unternehmen Clarivate erhobene Liste umfasst Forschende aller Fachgebiete.

und so die Forschungs- und Entwicklungskompetenz zum Thema RNA am Institut weiterzuentwickeln. Die Expertise der Kolleginnen und Kollegen am Fraunhofer ITEM auf dem Gebiet der Toxikologie und präklinischen Pharmakologie sowie der Regulatorik spielt hier eine ganz wesentliche Rolle.

*Brückenprofessuren sind eine Zutat zum Erfolgskonzept der Fraunhofer-Institute. Auch Sie haben eine Brückenprofessur an der MHH inne. Was bedeutet das für die Forschung und Entwicklung am Fraunhofer ITEM?*

Kooperationen mit der MHH gehören bereits seit der Institutsgründung im Jahr 1981 zum Fraunhofer-Institut – einer der Gründungsväter, Prof. Ulrich Mohr, war Professor für experimentelle Pathologie an der MHH und hatte derzeit mit seiner Expertise eine Basiskompetenz für die anwendungsorientierte toxikologische Forschung an das Fraunhofer ITA, heute ITEM, gebracht. Mein Fokus liegt auf Transfer und Translation. Ich möchte durch meine Brückenprofessur die Bande zwischen universitärer und Fraunhofer-Forschung stärken. Von dieser vertieften Verbindung zur MHH und der Intensivierung des Transfers der Grundlagenforschung in die Anwendung wird die Innovationskraft von Fraunhofer in der Gesundheitsforschung profitieren und letztlich dem Menschen zugutekommen. Die Verknüpfung von kardiovaskulärer Forschung mit der Lungen- und Atemwegsforschung bietet enormes Potenzial für die Translationsforschung am Fraunhofer ITEM. Ich freue mich darauf, diese Verbindung nachhaltig am Institut zu verankern.

*Prof. Thum, was wünschen Sie sich persönlich für das Fraunhofer ITEM?*

Dass alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter mit viel Freude und Spaß an innovativer Forschung zum Wohle aller Menschen gemeinsam den Weg in die Zukunft gehen.

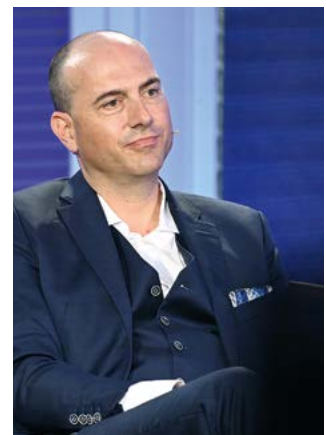
# Herz ergänzt Lunge – 40 Jahre Fraunhofer ITEM in Hannover

Aerosolforschung, Toxikologie, translationale Medizin – seit 40 Jahren trägt das Fraunhofer ITEM entscheidend zum Fortschritt der Gesundheitsforschung bei und entwickelt Gesundheitslösungen für den Menschen. Mit dem Eintritt von Prof. Dr. Dr. Thomas Thum in die Institutsleitung startet das Fraunhofer ITEM mit einem neuen großen Forschungsfeld in das fünfte Jahrzehnt seines Bestehens – der kardiovaskulären Forschung und der Entwicklung von RNA-basierten Diagnostika und Therapieansätzen. Die Verknüpfung mit der Lungen- und Atemwegsforschung, dem Bereich, auf den sich das Fraunhofer ITEM in Hannover bereits seit 40 Jahren spezialisiert hat, hat großes Potenzial.

Anlässlich des 40-jährigen Jubiläums haben die beiden Institutsleiter des Fraunhofer ITEM, Prof. Norbert Krug und Prof. Thomas Thum, am 13. Juli 2021 zu einem Podiumsgespräch eingeladen. Gemeinsam mit Niedersachsens Wissenschaftsminister Björn Thümler, Prof. Michael Manns, Präsident der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) und Prof. Ulrike Köhl, Leiterin des Fraunhofer-Instituts für Zelltherapie und Immunologie IZI in Leipzig, diskutierten sie, wie die bisherige Ausrichtung des Instituts auf die Atemwegsforschung und das zukünftige Feld der kardiovaskulären Forschung zusammenfinden, was das für die Stadt Hannover und das Land Niedersachsen als Wissenschaftsstandort bedeutet und wie Menschen von der Forschung profitieren werden.



Aufgrund der Corona-Situation wurde das Podiumsgespräch live gestreamt und ist als Aufzeichnung auf Youtube verfügbar:  
<https://youtu.be/70pVgX02kU0>



»Die Verknüpfung von kardiovaskulärer Forschung und dem bisherigen Schwerpunkt Lunge und Atemwege am Fraunhofer ITEM bietet enormes Potenzial für die Translationsforschung made in Niedersachsen.«

**Prof. Dr. Dr. Thomas Thum**  
Institutsleiter des Fraunhofer ITEM





»Mit dem Eintritt des MHH-Professors Thomas Thum in die Institutsleitung des Fraunhofer ITEM kommen wir meiner Vision eines Hannover Health Science Campus einen wesentlichen Schritt näher.«

**Prof. Dr. Michael P. Manns**  
Präsident der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)



»Die Verbindung komplementärer Wissenschaften zum Wohle der medizinischen Forschung ist ein entscheidendes Alleinstellungsmerkmal der Gesundheitsforschung bei Fraunhofer.«

**Prof. Dr. Dr. Ulrike Köhl**  
Institutsleiterin des Fraunhofer IZI



»Das Fraunhofer ITEM leistet einen wichtigen Beitrag auch in der Corona-Pandemie. Unsere Forschung kann kaum relevanter sein als in der aktuellen Zeit.«

**Prof. Dr. Norbert Krug**  
Institutsleiter des Fraunhofer ITEM



»Der Transfer von Gesundheitsforschung in die Wirtschaft sowie die Translation in die Anwendung für den Menschen manifestieren sich in Niedersachsen in der Forschungsarbeit des Fraunhofer ITEM und seiner Partner.«

**Björn Thümler**  
Niedersächsischer Minister für Wissenschaft und Kultur

# Arzneimittelentwicklung

## Vom Medikamentenkandidaten zum Proof-of-Concept

Innovative Arzneimittelforschung sicher, zuverlässig und effizient in die therapeutische Anwendung zu führen ist unser Ziel – dafür bieten wir auf der Basis unserer wissenschaftlichen Expertise Methoden und Lösungswege. Mit maßgeschneiderten Strategien bei der Prozessentwicklung und Herstellung von biopharmazeutischen Wirkstoffen und sterilen Prüfpräparaten, bei der präklinischen Prüfung – sowohl pharmakologisch als auch toxikologisch – sowie bei der frühen klinischen Prüfung – von der Erstanwendung beim Menschen bis zum klinischen Proof-of-Concept.

Mit hochmoderner Technik und innovativen Forschungsansätzen entwickeln wir – auch gemeinsam mit unseren Auftraggebern – neue Methoden und Verfahren. Bereits in der frühen Phase der Arzneimittelentwicklung helfen wir als unabhängiger

Berater und Vermittler bei dem Dialog zwischen Antragsteller und Zulassungsbehörde. Wir arbeiten nach den regulatorischen und gesetzlichen Arzneimittelvorgaben im Rahmen der Qualitätssicherungssysteme GLP, GMP und GCP.

Für die gesamte Kette der Arzneimittelentwicklung oder auch für die einzelnen Stufen auf dem Weg vom Medikamentenkandidaten bis hin zur klinischen Prüfung bieten wir am Fraunhofer ITEM die entsprechenden Dienstleistungen an:

- Entwicklung und Herstellung biopharmazeutischer Wirkstoffe
- Regulatorische Forschung und Risikobewertung von Arzneimitteln
- Präklinische Prüfung
- Klinische Studien



[www.item.fraunhofer.de/  
Arzneimittelentwicklung](http://www.item.fraunhofer.de/Arzneimittelentwicklung)



# Chemikaliensicherheit

## Von der Risikoanalyse zum sicheren Produkt

Das Risiko von chemischen Stoffen und ihrer Verwendung in spezifischen Produkten zu bewerten ist unser Ziel. Hierfür verfolgen wir einen mehrstufigen Ansatz, die sogenannte »Integrated Testing Strategy«.

Wir bieten die notwendigen Untersuchungen und Dienstleistungen an, um chemische Stoffe in Bezug auf mögliche Risiken für die menschliche Gesundheit und die Umwelt zu bewerten und sie dem jeweiligen Einsatzzweck entsprechend zu registrieren – dazu gehören Industriechemikalien, Biozide, Lebensmittelzusatzstoffe sowie Tier- und Humanarzneimittel. In enger Zusammenarbeit mit unseren Kunden tragen wir anhand der gesetzlichen Anforderungen die für die Registrierung notwendigen Informationen zusammen und beantworten regulatorische Fragestellungen.

Mit eigenen Forschungsprojekten tragen wir zur Entwicklung neuer Bewertungsstrategien bei, die die Methoden der Risikobewertung verbessern und weiterentwickeln, um letztlich die Anzahl der notwendigen Studien, insbesondere Tierstudien, zu minimieren – ganz im Sinne eines sogenannten Next Generation Risk Assessments. Beispiele hierfür sind die Aufklärung von Struktur-Wirkungsbeziehungen ((Q)SAR), Gruppierungsansätze wie Read-Across, der Aufbau von Datenbanken und die Weiterentwicklung des TTC-Konzepts.

Von der Risikoanalyse hin zum sicheren Produkt bieten wir die entsprechenden Dienstleistungen an:

- Bio- und Umweltanalytik
- Toxikologische Prüfung von chemischen Substanzen
- Expositionscharakterisierung
- Regulatorik, Risikobewertung und Zulassung
- Regulatorische Forschung in der Chemikaliensicherheit



[www.item.fraunhofer.de/  
chemikaliensicherheit](http://www.item.fraunhofer.de/chemikaliensicherheit)



# Translationale Medizintechnik

## Von der Idee zum sicheren Medizinprodukt

Die Entwicklung von Medizinprodukten ist ein komplexer Prozess. Spezielles Fachwissen sowie die Kenntnis der einzuhaltenden relevanten Vorschriften sind dafür essenziell. In diesem Umfeld, das durch die EU-Verordnung für Medizinprodukte (Medical Device Regulation) 2017 verschärft wurde, führen wir Forschungs- und Entwicklungsprojekte durch und testen Produkte in Vorbereitung auf die klinische Prüfung.

Unsere Schwerpunkte in der Geräteentwicklung liegen insbesondere bei Implantaten für neurologische Anwendungen sowie in der Entwicklungsbegleitung und Entwicklung neuer Technologien zur medizinischen Anwendung von Aerosolen in Richtung Smart-Drug-Device-Kombinationsprodukte, einer Kombination aus intelligentem Medizinprodukt und Arzneimittel.

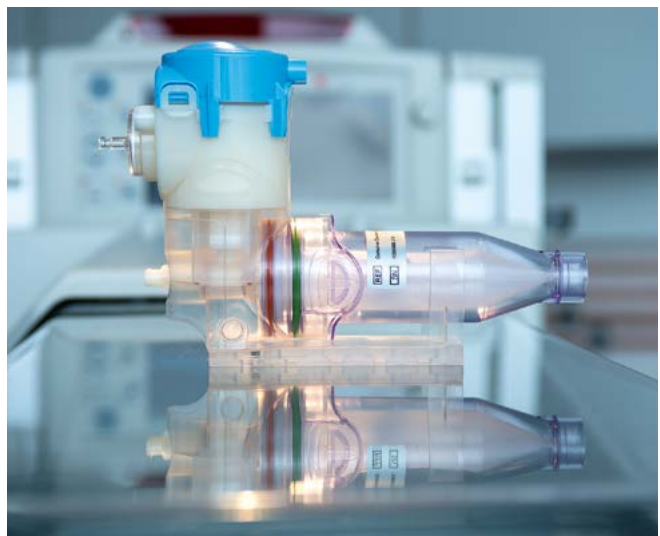
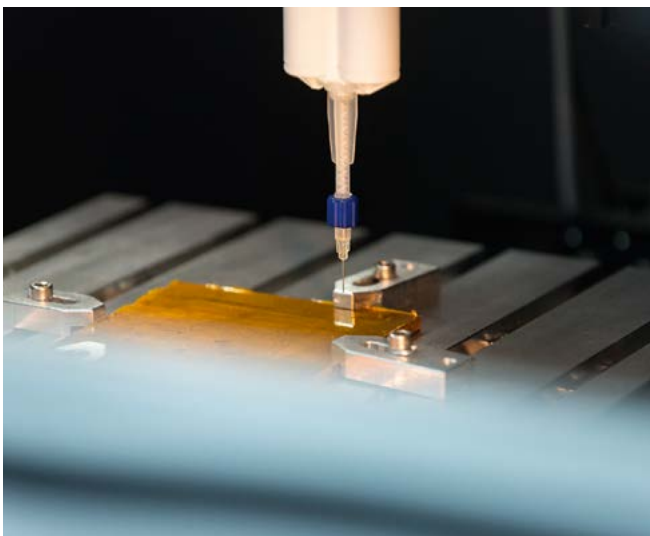
Dank zahlreicher Kooperationen sowohl mit internen als auch externen Entwicklungspartnern aus der Industrie und dem akademischen Bereich werden flexible Antworten auf projektspezifische Erfordernisse schnell gefunden. Dadurch können wir unsere Kunden bei der Entwicklung medizinischer Geräte umfassend unterstützen, inkl. der Bewertung der Biokompatibilität nach ISO 10993. Auf dem Gebiet des Qualitäts- und Risikomanagements (ISO 13485 bzw. ISO 14971) unterstützen wir auch die Qualifizierung externer Sonderprozesse sowie die Sicherheitsbewertung bis hin zur Erstellung von Zulassungsunterlagen.

Angefangen von der Idee bis hin zum sicheren Medizinprodukt bieten wir die entsprechenden Dienstleistungen an:

- Geräteentwicklung und Fertigungsprozesse
- Prüfung und Testmethoden
- Regulatorik



[www.item.fraunhofer.de/  
medizintechnik](http://www.item.fraunhofer.de/medizintechnik)



# Personalisierte Tumorthherapie

## Von der Molekularanalyse zur personalisierten Therapie

Ziele des Bereichs »Personalisierte Tumorthherapie« am Fraunhofer ITEM in Regensburg sind es, die metastatische Krebserkrankung zu erforschen, die Erkrankung des einzelnen Patienten zu verstehen, eine adäquate Diagnostik zu etablieren sowie die Prävention und Therapieoptimierung voranzubringen.

Die besondere Expertise liegt in der umfangreichen Charakterisierung von gestreuten Krebszellen. Diese können einerseits als zirkulierende Tumorzellen mithilfe einer einfachen Blutentnahme, einer sogenannten Liquid Biopsy, gewonnen oder andererseits als disseminierte, also gestreute Krebszellen aus Lymphknotengewebe oder Knochenmark isoliert werden. Unsere Kompetenzen umfassen zudem die Untersuchung zellfreier, vom Tumor stammender Blutkomponenten (zirkulierende Tumor-DNA, Mikrovesikel) sowie die innovative Analytik des Gewebes, der sogenannten Tissue Biopsy. Derzeit entsteht eine Gewebebank mit entsprechender Logistik für die Probenasservierung.

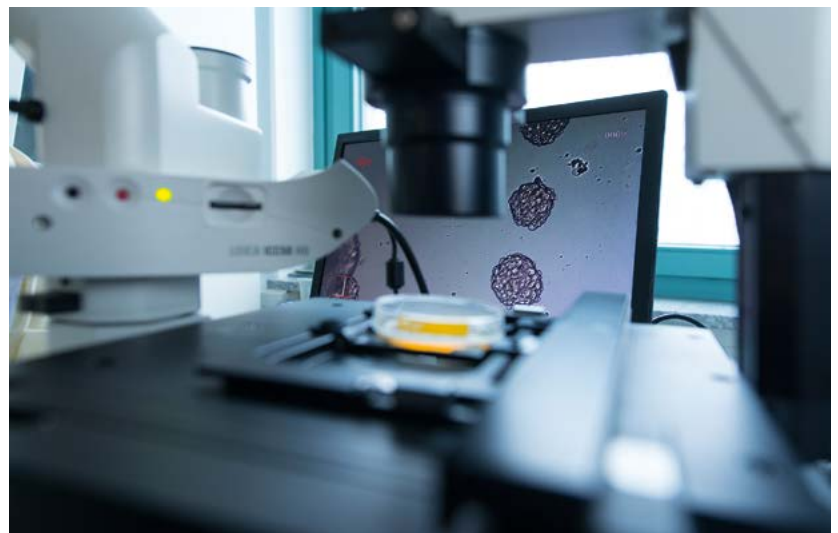
Mit dem Know-how in der zellulären und molekularen Diagnostik, der Biomarkeridentifizierung sowie auf den Gebieten der präklinischen Therapiemodelle, der Krankheitsmodellierung und dem sogenannten Hochdurchsatz-Drug- und -Target-Discovery werden verschiedenste Fragestellungen rund um die Liquid Biopsy und seltene Zellpopulationen bearbeitet. Das eigene Datenmanagement und die fundierte Bioinformatik ermöglichen die passgenaue Analyse der generierten Daten. Die »Personalisierte Tumorthherapie« ist durch den TÜV Süd nach DIN ISO 9001:2015 zertifiziert und erfüllt damit internationale Anforderungen.

Auf dem Weg von der Molekularanalyse zur personalisierten Tumorthherapie bieten wir entsprechende Dienstleistungen an:

- Einzelzellanalytik
- Innovative Tumormodelle
- Mathematische Modellierung und Bioinformatik



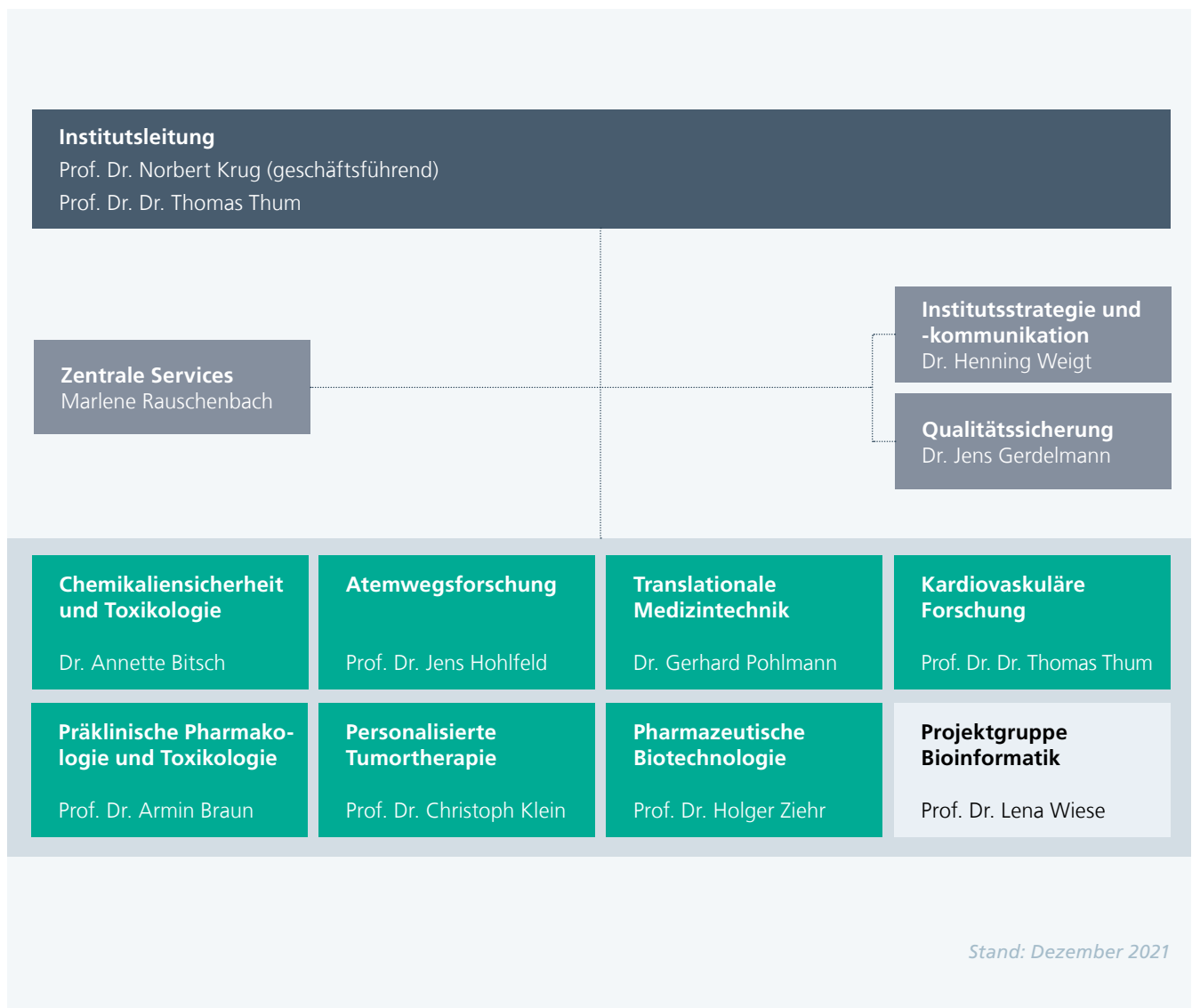
[www.item.fraunhofer.de/  
tumorthherapie](http://www.item.fraunhofer.de/tumorthherapie)



# Organisationsstruktur

Unter der Institutsleitung ist das Fraunhofer ITEM in sieben Bereiche und drei Stabsstellen strukturiert. Der Bereich »Kardiovaskuläre Forschung« von Prof. Dr. Dr. Thomas Thum, der das Fraunhofer ITEM seit Januar 2021 gemeinsam mit Prof. Dr. Norbert Krug leitet, ist aktuell im Aufbau. Eine Kompetenz, die in alle Themenbereiche einfließt, die Bioinformatik, bringt die gleichnamige Projektgruppe ein.

Hauptsitz des Fraunhofer ITEM ist Hannover. Der Bereich »Pharmazeutische Biotechnologie« ist in Braunschweig auf dem Science Campus Braunschweig-Süd ansässig und der Bereich »Personalisierte Tumorthherapie« hat seinen Sitz im BioPark Regensburg.



# Personal und Betriebshaushalt

Am Jahresende 2021 waren am Fraunhofer ITEM an allen drei Standorten – Hannover, Braunschweig und Regensburg – insgesamt 441 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter tätig, mit einem Frauenanteil von rund 60 Prozent. Am Institut arbeiten und forschen Mitarbeitende aus 22 Ländern gemeinsam.

Zu den Beschäftigten zählen:

- 356 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, Technikerinnen und Techniker sowie Verwaltungsangestellte
- 24 Doktorandinnen und Doktoranden
- 43 Studierende (im Bachelor- oder Master-Studiengang)
- 14 Auszubildende
- 4 Praktikantinnen und Praktikanten

Der Betriebshaushalt im Jahr 2021 hatte ein Volumen von rund 35,8 Millionen Euro. Die Finanzierung aus selbst erwirtschafteten Mitteln belief sich auf 72 Prozent. Der Anteil der Industrieerträge am Betriebshaushalt betrug 44 Prozent. Die Investitionen des Fraunhofer ITEM beliefen sich auf rund 3 Millionen Euro.

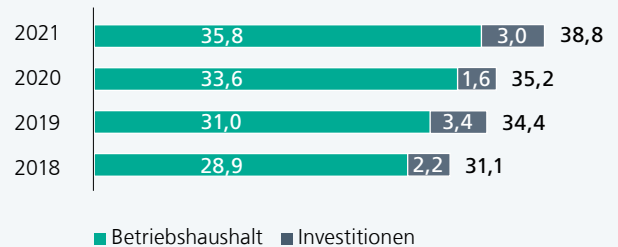
## Personal des Fraunhofer ITEM

Anzahl der Mitarbeitenden



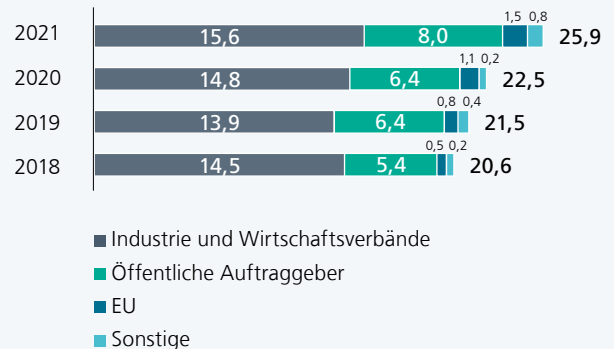
## Gesamthaushalt des Fraunhofer ITEM

In Mio. €



## Auftraggeber und externe Erträge des Fraunhofer ITEM

In Mio. €



# Kuratorium

---

Das Kuratorium steht dem Institut als externer Fachbeirat in strategischen Fragen beratend zur Seite. Ihm gehören Vertreterinnen und Vertreter aus Wissenschaft, Wirtschaft und dem öffentlichen Leben an. Die Mitglieder werden vom Vorstand der Fraunhofer-Gesellschaft im Einvernehmen mit der Institutsleitung berufen. Das Kuratorium tritt einmal im Jahr zusammen, die Kuratoren diskutieren die Leistungen des Instituts und sie geben aus ihrer externen Perspektive Empfehlungen für die strategische Entwicklung des Instituts.

Mitglieder des Kuratoriums des Fraunhofer ITEM im Jahr 2021:

Kuratoriumsvorsitzender (bis 30.06.2021)

**Dr. Eckhard von Keutz**

Ehem. Head of Translational Sciences, Bayer AG

Kuratoriumsvorsitzender (ab 01.07.2021)

**Prof. Dr. Paul-Georg Germann**

Global Head of Chemical and Preclinical Safety (CPS), Biopharma, R&D, Discovery and Development Technologies, Merck Healthcare KGaA

**Dr. Marcus Beiner**

Stellv. Abteilungsleiter Forschung, Innovation, Europa, Referatsleiter Europa, Internationales, Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

**Dr. Karin Conde-Knape**

Corporate Vice President Diabetes, Cardio-Renal and Translational Research, Novo Nordisk A/S (Dänemark)

**Prof. Dr. Wolfgang Herr**

Direktor und Lehrstuhlinhaber der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Regensburg

**Prof. Dr. Edith M. Hessel**

Wissenschaftliche Geschäftsführerin, Eligo Bioscience (Großbritannien)

**Prof. Dr. Michael Hildebrand**

Geschäftsführer, Hildebrand Pharma Consulting

**Dr. Sylvia Jacobi**

Corporate Toxicology Director, Albemarle Europe (Belgien)

**Prof. Dr. Dieter Jahn**

Geschäftsführender Leiter des Instituts für Mikrobiologie, Technische Universität Braunschweig; Sprecher des Braunschweig Integrated Centre of Systems Biology – BRICS

**Dr. Frank Kalkbrenner**

Geschäftsführer, Boehringer Ingelheim Corporate Venture Fund

**Prof. Prof. h. c. Dr. Thomas Lenarz**

Direktor der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde und Direktor Deutsches HörZentrum, Medizinische Hochschule Hannover

**Prof. Dr. Michael P. Manns**

Universitätsprofessor, Präsident und Vorstandsmitglied für das Ressort Forschung und Lehre, Medizinische Hochschule Hannover

**Ministerialrätin Dr. Evelyn Obele**

Referatsleiterin Gesundheitsforschung, Medizintechnik, Bundesministerium für Bildung und Forschung

**Prof. Clive Page, OBE, Ph.D.**

Leiter des Sackler Institute of Pulmonary Pharmacology, School of Cancer and Pharmaceutical Science, King's College London (Großbritannien)

**Prof. Dr. Werner Seeger**

Direktor Medizinische Klinik und Poliklinik II, Justus-Liebig-Universität Gießen

**Prof. Dr. med. Julia Carolin Stingl**

Universitätsprofessorin für Molekulare Pharmakologie, Lehrstuhlinhaberin und Direktorin Institut für Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum der RWTH Aachen

**Anna Teschner**

Referatsleiterin Lebens-, Geistes- und Gesellschaftswissenschaften, Wissenschaftliche Bibliotheken, Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

**Dr. Torsten Wagner**

Senior Vice President, Corporate Technical Operations, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA







**Mit Blick auf die Bedarfe von morgen bilden unsere Forschungs- und Entwicklungskompetenzen die Schwerpunkte unserer Arbeit. Wir transferieren Erkenntnis und Wissen in Werte, Dienstleistungen und Produkte für den Menschen und die Gesellschaft und folgen so unserer Vision, »Wegbereiter für nachhaltige Gesundheit« zu sein.«**

**Prof. Dr. Norbert Krug**  
Institutsleiter Fraunhofer ITEM

# FuE-Kompetenzen

---

<b>Herz- und Lungenforschung</b> .....	26
Für die Gesundheit von Herz und Lunge forschen	
<b>Toxikologie</b> .....	32
Next Generation Risk Assessment für eine zukunftsweisende Risikobewertung	
<b>Infektionsforschung</b> .....	40
Antibiotikaresistente Arzneimittel gegen Bakterien und Viren entwickeln und testen	
<b>Tumorforschung</b> .....	48
Personalisierte Therapiestrategien für Tumorerkrankungen erforschen	
<b>Immunologie</b> .....	52
Immunerkrankungen früh erkennen und individuell behandeln	
<b>Medizinprodukteentwicklung</b> .....	56
Neue Technologien für die medizintechnische Anwendung entwickeln	
<b>Angewandte Bioinformatik und künstliche Intelligenz</b> .....	60
Große Datenmengen für die biomedizinische Translation optimal nutzen	



[www.item.fraunhofer.de/f-und-e-kompetenzen](http://www.item.fraunhofer.de/f-und-e-kompetenzen)

# Herz- und Lungenforschung

---

Für die Gesundheit  
von Herz und Lunge forschen



Herz und Lunge interagieren in einem komplexen Zusammenspiel. Beide Systeme werden von teils gleichartigen Risikofaktoren beeinflusst und pathogene molekulare Mechanismen wie beispielsweise Organfibrosen überschneiden sich. Die Erkrankungen von Herz und Lunge spielen aufgrund einer hohen Morbidität und Mortalität gesundheitsökonomisch eine bedeutende Rolle.

Die Atemwegsforschung ist seit der Institutsgründung ein Schwerpunkt des Fraunhofer ITEM. Im Mittelpunkt der Arbeiten stehen dabei einerseits der Schutz der Gesundheit vor potenziell schädlichen, insbesondere luftgetragenen Substanzen – seien es Gase, Aerosole, Partikel, Fasern oder Nanomaterialien – und andererseits die Entwicklung von diagnostischen und therapeutischen Ansätzen auf der präklinischen und klinischen Ebene. Für die Expositionscharakterisierung luftgetragener Substanzen werden neuartige Vernebler und Prüfstände implementiert und bereits etablierte Technologien wie das P.R.I.T.<sup>®</sup>-In-vitro-Expositionssystem weiterentwickelt, um beispielsweise Materialien wie Nanocarrier zu charakterisieren, die langfristig als Trägersysteme für Medikamente eingesetzt werden können.

Mit der Etablierung eines universitätsnahen Bereichs für kardiovaskuläre Forschung im Jahr 2021 entstehen neue methodische und wissenschaftliche Schnittmengen am Fraunhofer ITEM. Die langjährige Expertise auf dem Gebiet der Lungenforschung erfährt dadurch eine synergetische Weiterentwicklung mit

hoher klinischer Relevanz. Insbesondere an RNA-Molekülen als Biomarker für die Diagnostik und als therapeutisches Ziel wird sehr erfolgreich für Patientinnen und Patienten mit Herz- und Lungenkrankheiten geforscht. Eine besondere Bedeutung hat dabei die computergestützte translationale Bioinformatik, die zur Vorhersage molekularer Mechanismen auf der Basis von RNA-Molekülen angewendet wird. Aktuell erschließen die Forschenden das Potenzial von RNA-Molekülen für die Überprüfung der Toxikologie und Wirksamkeit von Arzneistoffen.

Um effizient Ideen aus der Forschung in klinisch anwendbare Therapieoptionen zu überführen, nutzen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler geeignete, teils eigens entwickelte Expositionssysteme und innovative, patientennahe Modellsysteme. Sie verwenden die gewonnenen Daten zur Weiterentwicklung und Verfeinerung ihrer Modellierungsansätze, um In-vitro-Ergebnisse oder -Beobachtungen qualitativ und quantitativ auf eine erwartete In-vivo-Wirkung beim Menschen zu übertragen.

Am Fraunhofer ITEM werden Wirkungen und Nebenwirkungen von Medikamentenkandidaten geprüft und so der Proof-of-Concept – also der Nachweis des Wirkprinzips – beim Menschen erreicht. Im Rahmen der klinischen Forschung ermöglichen die ITEM-Forschenden eine direkte Übertragung der Erkenntnisse auf den Menschen, beispielsweise mithilfe der Chipzytometrie und Analysen der ausgeatmeten Luft.

# Unsere Highlights



*Systematische In-silico-Analysen sowie In-vitro-Untersuchungen in menschlichen Lungenfibroblasten zeigten eine neuartige regulatorische Achse aus Mikro-RNA-506 und dem Protein Quaking auf, die zur Pathogenese der IPF beiträgt.*

## **miRNA-506-Quaking-Achse – ein neuer molekularer Pathogenesemechanismus der Lungenfibrose**

Ein Team aus Forschenden des Fraunhofer ITEM, der Medizinischen Hochschule Hannover und der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg hat einen neuen regulatorischen Weg entdeckt, der bei der Pathogenese der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) eine entscheidende Rolle spielt. Das RNA-bindende Protein Quaking (QKI) und sein funktionelles Zusammenspiel mit Mikro-RNAs (miRNAs) stehen dabei im Fokus. Systematische In-silico-Analysen des molekularen Netzwerks um QKI und QKI-regulierende miRNAs sowie In-vitro-Untersuchungen in menschlichen Lungenfibroblasten zeigten eine neuartige regulatorische Achse aus miRNA-506 und QKI auf, die zur Pathogenese der IPF beiträgt. Diese Erkenntnisse, die in »Nature Scientific Reports« (DOI 10.1038/s41598-021-89531-7) veröffentlicht wurden, eröffnen neue Therapieoptionen für die IPF, z. B. auf der Basis von antagonistischen RNA-Therapeutika oder niedermolekularen Verbindungen, sogenannten »small molecules«, die mit dem QKI-Netzwerk interagieren.

Die Forschungsergebnisse zeigen, dass QKI bei IPF-Patienten in Lungengewebe deutlich weniger exprimiert wird als bei Gesunden. Als Regulatoren der QKI-Proteinexpression identifizierten die Forschenden die miRNA-506. Diese miRNA spielt auch in der kardiovaskulären Forschung eine zelltypspezifische Rolle. Endogene miRNAs sind kurze, hoch konservierte, nichtkodierende RNAs, die Teil eines komplexen Netzwerks der Genregulation sind. Sie regulieren die Genexpression hochspezifisch auf der post-transkriptionalen Ebene, indem sie die Proteinexpression hemmen oder für mRNA-Abbau sorgen. Für eine translationale IPF-Therapie könnte die Hemmung relevanter miRNAs, die die QKI-Expression regulieren, eine elegante Strategie sein, um den Verlust der QKI-Proteinexpression wiederherzustellen. Ziel ist es nun, mithilfe der Befunde neue therapeutische Ansätze im Bereich der RNA-Therapeutika oder von innovativen »small molecules« zu entwickeln. Dafür sollen auch die Präzisionsschnitte aus menschlichem Lungengewebe genutzt werden, die von Forschenden am Fraunhofer ITEM bereits seit Langem für präklinische Studien eingesetzt werden.

## Innovative RNA-Therapeutika im Rahmen des Fraunhofer CIMD entwickeln

Die Translation innovativer Ideen und identifizierter molekularer Zielstrukturen in neuartige Therapien für Immunerkrankungen ist das zentrale Ziel des Fraunhofer Cluster of Excellence Immune-Mediated Diseases CIMD. Dafür wurden zwei interdisziplinäre Kompetenzplattformen etabliert: »Alternativmethoden für Tierversuche« unter der Federführung des Fraunhofer ITEM und »Neue Arzneimittelklassen«, deren Teilplattform »RNA-Therapeutika« ebenfalls vom Fraunhofer ITEM geleitet wird.

Innovative Therapeutika auf der Basis von RNA sind im Zuge der Impfstoffentwicklung einer breiten Öffentlichkeit bekannt geworden. RNA-basierte Impfstoffe sind allerdings nur ein Beispiel der Anwendung. Bei vielen Organerkrankungen beeinflussen veränderte Genexpressionssignaturen den Krankheitsverlauf. Hier setzt die RNA-Therapie an: Der gezielte Einsatz von kodierenden oder nicht-kodierenden RNA-Sequenzen ermöglicht eine maßgeschneiderte Reaktion der jeweiligen Zielzellen bei bestimmten Krankheitsbildern.

Gemeinsam mit weiteren Fraunhofer-Instituten und akademischen Partnern verfügt das Fraunhofer ITEM über eine breite Palette an Techniken und Methoden, mit denen u. a. kurze sogenannte siRNA-Moleküle zur Therapie von Lungenfibrose und anderen chronischen Immunerkrankungen erforscht und entwickelt werden. Eine zentrale Rolle spielen Modellsysteme, die auf menschlichen Zellen und Geweben basieren. Sie werden im Rahmen der Fraunhofer CIMD-Teilplattform »RNA-Therapeutika« weiterentwickelt, ebenso wie spezielle Applikationstechnologien auf molekularer und apparativer Ebene.

Die gebündelte Expertise in der bioinformatischen Zielstruktursuche und -charakterisierung, der präklinischen Pharmakologie und Toxikologie, der zielgerichteten Verabreichung und schließlich der klinischen Erprobung ist schon jetzt für Forschungsk Kooperationen und die Zusammenarbeit mit Industriepartnern verfügbar.

## Pharmakokinetik von inhalativen und systemischen Medikamenten direkt aus der Lunge: eine klinische Bewertung

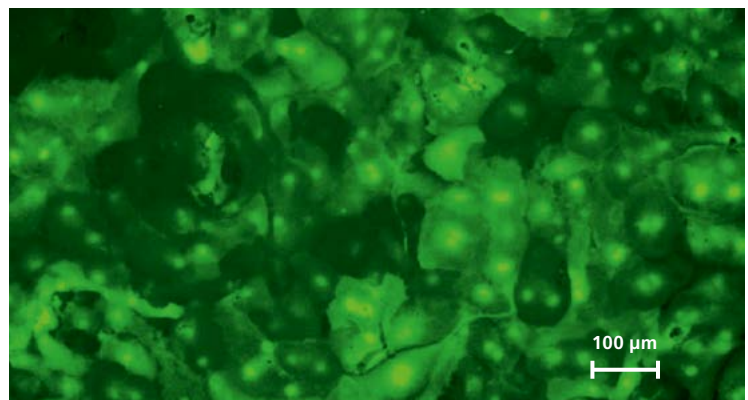
Pharmakokinetische Studien beim Menschen mit Medikamenten, die auf die Lunge wirken, beschränken sich in der Regel auf Messungen der systemischen Plasmakonzentrationen, die keine direkten Informationen über die tatsächlichen Konzentrationen im Zielorgan Lunge liefern. Ziel einer Studie am Fraunhofer ITEM war es, zu prüfen, ob pharmakokinetische Studien in der menschlichen Lunge durchführbar sind. Dafür wurde die Pharmakokinetik von häufig verschriebenen Medikamenten durch die Entnahme von Proben aus verschiedenen Lungenkompartimenten nach Inhalation und oraler Verabreichung untersucht.

Es zeigte sich, dass pharmakokinetische Studien in der menschlichen Lunge durchführbar sind: Nach Inhalation konnte eine höhere Konzentration der Medikamente in der Lunge – in der Bronchialschleimhaut und in der bronchialen und peripheren Epithelflüssigkeit – gemessen werden als im Plasma. Das Ergebnis ist insbesondere für klinische pharmakokinetische Studien mit neuartigen, auf die Lunge zielenden Medikamenten bedeutend. Denn die Medikamentenkonzentration im Zielgewebe kann dadurch genauer bestimmt und die therapeutische Dosis und das Dosierungsintervall besser abgeschätzt werden. Die Forschenden arbeiten bereits an einer diagnostischen Möglichkeit, die Epithelflüssigkeit ohne Bronchoskopie zu gewinnen. Hierbei wird die Pharmakokinetik in exhaliierten Partikeln bestimmt. Diese Daten werden auf dem Jahreskongress der European Respiratory Society 2022 vorgestellt.



*Für klinische Pharmakokinetik-Studien mit Medikamenten, die auf die Lunge wirken, ist die Bronchoskopie eine wichtige Methode zur Gewinnung von Proben aus unterschiedlichen Lungenkompartimenten.*

*Mithilfe eines neuartigen Nanopartikel-Transfersystems gelangt Messenger-RNA (mRNA), die für das grün fluoreszierende Protein (GFP) kodiert, in menschliche Herzmuskelzellen.*

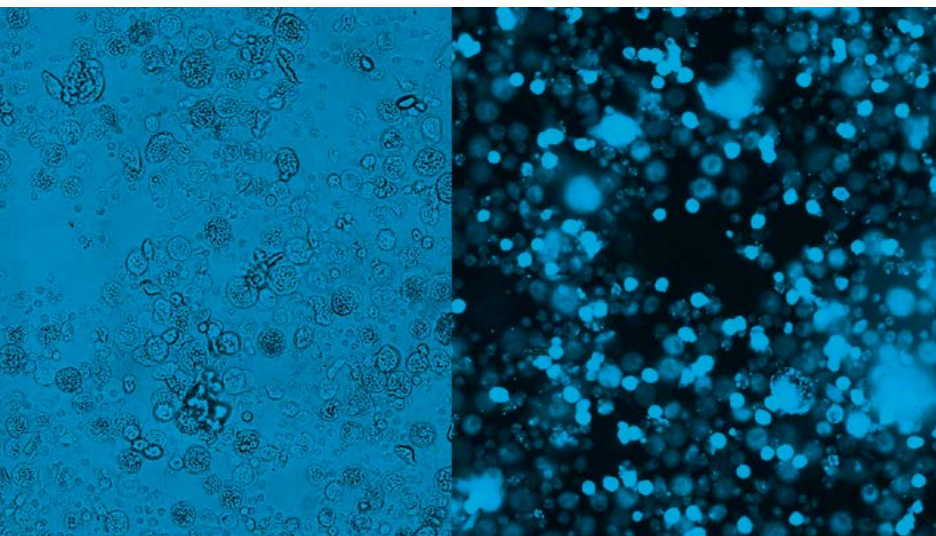


## Chipzytometrie: Chipbasierte Zellerkennung in induziertem Sputum und BAL

Wieso einige Menschen im Laufe ihres Lebens eine chronische Lungenerkrankung entwickeln und andere nicht, ist weitgehend unverstanden. Bekannt ist aber, dass entzündliche Immunzellen in der Lunge eine wichtige Rolle bei der Entwicklung und beim Fortschreiten dieser Erkrankungen spielen. Um den Zusammenhang zwischen Krankheitsbildern und Entzündungen zu erforschen, ist die Analyse der zellulären Zusammensetzung von Proben aus bronchoalveolärer Lavage (BAL) und induziertem Sputum sehr wichtig. Diese Analysen werden zum Beispiel in klinischen Studien genutzt, um das Ansprechen von Medikamenten zu ermitteln und zu bewerten. Dafür ist es notwendig, so viele Informationen aus einer Probe zu gewinnen wie möglich.

ITEM-Forschende haben in einer klinischen Proof-of-Concept-Studie gezeigt, dass die Chipzytometrie auch für die Analyse von BAL oder von induziertem Sputum geeignet ist. Mit dieser Methode lassen sich die Zellen auch mehrfach wiederholt untersuchen. Dies ist ein echter Vorteil, denn die biologischen Proben können typischerweise nur in geringen Mengen entnommen werden. Die Forschenden haben die Chipzytometrie für die Untersuchung von BAL und induziertem Sputum optimiert, da diese Proben morphologisch sehr heterogene Zellpopulationen und oft auch zahlreiche Zelltrümmer und große

*Zellpopulationen innerhalb einer Sputumprobe, z. B. Makrophagen und Granulozyten, unterscheiden sich morphologisch und biologisch voneinander. Die Chipzytometrie ermöglicht den direkten Vergleich zwischen morphologischem Durchlichtbild und den Fluoreszenzfärbungen auf Einzelzellebene.*



Plattenepithelzellen aus der Mundschleimhaut enthalten, die eine Zellidentifizierung und -differenzierung erschweren. In einer klinischen Studie wurde die Leistungsfähigkeit der Chipzytometrie mithilfe einer Endotoxin-Provokation der Probanden untersucht.

Es zeigte sich, dass die Chipzytometrie eine Bereicherung für das gängige Methodenspektrum ist, um zelluläre Veränderungen der wichtigsten Zellpopulationen in BAL und Sputum zu charakterisieren und zu quantifizieren. Und sie ist insbesondere geeignet für den Einsatz in multizentrischen klinischen Studien: Die wertvollen Patientenproben lassen sich über Monate im Kühlschrank lagern und auf weitere Parameter untersuchen – falls im Verlauf der klinischen Studie neue Aspekte relevant werden – und sie können mit wenig Aufwand transportiert werden.

## Alternative zu Tiermodellen: Medizinischer Fortschritt durch humanrelevante Krankheitsmodelle

Weltweit wächst die Überzeugung, dass die biomedizinischen Wissenschaften mit weniger Tierversuchen vorankommen können, indem In-vivo-Experimente durch In-vitro-Modelle mit menschlichen Zellen oder Geweben ersetzt werden. Wenn es allerdings darum geht, Krankheitsmechanismen, insbesondere auf Organ- und Systemebene, oder die Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten zu klären, sind Tiermodelle bisher noch unverzichtbar. Daher arbeiten Forschende am Fraunhofer ITEM daran, neue humanrelevante Krankheits- und Prüfmodelle gemäß dem 3R-Prinzip in vitro und ex vivo zu entwickeln.

Mit der Absicht, den Forschenden einen Leitfaden für die Übertragung der Forschungsergebnisse aus dem Labor in die klinische Anwendung an die Hand zu geben, hat die Europäische Gesellschaft für Kardiologie ein Positionspapier verfasst. Federführender Autor und Vorsitzender der Arbeitsgruppe »Myokardiale Funktion« ist Prof. Thomas Thum, Institutsleiter des Fraunhofer ITEM. Die Autoren heben die jüngsten Fortschritte bei der Reduzierung der Versuchstiere für die kardiovaskuläre Forschung mithilfe von alternativen



Methoden hervor. Genannt werden stammzellbasierte Zellmodelle, die In-situ-Modellierung von Herzeigenschaften, bioinformatische Modelle und verbesserte aktuelle Tiermodelle, die klinisch relevante Merkmale aufweisen, welche bei Patientinnen und Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen beobachtet werden.

### An menschlichem Lungengewebe frühe Ereignisse bei der Entstehung von Atemwegserkrankungen erforschen

Für eine bessere Vorhersage der Toxizität von Chemikalien und Arzneimitteln und für die Bewertung ihrer Sicherheit werden entsprechend dem 3R-Prinzip andere Modelle als Tiere benötigt. Ziel des 3R-Prinzips ist es, Tierversuche vollständig zu vermeiden (Replacement) und die Anzahl der Tiere (Reduction) und ihr Leiden (Refinement) in Versuchen auf das unerlässliche Maß zu beschränken. Da eine durch einen Wirkstoff, sei es eine Chemikalie oder ein Medikament, hervorgerufene unerwünschte Wirkung mit molekularen Initialereignissen in Verbindung gebracht werden kann, ist es möglich, frühe Ereignisse in der Pathogenese akuter und chronischer Atemwegserkrankungen durch Messung von Schlüsselereignissen auf der Zell- oder Gewebesebene zu untersuchen.

Menschliches Lungengewebe ist komplex, beinhaltet viele verschiedene Zelltypen sowie gewebebeständige Immunzellen. Schädigungen gehen daher oft nicht nur mit einer erhöhten Ausschüttung intrazellulärer Enzyme einher, sondern auch mit der Freisetzung proinflammatorischer Chemokine und Zytokine wie TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  und anderer Stoffe, die als Marker z. B. für Entzündung und Fibrose dienen. Das Fraunhofer ITEM erhält aus zwei Krankenhäusern in Hannover menschliches Lungengewebe, dessen Qualität durch ein standardisiertes Verfahren bei der Gewebentnahme und durch Qualitätskontrollen sichergestellt wird. Aus dem Lungengewebe gewinnen die Forschenden Präzisionslungenschnitte (sog. PCLS), die entweder unter Submersionskulturbedingungen oder an der Luft-Flüssigkeitsgrenze gegenüber verschiedenen Stoffen exponiert werden können.



Durch die Kombination verschiedener Methoden und die Verwendung sowohl von gesundem als auch krankem Gewebe ist es möglich, Biomarker und Signalwege zu bestimmen, die durch Chemikalien verändert wurden.

In den vergangenen Jahren haben ITEM-Forschende ihr Know-how aufgebaut, um mithilfe der Nutzung von menschlichem Gewebe die Wirkstofffindung voranzubringen und die Sicherheit von Medikamenten und Chemikalien beurteilen zu können. In ersten Veröffentlichungen wurde dabei zunächst ein standardisierter Ansatz für die Ex-vivo-Verwendung von Lungengewebe zur Bewertung von Lungenschädigungen und -entzündungen definiert<sup>1</sup>. Auf der Grundlage davon wurden Krankheitsmodelle für Asthma<sup>2</sup>, COPD<sup>3</sup>, Fibrose und Infektion<sup>4</sup> entwickelt.

Anhand dieser Krankheitsmodelle konnte beispielsweise gezeigt werden, wie eine medikamentöse Immunsuppression zu einem erhöhten Infektionsrisiko mit Influenza führen kann<sup>5</sup>. Menschliches Lungengewebe erhöht dabei die Vorhersagekraft von Krankheitsmodellen und bietet einen Bezugspunkt, der mit klinischen Symptomen korrelieren kann. Dennoch bleibt die Einbindung von menschlichem Gewebe in die Forschung und Entwicklung eine große Herausforderung.

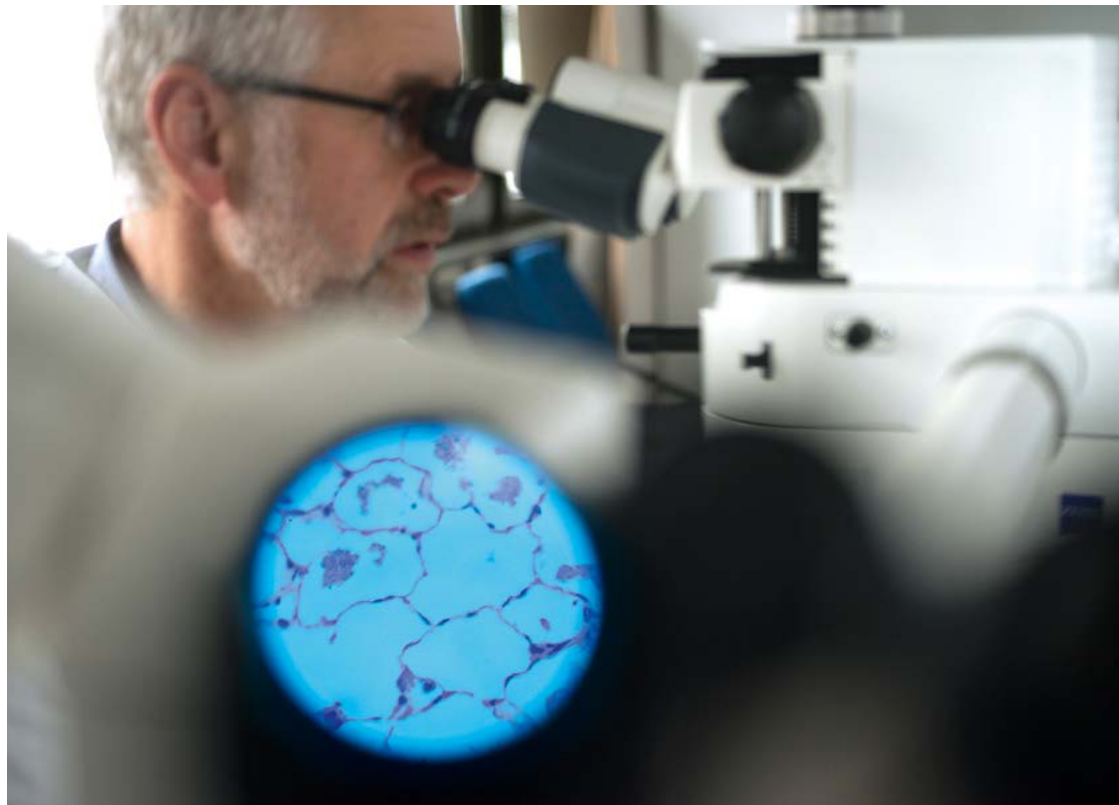
*Präzisionslungenschnitte, sogenannte PCLS, eignen sich zur Beurteilung der Sicherheit von Medikamenten und Chemikalien. PCLS können auch an der Luft-Flüssigkeitsgrenze gegenüber Chemikalien, Proteinen oder komplexen Gemischen wie Zigarettenrauch exponiert werden.*

- 1 Neuhaus et al., 2018: DOI 10.3791/57042
- 2 Danov et al., 2018: DOI 10.1371/journal.pone.0207767
- 3 Obernolte et al., 2022: DOI 10.1007/s00441-021-03553-1
- 4 Wronski et al., 2021: DOI 10.1165/rcmb.2020-0337oc
- 5 Danov et al., 2020: DOI 10.3389/fmed.2020.571003

# Toxikologie

---

Next Generation Risk Assessment für  
eine zukunftsweisende Risikobewertung



Das Fraunhofer ITEM steht für die toxikologische Prüfung und Bewertung von Chemikalien, Wirkstoffen und Arzneimitteln – mit Schwerpunkt auf der Inhalationstoxikologie. Fortlaufende Entwicklungen der entsprechenden Expositionstechnik ermöglichen es, geringe Substanzmengen mit hoher Effizienz in den toxikologischen Studien einzusetzen.

Das Fraunhofer ITEM richtet seine toxikologische Forschung auf das ethische 3R-Prinzip aus: weniger Tiere einsetzen, Forschungsmethoden konsequent verbessern und Tierversuche wann immer möglich durch alternative Methoden ersetzen. Durch die Entwicklung von Prüfsystemen menschlichen Ursprungs wird es zudem möglich, Forschungsergebnisse mit höherer Relevanz für den Menschen zu erzielen.

Während die klassische Toxikologie nach wie vor regulatorisch geforderter Standard ist, tragen die Forschenden mit eigenen Forschungsprojekten, basierend auf dem Konzept des sogenannten »Next Generation Risk Assessment«, zu neuen Bewertungsstrategien bei, um prädiktive Modelle für die Sicherheitsbewertung bereitzustellen. Beispiele hierfür sind die Aufklärung von Struktur-Wirkungsbeziehungen ((Q)SAR), Gruppierungsansätze wie Read-Across,

In-vitro-zu-In-vivo-Extrapolationen (IVIVE), u. a. mithilfe von PBPK-Modellen (physiologically based pharmacokinetic modeling), humane In-vitro- und Ex-vivo-Systeme oder auch Organ-on-a-Chip-Modelle. Ausgehend von der am Institut etablierten Technologie der Precision-Cut Lung Slices (PCLS) sind weitere humane oder humanisierte Ex-vivo-Organmodelle, beispielsweise für Herz und Leber, in der Weiterentwicklung. Diese Modelle dienen auch der Prüfung von Biopharmazeutika und von Arzneimitteln für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, kurz ATMPs). Für die Auswertung der Ergebnisse kombinieren die Forschenden die klassischen Endpunkte unter anderem mit Omics-Technologien, insbesondere Metabolomics und Functional Genomics, und komplexen fortgeschrittenen bioinformatischen Analysen.

Auf Datenbanken basierende Bewertungsmethoden wie das Konzept TTC (Threshold of Toxicological Concern) werden weiterentwickelt, um beispielsweise nicht-gentoxische Karzinogene zu identifizieren oder um diese Methoden für die Entwicklung von Medizinprodukten zu verwenden.

# Unsere Highlights



*Medikamente müssen in der EU vor ihrer Zulassung hinsichtlich ihres Umwelt- risikos bewertet werden. Sind nicht genügend Daten dafür vorhanden, entwickeln Fraunhofer-Forschende im Projekt PREMIER einen Read-Across-Ansatz, um die Daten- lücken durch Extrapolation von relevanten Daten ver- wandter Stoffe zu schließen.*

## **Projekt PREMIER: Umweltrisiken von Arzneimitteln beherrschen**

Arzneimittelwirkstoffe können auf verschie- denen Wegen in die Umwelt gelangen und möglicherweise dort freilebende Tiere und Ökosysteme schädigen. Daher müssen in der EU neue Medikamente vor der Zulassung einer Umweltrisikobewertung (ERA) unterzogen werden.

Das Fraunhofer ITEM kooperiert im IMI-Projekt PREMIER mit zahlreichen Partnern aus dem öffentlichen und privatwirtschaftlichen Bereich mit dem Ziel, ein besseres Rahmenkonzept für die Bewertung und Charakterisierung der Umweltrisiken von pharmazeutischen Wirk- stoffen zu schaffen. Nach diesem Konzept könnten ältere Wirkstoffe, die noch nie eine ERA durchlaufen haben, für weitere Unter- suchungen priorisiert werden. Ebenso könnte es verwendet werden, um bei neuen Wirkstof- fen, die noch in der Entwicklung sind, potenzi- elle Umweltrisiken frühzeitig zu identifizieren. Bestandteil des Projekts ist es, eine Datenbank anzulegen, die ökotoxikologische Studien

sowie Studien zum Verbleib von Arzneimittel- wirkstoffen in der Umwelt enthält und die es erlaubt, die Daten für die Entwicklung von Modellen zur Vorhersage von Umweltdaten bereitzustellen. Am Fraunhofer ITEM ist ein Team der Chemikalienbewertung für die Eva- luierung der Qualität und Relevanz der Daten in der Datenbank verantwortlich. Dies soll die Verlässlichkeit der Daten für eine spätere Ver- wendung zur Bewertung des Umweltrisikos gewährleisten. Auch die Erstellung von tech- nischen Hilfsrichtlinien für Interessengruppen zur Nutzung der Datenbank mit verschiedenen Anforderungen gehört zu den Aufgaben. Des Weiteren entwickeln Fraunhofer-Forschende in diesem Projekt einen Read-Across-Ansatz, um Datenlücken durch Extrapolation von rele- vanten Daten verwandter Stoffe zu schließen. Auch die Möglichkeiten der Interspezies-Extra- polation sollen untersucht werden. PREMIER möchte dazu beitragen, dass Arzneimittel generell umweltfreundlicher konzipiert sowie die umweltrelevanten Daten zu Wirkstof- fen besser sichtbar und für alle Beteiligten zugänglich gemacht werden.

## Präklinische Studien zur Umwidmung von Aloxistatin

Infektionen mit SARS-CoV-2 können zu schweren Verläufen von COVID-19 führen. Effiziente Therapien, die die Sterblichkeit bei dieser Erkrankung begrenzen und somit auch zu einem gut funktionierenden Gesundheitssystem beitragen, sind weiterhin stark gefragt. Aloxistatin (E64D) ist ein seit vielen Jahrzehnten bekannter Cysteinprotease-Inhibitor, der zur Therapie von neurodegenerativen Erkrankungen und Muskeldystrophie entwickelt wurde. Ebenso zeigte Aloxistatin in vitro eine effiziente Hemmung der Virusreplikation von SARS-CoV-2, wodurch dieses bereits klinisch erprobte Medikament möglicherweise für ein sogenanntes »Drug Repurposing«, einer Umwidmung für die Indikation COVID-19 geeignet ist.

Im Rahmen des BMBF-Förderaufrufs »Erforschung von COVID-19 im Zuge des Ausbruchs von SARS-CoV-2« wurden am Fraunhofer ITEM inhalationstoxikologische Studien unter GLP-Standard für die Zulassung des Cysteinprotease-Inhibitors Aloxistatin durchgeführt. Dabei ging es um sicherheitspharmakologische wie auch histopathologische Endpunkte und Blutuntersuchungen. Aufgrund der erfolgreichen toxikologischen Charakterisierung von Aloxistatin wird nun am Universitätsklinikum Freiburg im Breisgau eine Phase-I-Studie zur Inhalation von Aloxistatin an gesunden Probanden initiiert.

## COVID-19 behandeln: Präklinische Studien zum Wirkstoff Nafamostatmesylat

Neu entwickelte Medikamente zur Behandlung von COVID-19 sind lediglich eingeschränkt verfügbar. Die Umwidmung bereits vorhandener Medikamente, das sogenannte »Drug Repurposing«, könnte neue Therapieoptionen möglichst zeitnah eröffnen. Ziel des BMBF-geförderten Forschungsvorhabens RENACO ist es, den Wirkstoff Nafamostatmesylat hinsichtlich seiner Effektivität und Toxizität bei der Behandlung von SARS-CoV-2-Infektionen zu untersuchen und somit relevante Daten für die Durchführung einer klinischen Studie zur Verfügung zu stellen.

Nafamostatmesylat ist ein seit Jahren eingesetztes Medikament zur intravenösen Behandlung von Entzündungen der Bauchspeicheldrüse. Der Wirkstoff weist zudem eine hohe antivirale Aktivität auf und könnte durch die inhalative Gabe die Ausbreitung einer SARS-CoV-2-Infektion in der Lunge aufhalten. Am Fraunhofer ITEM wurden hierzu in einem translationalen Ansatz präklinische Untersuchungen durchgeführt. So wurde die Zytotoxizität der Substanz in vitro in Lungenzellen untersucht. Zudem konnte eine hohe Effektivität des Wirkstoffs in Präzisionslungenschnitten gezeigt werden, die zuvor mit SARS-CoV-2 infiziert wurden. Die Wirkung von Nafamostatmesylat auf die Lungenfunktion wurde ex vivo in isoliert perfundierten Lungen untersucht. Abschließend wurde die Toxizität der Anti-SARS-CoV-2-Therapie in einer Inhalationsstudie an Ratten untersucht. Die Durchführung der GLP-konformen Toxizitätsstudie wurde zuvor mit der zuständigen regulatorischen Behörde abgestimmt. Innerhalb des RENACO-Projekts konnte das Fraunhofer ITEM wertvolle Daten in unterschiedlichsten Testsystemen in vitro, ex vivo und in vivo generieren. Diese liefern in ihrer Gesamtheit eine sichere Grundlage für das Design einer klinischen Studie an Patienten.



*Für das »Drug Repurposing« müssen Medikamente zur Behandlung von SARS-CoV-2-Infektionen auch auf ihre Wirksamkeit und Toxizität getestet werden. Dies geschieht mithilfe von In-vitro- und In-vivo-Studien.*



## Aktionsplan zur Integration neuer methodischer Ansätze in die Risikobewertung

Ergebnisse aus Tierstudien, wie sie häufig zum Zweck der Risikobewertung abgefragt werden, sind wenig oder kaum geeignet, um die beobachtete Toxizität mit Erkenntnissen zum zugrundeliegenden Mechanismus auf molekularer Ebene zu untermauern. Alternative Methoden, sogenannte »new-approach methodologies« (NAMs), bei denen humanrelevante In-vitro-Verfahren, neue analytische Methoden und computergestützte Verfahren kombiniert werden, sind vielversprechende Ansätze, um diese Lücke zu schließen.

Hauptziel eines von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) beauftragten Projekts ist es, Prioritäten für die Einbindung von NAMs in die regulatorische Charakterisierung der Gefahren und Risiken von Chemikalien in Lebens- und Futtermitteln vorzuschlagen. Dazu wurden Schwerpunkte aus den fünf Forschungsbereichen Toxikodynamik, Toxikokinetik, Exposom, gefährdete Bevölkerungsgruppen und Datenintegration ermittelt. Ein Hauptaugenmerk galt dem Reifegrad der alternativen Methoden und Konzepte für den regulatorischen Einsatz – beginnend mit der Forschungsebene über die Validierung in situ bis hin zur Akzeptanz durch die Behörden. Um die Relevanz der fünf Forschungsbereiche für die Reduzierung, Verfeinerung und den Ersatz

von Tierversuchen (3R-Prinzip) zu bestimmen, wurden Herausforderungen und Hindernisse ermittelt und die zum Teil erheblichen Datenlücken analysiert.

Als Ergebnis wurden sieben Forschungsaktivitäten empfohlen, die für die Integration von NAMs in den wissenschaftlichen Bewertungsprozess der EFSA notwendig sind. Zu den empfohlenen Maßnahmen gehört eine Reihe von Proof-of-Concept-Studien, die zum einen die Anwendung spezifischer Konzepte und Modelle in Bezug auf die Toxikodynamik und Toxikokinetik von Substanzen überprüfen, aber auch die Bewertung der Gefährdung für besonders empfindliche Bevölkerungsgruppen erlauben. Zum anderen soll der Anwendungsbereich dieser Modelle auf Verbindungen in Futter- und Lebensmitteln erweitert werden. Die Fallstudien sollen insbesondere Vertrauen in NAM-gestützte Risikobewertungen schaffen und so die Nutzung und die Akzeptanz dieser Technologien verbessern.

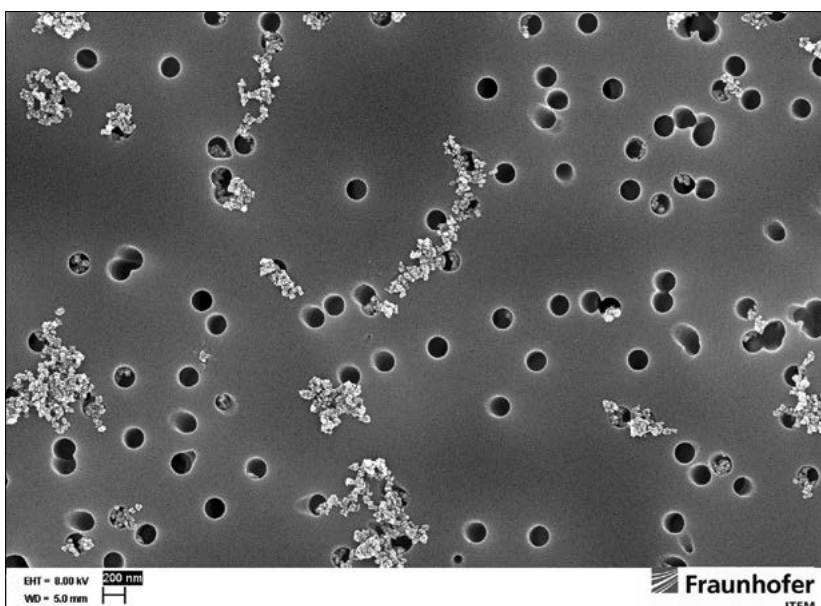
*Wie können alternative Methoden, sogenannte NAMs, in den wissenschaftlichen Bewertungsprozess von Gefahren und Risiken durch Chemikalien in Lebens- und Futtermitteln einfließen? Forschende im EFSA-Projekt haben dafür eine Reihe von Forschungsaktivitäten empfohlen.*

*Carbon Black ist ein schwarzes, fein verteiltes Pulver mit Nano-Anteilen aus hochreinem, elementarem Kohlenstoff. Es liegt in Form von Aggregaten (100-1000 nm) vor, aus denen sich Agglomerate mit Durchmesser von 1-100 µm bilden.*

## Toxikokinetik von Carbon Black

Carbon Black, sogenannter Industrieruß, ist hochreiner elementarer Kohlenstoff in Form von Partikeln, der industriell durch unvollständige Verbrennung oder thermische Zersetzung von gasförmigen oder flüssigen Kohlenwasserstoffen unter kontrollierten Bedingungen hergestellt wird. Dieser technische Ruß ist ein schwarzes, fein verteiltes Pulver mit Nano-Anteilen, das in Form von Aggregaten (100-1000 nm) vorliegt, aus denen sich Agglomerate mit Durchmesser von 1-100 µm bilden. Ein großer Teil des Industrierußes wird in der Gummiindustrie verwendet, vor allem bei der Herstellung von Reifen, aber er ist auch Bestandteil von Farben, Tinten, Beschichtungen und Kunststoffen. Das toxikokinetische Verhalten von nanoskaligen Partikeln nach pulmonaler oder oraler Deposition ist von großem wissenschaftlichem Interesse, da potenziell aufgrund der winzigen Größe eine Wanderung in die Blutbahn und somit eine systemische Belastung des Körpers auftreten könnte.

Die Toxizität von Rußen, z. B. Dieselruß aus Motorabgasen, ist umfassend untersucht worden, wobei diese Rußteilchen z. B. mit



polyaromatischen Kohlenwasserstoffen kontaminiert sein können. Diese Ruße entstehen bei allen unvollständigen Verbrennungsprozessen von kohlenstoffhaltigen Materialien. Die größten gesundheitlichen Bedenken bei Ruß sind die Auswirkungen auf die Lunge bei inhalativer Exposition. Studien an Ratten haben gezeigt, dass die Ablagerung von Partikeln in der Lunge oberhalb bestimmter Konzentrationen zu einer sogenannten Überlastung der Lungenreinigungsprozesse führt. Das wiederum führt zu anhaltenden Entzündungen, der Produktion reaktiver Sauerstoffspezies, der Erschöpfung von Antioxidantien und der Beeinträchtigung anderer Abwehrmechanismen und kann im schlimmsten Fall schließlich zu Lungentumoren führen. Neben dem primären Zielorgan Lunge könnten durch Translokation von Ruß auch andere Organe einer toxischen Wirkung ausgesetzt sein. Ob Carbon Black nach Deposition in der Lunge verbleibt oder auch andere Orte im Körper erreichen kann, sollte in einer von der Europäischen Chemikalienagentur ECHA geforderten Studie geklärt werden.

Ziel der am Fraunhofer ITEM durchgeführten toxikokinetischen Studie war es, festzustellen, ob und in welchem Umfang Carbon Black im Körper absorbiert oder systemisch verteilt werden kann. In der Tierstudie wurden sowohl die pulmonale als auch die orale Aufnahme bewertet, da dies die beiden wichtigsten Expositionswege sind. Das Ergebnis war, dass Carbon Black in Form von mikroskaligen Agglomeraten aus Aggregaten und nicht in Form von freien nanoskaligen Partikeln wirkte und kein Translokationspotenzial zeigte. Der Industrieruß war nach seiner Ablagerung in der Lunge oder im Magen nicht systemisch verfügbar. Eine Publikation der Ergebnisse ist zurzeit in Vorbereitung.

### Nahrungskette im Blick: Mögliche Risiken durch Industriechemikalien untersuchen und bewerten

Auf der Suche nach neu auftretenden Risiken durch Chemikalien in der Nahrungskette arbeiten Forschende des Instituts Wageningen Food Safety Research (Projektleitung), der Universität für Chemie und Technologie in Prag und des Bereichs Chemikaliensicherheit



und Toxikologie am Fraunhofer ITEM gemeinsam an dem von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) finanzierten Projekt »Screening for emerging chemical risks in the food chain« (OC/EFSA/SCER/2020/02).

Bereits in früheren Projekten wurden 212 unter REACH registrierte Industriechemikalien als Stoffe mit »potenziell neu auftretenden Risiken« identifiziert, weil diese Stoffe möglicherweise in der Nahrungskette auftreten könnten. Im aktuellen Projekt werden Screening-Methoden zum Nachweis dieser Verbindungen nach einem abgestuften Konzept entwickelt und zum Nachweis und zur Quantifizierung in Lebensmittelrohstoffen aus verschiedenen Ländern eingesetzt. Darüber hinaus werden die Lebensmittel auch durch eine nicht zielgerichtete Screening-Strategie auf unbekannte halogenierte organische Chemikalien untersucht. Experten des Fraunhofer ITEM arbeiten an der Festlegung gezielter Nachweisgrenzen auf der Grundlage der Toxizität der Substanzen. Sie werden für ausgewählte Substanzen, die in den Lebensmitteln identifiziert wurden, eine vorläufige Risikobewertung im Hinblick auf die menschliche Gesundheit durchführen, um die Signifikanz des Vorkommens zu bewerten. Ebenso werden sie die potenzielle Aufnahme bewerten und mit toxikologischen Ausgangswerten in einem sogenannten »Margin-of-Exposure«-Ansatz vergleichen.

*Auch von bereits bekannten Industriechemikalien können bisher unbekannte, neue Risiken ausgehen und sich in der Nahrungskette niederschlagen. Forschende am Fraunhofer ITEM untersuchen und bewerten diese Risiken im Rahmen eines EFSA-Projekts.*



*In-vitro-Modelle gehören zum »Next Generation Risk Assessment«: Mit dem Expositionsgerät P.R.I.T.® ExpoCube®, das am Fraunhofer ITEM entwickelt wurde, können die Forschenden an der Luft-Flüssigkeitsgrenze untersuchen, wie flüchtige Substanzen auf menschliche Lungenzellen und -gewebe einwirken – damit simulieren sie in vitro die Situation in der menschlichen Lunge.*

### **Humanbasierte Prüfstrategien für die Risikobewertung der nächsten Generation**

Mit der modernen Risikobewertung möchte man die Mechanismen, die zu toxischen Effekten im Menschen und in Subpopulationen führen, besser verstehen. Bisher verwendete Tierversuche werden daher zunehmend durch humanbasierte In-vitro- und In-silico-Ansätze abgelöst, ganz dem 3R-Prinzip folgend. 3R bedeutet, Tierversuche zu reduzieren, zu verfeinern und wenn immer möglich zu ersetzen (engl. »reduce«, »replace« und »refine«). Die Entwicklung und Verbesserung dieser neuen, integrierten Teststrategien steht im Fokus des europäischen Projekts RISK-HUNT3R, in dem unter der Leitung von Prof. Bob van de Water, Universität Leiden (Niederlande), 37 Partner aus Industrie (40 %), Hochschulen (55 %) und Zulassungsbehörden (5 %) kooperieren.

Integrierte Ansätze zu entwickeln, zu validieren und zu implementieren, um den Weg für die Risikobewertung der nächsten Generation, das sogenannte »Next Generation Risk Assessment«, zu ebnen, ist die Vision von RISK-HUNT3R. Innovative, auf Mechanismen basierende neue Methoden (»new-approach methodologies«, kurz NAMs), die für die menschliche Gesundheit relevant sind, sind

ausschließlich In-silico- und In-vitro-Methoden. In dem Projekt wird eine Strategie zur Bewertung der chemischen Exposition, Toxikokinetik und Toxikodynamik durch eine systematische und iterative Bewertung der NAM-Toolbox optimiert. ITEM-Forschende werden maßgeblich zur Entwicklung eines Expositionsmodells beitragen, das die Modellierung der externen menschlichen Exposition mit der Modellierung der internen Konzentration über physiologisch basierte pharmakokinetische Modelle (PBPK) verbindet. Es werden unter anderem In-vitro-ADME-Modelle entwickelt, um die Absorption, den Metabolismus und die Verteilung von inhalierten Substanzen in den Atemwegen darzustellen. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Integration von NAM-Daten und -Modellen in die Entscheidungsfindung bei der regulatorischen Risikobewertung.

### **Umweltverträglichkeitsprüfung von Tierarzneimitteln: Wirkstoffbasiertes System im Test**

Seit Jahrzehnten wird sowohl in der Wissenschaft als auch in der Politik über die Schwächen der aktuell in der EU obligatorischen produktbasierten Umweltverträglichkeitsprüfung von Tierarzneimitteln und die Art möglicher Alternativen diskutiert. Im Rahmen



des Projekts MONO4ERA beauftragte die Europäische Kommission das Fraunhofer ITEM mit einer Machbarkeitsstudie. In dieser Studie ermittelte, erhob und analysierte die Abteilung Regulatorik (Bereich Chemikaliensicherheit und Toxikologie) gemeinsam mit Projektpartnern Daten, um die Machbarkeit eines wirkstoffbasierten Ansatzes, eines sogenannten Monographiesystems, und anderer möglicher Alternativen zu bewerten. Das in mehreren Veröffentlichungen beschriebene Monographiesystem sowie von zwei Industrieverbänden vorgestellte Alternativen wurden im Hinblick auf mögliche Auswirkungen sowie ihre Effizienz und Effektivität zur Erreichung der in der Verordnung (EU) 2019/06 definierten Ziele untersucht, nämlich eine Verringerung des Verwaltungsaufwands, die Weiterentwicklung des Binnenmarktes und eine bessere Verfügbarkeit von Tierarzneimitteln bei gleichzeitiger Gewährleistung des höchsten Maßes an Schutz der Gesundheit von Mensch, Tier und Umwelt. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass insbesondere im Hinblick auf die Ziele der EU ein Monographiesystem gerechtfertigt, verhältnismäßig und langfristig auch bezahlbar wäre. Außerdem legte das Studienkonsortium im Abschlussbericht einen umfassenden Vorschlag für eine Gesetzesänderung zur Einführung eines Monographiesystems im Rahmen der bestehenden Verordnung (EU) 2019/06 vor.

### Schadstoffe im Wasser erkennen und vermeiden

Nicht nur giftig, sondern auch besonders langlebig und mobil sind bestimmte Chemikalien, die unser Trinkwasser bedrohen. Eine Kontamination kann irreparabel sein, weil diese sogenannten persistenten, mobilen Substanzen, kurz PM, Filter überwinden und die Trinkwasseraufbereitung überstehen. PM werden häufig bei der Herstellung von Funktionstextilien eingesetzt, aber auch in der Papierindustrie oder in Pflanzenschutzmitteln. In dem EU-Projekt »Zero pollution of persistent, mobile substances«, kurz ZeroPM, arbeiten Forschende der Abteilung In-silico-Toxikologie am Fraunhofer ITEM unter der Leitung des Norwegischen Geotechnischen Instituts zusammen mit 15 Partnern an einem wirkungsvollen Schutz von Mensch und Umwelt. Das Fraunhofer-Team will Gefährdungen durch PM-Substanzen identifizieren und charakterisieren. Dafür modelliert es die Aufnahme und Verteilung dieser Stoffe im Menschen. Die Risikobewertung der toxischen Wirkung soll helfen, Präventions- und Sanierungsstrategien zu entwickeln. Gleichzeitig wollen die Forschenden dazu beitragen, dass neue kritische Stoffe in Zukunft schneller erkannt und vermieden werden können.



*Natürliche Barrieren im Wasserkreislauf wie die Filterung während der Bodenpassage halten persistente, mobile Substanzen nicht zurück.*

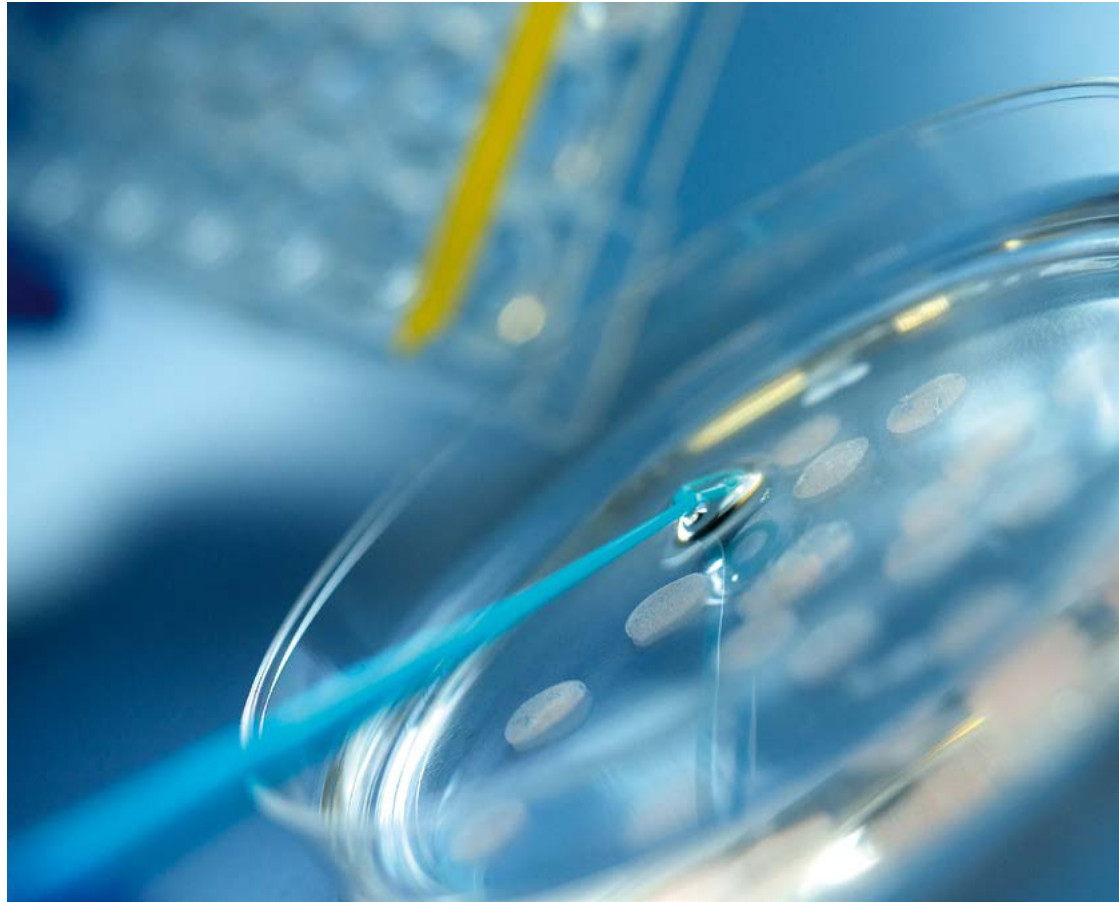
*Ein Ziel des Projekts MONO4ERA war es, die Machbarkeit eines wirkstoffbasierten Ansatzes, eines sogenannten Monographiesystems, und anderer möglicher Alternativen zur Prüfung der Umweltverträglichkeit von Tierarzneimitteln zu bewerten.*



# Infektionsforschung

---

Antiinfektive Arzneimittel gegen  
Bakterien und Viren entwickeln und testen



Forschung auf dem Gebiet der Infektionskrankheiten erlangte mit Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie eine besondere Bedeutung. So wurden am Fraunhofer ITEM mithilfe von Förderprogrammen der Fraunhofer-Gesellschaft und des Bundesministeriums für Bildung und Forschung sowie im Rahmen von Auftragsforschung für Unternehmen innerhalb kürzester Zeit zahlreiche Projekte auf den Weg gebracht. Ziele dabei waren, die Infektiosität und Übertragbarkeit von SARS-CoV-2 besser zu verstehen, coronaspezifische aktive und passive Impfstoffe zu entwickeln sowie die Sicherheit und Wirksamkeit von Therapeutika zur Behandlung von COVID-19 zu prüfen. Die Erkenntnisse aus vielfältigen Forschungsprojekten am Fraunhofer ITEM leisten einen wertvollen Beitrag im Kampf gegen die Corona-Pandemie und generieren Wissen für mögliche zukünftige Pandemien. Beispielsweise gelang es Forschenden des Bereichs »Pharmazeutische Biotechnologie«, neutralisierende Antikörper gegen SARS-CoV-2 als Prüfpräparat in Rekordzeit zu herzustellen: In weniger als sieben Monaten wurde das Prüfpräparat in die klinische Prüfung überführt.

Die dringend benötigten Wirkstoffe gegen Atemwegsinfektionen und neue präklinische Infektionsmodelle entwickeln die Forschenden in Forschungsk Kooperationen, beispielsweise im Rahmen des deutsch-australischen Konsortiums iCAIR®. Die Formulierung und die Art der Verabreichung von antiinfektiven Wirkstoffen ist außerdem ein aktuelles Forschungsthema am Institut. Daher wird die Kompetenz für die Formulierungsentwicklung weiter ausgebaut und die Entwicklung und Herstellung von Antiinfektiva als Wirkstoffaerosole für die Verabreichung über die Atemwege intensiv vorangetrieben.

Im Hinblick auf bakterielle Infektionen liegt am Fraunhofer ITEM ein besonderer Schwerpunkt auf der Entwicklung von Herstellungsverfahren für Bakteriophagen – auf diesem Gebiet ist das Institut führend. Phagen werden als Prüfpräparate hergestellt und Modelle für Tests auf Sicherheit und Wirksamkeit etabliert.

# Unsere Highlights

*Um gegen heute noch unbekannte Erreger zielgerichtet und schnell neue Medikamente entwickeln zu können, wurden im Projekt BEAT-COVID eigenständige neuartige Therapiestrategien und Plattformtechnologien aufgebaut.*

## Mit neuartigen RNA-Therapien und Plattformtechnologien für die Zukunft gewappnet

Die SARS-CoV-2-Pandemie zeigt, wie dringend neue Therapien zur Behandlung von COVID-19 entwickelt werden müssen, und gleichzeitig wird die Notwendigkeit deutlich, zukünftig auf neu auftretende Virusinfektionen gut vorbereitet zu sein. Um dieser Pandemie zu begegnen und auch gegen zukünftig neu auftretende, Pandemie-auslösende Erreger gewappnet zu sein, wurden im Rahmen des Fraunhofer-Anticorona-Programms im Projekt BEAT-COVID neuartige RNA-Therapiestrategien entwickelt und Plattformtechnologien aufgebaut. Diese dienen der Herstellung, Entwicklung und Prüfung sowie Zulassung von neuartigen Therapeutika zur Behandlung von Infektionskrankheiten, aktuell primär von COVID-19.

Koordiniert vom Fraunhofer ITEM sind vier weitere Fraunhofer-Institute (IAP, ISC, IZI, IZM) am Konsortium beteiligt sowie in Kooperation die Universität Leipzig, die Universität Würzburg und die Medizinische Hochschule Hannover. BEAT-COVID verfolgte durch eine Bündelung Fraunhofer-weiter Kompetenzen in der präklinischen und klinischen Medikamentenentwicklung drei Ziele: das Virus am Eintritt in die Zelle hindern, das Virus direkt bekämpfen und schließlich die vom Virus ausgelöste, überschießende Immunreaktion regulieren.

Im Mittelpunkt dieser Ansätze standen die Entwicklung von RNA-Therapeutika und deren virale und nicht-virale Verpackung sowie die Entwicklung des Antikörpers Palixizumab zur Behandlung von COVID-19. Die Forschenden konnten einen Teil der gewonnenen Ergebnisse vor Kurzem erfolgreich publizieren (Friedrich et al., 2022: DOI 10.3389/fbioe.2022.801870). Durch die Etablierung von Plattformtechnologien sollen neue Medikamente zukünftig auch gegen weitere Viren und Infektionserreger zielgerichtet und schnell entwickelt und geprüft werden können.

## Aufbau einer »Screening-Pipeline« zur Entwicklung neuer COVID-19-Therapeutika

Die COVID-19-Pandemie hat Forschende unterschiedlicher Fachrichtungen zusammengebracht, um an der Prävention und Behandlung dieser Krankheit zu arbeiten. Die aktuelle Entwicklung von Impfstoffen und Medikamenten konzentriert sich häufig auf das bekannte Spike-Protein, das für die Bindung des Virus an Wirtszellen relevant ist. Aber rasche Veränderungen am viralen RNA-Genom in relativ kurzen Zeitabschnitten haben uns gelehrt, dass eine einzige Strategie nicht ausreicht, um die Pandemie langfristig erfolgreich zu



bekämpfen. Mit dem Ziel, Wirkstoffe zu identifizieren, die spezifisch die Verpackung des SARS-CoV-2-Genoms in das Viruspartikel verhindern und somit auch die Virusvermehrung, kooperiert die Arbeitsgruppe für »Hochdurchsatz-Drug- und -Target-Discovery« am Fraunhofer ITEM in Regensburg mit Partnern aus der Universität Regensburg und der Firma Zbind GmbH. Das Projekt wird von der Bayerischen Forschungsstiftung gefördert.

Das Team um Prof. Gernot Längst von der Universität Regensburg hat eine neue Strategie gegen die Vermehrung des Virus entwickelt, die darauf abzielt, den Zusammenbau der Viruspartikel in infizierten Zellen zu unterbinden. Eine wichtige Rolle spielt hierbei die Bindung der Virus-RNA an das Nukleokapsid-Protein (N-Protein), welches die Verpackung des Virusgenoms in Viruspartikel organisiert und somit für das Zusammensetzen des reifen Viruspartikels notwendig ist. Anders als das Spike-Protein ist das N-Protein für die Vermehrung des Virus unerlässlich und deswegen nicht anfällig für Mutationen. Dieser Prozess stellt die Achillesferse der Virusinfektion dar und er kann durch eine Unterbrechung der Interaktion zwischen viraler RNA und N-Protein gezielt unterbunden werden. Um Wirkstoffe zu ermitteln, die die Bindung von Virus-RNA an das N-Protein verhindern, hat das Konsortium eine Bibliothek mit 2,5 Millionen Wirkstoffen in silico geprüft.

Die Fraunhofer-Forschenden in Regensburg haben 500 dieser Wirkstoffe im Labor untersucht. Das Screening wurde mit einem speziell entwickelten, automatisierten und hochskalierten biochemischen Test durchgeführt. Bei diesem Test kann die Bildung von biomolekularen Kondensaten aus RNA und N-Protein während der Flüssig-Flüssig-Phasentrennung (engl. liquid-liquid phase separation, kurz LLPS) nach Behandlung mit chemischen Substanzen gemessen werden. Größe und Morphologie des Kondensats wurden mithilfe von automatischer Hochdurchsatz-Screening-Mikroskopie analysiert.

Zusätzlich wählten die Forschenden etwa 20 000 Substanzen mit maximaler Diversität für biochemische Untersuchungen aus. Die Identifizierung von Wirkstoffen, die auf die Vervielfältigung des Virus abzielen, könnte



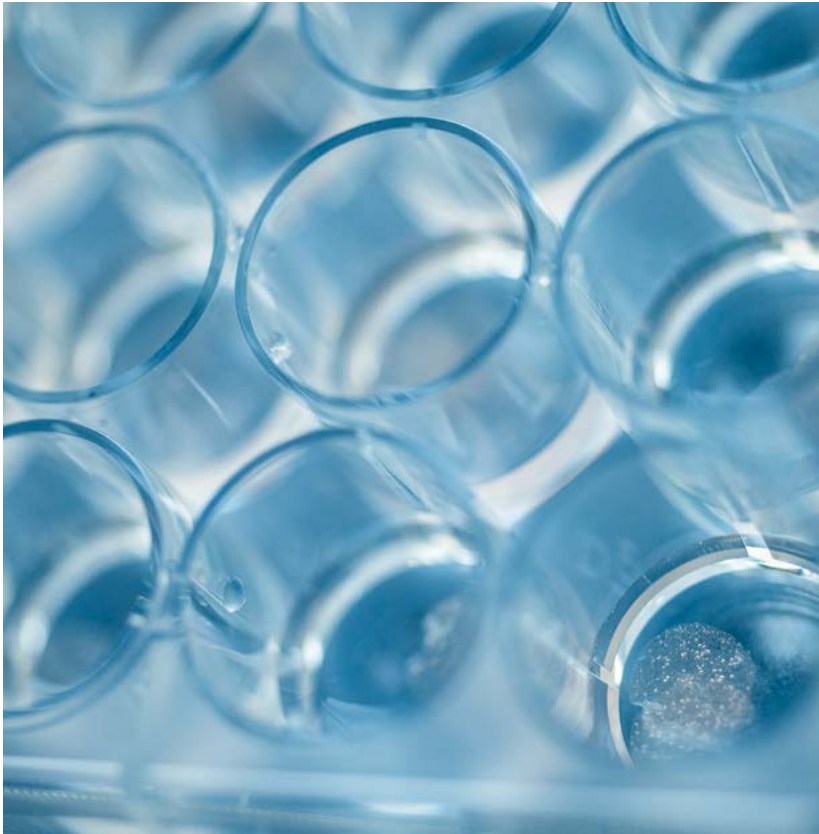
richtungsweisend für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien mit hohem wirtschaftlichen Potenzial sein.

### **Menschliche, lebende Lungenschnitte als Testsystem zur Entwicklung von Arzneistoffen gegen COVID-19**

Bis Ende 2021 verursachte der Erreger »Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom Coronavirus 2«, kurz SARS-CoV-2, mehr als 450 Millionen nachgewiesene Infektionen und mehr als 6 Millionen Todesfälle ([www.worldometers.info/coronavirus](http://www.worldometers.info/coronavirus)). Die im Menschen ausgelöste Erkrankung wird als COVID-19 bezeichnet. Ohne frühzeitige Behandlung entwickeln etwa 10 bis 15 Prozent der Patientinnen und Patienten einen schweren Verlauf von COVID-19, der zum Tod führen kann. Abgesehen von den jetzt verfügbaren Impfstoffen gibt es weiterhin einen Bedarf für neue antivirale Arzneistoffe und Behandlungsstrategien.

Das Fraunhofer ITEM beteiligt sich an der Suche nach neuen Wirkstoffen gegen COVID-19. Zur Target-Identifizierung und Lead-Optimierung neuer Arzneistoffe werden humanrelevante, prädiktive Ex-vivo-Systeme wie lebende Präzisionslungenschnitte (Precision-Cut Lung Slices, kurz PCLS) eingesetzt.

*Bei der Suche nach Wirkstoffen, die spezifisch die Verpackung des SARS-CoV-2-Genoms in das Viruspartikel verhindern und somit auch dessen Vermehrung unterbinden, nutzen die Fraunhofer-Forschenden in Regensburg das Hochdurchsatz-Screening.*



*Die antivirale Wirkung verschiedener Substanzen wird mithilfe von menschlichen Präzisionslungenschnitten untersucht, die mit SARS-CoV-2 infiziert wurden.*

Für diese Studien, die in Kooperationen mit Universitäten und anderen Instituten durchgeführt werden, werden PCLS aus menschlichem Lungengewebe gewonnen und im Labor mit SARS-CoV-2 infiziert. Die Ergebnisse zeigten, dass sich das Virus im Gewebe vermehrt und die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren induziert. Durch eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneistoffen wie Cyclosporin A<sup>1</sup>, Fluoxetin<sup>2</sup>, Nafamostat oder Camostat<sup>3</sup> kann deren antivirale Wirkung untersucht werden. Arzneistoffe, die sich in diesem und anderen Modellen als wirksam und sicher erweisen, werden derzeit zur Behandlung von COVID-19-Patientinnen und Patienten weiterentwickelt.

- 1 Sauerhering et al., 2022: DOI 10.1164/rccm.202108-1830LE
- 2 Zimniak et al., 2021: DOI 10.1038/s41598-021-85049-0
- 3 Hoffmann et al., 2021: DOI 10.1016/j.ebiom.2021.103255

## **Aerosole in der Pandemie: Ihre Rolle und die Entwicklung und Bewertung von Schutzmaßnahmen**

Aerosole haben eine besondere Bedeutung bei der Übertragung und Ausbreitung des SARS-Coronavirus-2. Beim Atmen, Sprechen, Niesen und Husten werden auch sehr feine Tröpfchen – kleiner als 10 bis 20 µm – ausgeschieden, die lange in der Luft schweben bleiben. Sie bestehen aus Speichel und Lungenflüssigkeit und bieten einen Lebensraum, in dem das Coronavirus mehrere Stunden überleben kann. Aerosole können sich über große Strecken ausbreiten, sodass auf diesem Weg eine mit SARS-CoV-2 infizierte Person andere Personen in ihrer unmittelbaren Nähe, aber auch weiter von ihr entfernt, anstecken kann. Aus dieser Situation heraus haben Forschende am Fraunhofer ITEM in mehreren Projekten die Schritte einer Präventionsstrategie erarbeitet. An den verschiedenen von Fraunhofer geförderten Projekten – AVATOR, CoClean-up und QUELLE – beteiligten sich insgesamt 16 Fraunhofer-Institute mit unterschiedlichster Expertise.

Die Forschungsaktivitäten umfassten eine große Bandbreite, von der Charakterisierung der Virus- bzw. Partikelemission durch eine infizierte Person über die Möglichkeit einer Raumluftdesinfektion bis hin zur Ermittlung und Bewertung des Ansteckungsrisikos in einem definierten Szenario. Die ITEM-Forschenden entwickelten Verfahren für die Herstellung definierter Virenaerosol-Atmosphären, die eine Wirksamkeitstestung von Luftreinigungsverfahren ermöglichen, arbeiteten an der Wirksamkeitstestung gegenüber Corona-Surrogat-Viren und an einer Strategie zur Risikobewertung unter spezifischen Expositionsbedingungen.

Im Rahmen dieser Projekte konnte unter Federführung des Fraunhofer IKTS einerseits ein neuartiges System zur Luftreinigung in geschlossenen Räumen entwickelt werden, welches auf der Grundlage der elektrochemischen Totaloxidation arbeitet. Nach erfolgreicher Entwicklung des Prototyps soll dann weiterführend eine Systemoptimierung und die Entwicklung eines marktfähigen Produkts vorangetrieben werden. Andererseits konnte am Beispiel von Mitarbeitenden in der

industriellen Fertigung in zwei unterschiedlichen Betrieben ein Modell zur Ermittlung und Bewertung des Ansteckungsrisikos entwickelt werden. Hilfreich war dafür die ITEM-Expertise im Bereich der Aerosolemission und -verteilung und der Charakterisierung spezifischer Expositionssituationen.

Die guten Resultate in den verschiedenen Projekten konnten erzielt werden aufgrund des Zusammenspiels der unterschiedlichen Expertisen auf den Gebieten der Ermittlung der Emission potenziell infektiöser Tröpfchen, der Simulation zur Ausbreitung von Aerosolen in Innenräumen, der agentenbasierten Simulation von Bewegungsmustern der Personen und der Risikomodellierung.

### »Drug Repurposing« für eine beschleunigte Medikamentenentwicklung

Spezifische Medikamente zur Behandlung von COVID-19-Infektionen sind noch immer kaum verfügbar. Bedingt durch lange Entwicklungszeiten neuer Medikamente werden besonders im Falle akuter Situationen wie der COVID-19-Pandemie Alternativen benötigt. »Drug Repurposing«, d. h. die Nutzung von Medikamenten, die bereits für andere Indikationen zugelassen sind, kann hier einen schnelleren Weg zur Bereitstellung von effizienten Therapeutika darstellen.

Forschende am Fraunhofer ITEM untersuchen die Möglichkeiten des Drug Repurposings

sowohl innerhalb des internationalen Konsortiums iCAIR<sup>®</sup> als auch in den Fraunhofer-Projekten DRECOR (Drug Repurposing for Corona) und RENACO (Repurposing Nafamostat Mesylate for COVID-19 prevention) gemeinsam mit externen Partnern wie dem Deutschen Primatenzentrum, dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung und der australischen Griffith University.

Um geeignete Wirkstoffkandidaten zu finden, wurden Substanzbibliotheken durchsucht. Für die Wirkstoffe Camostat und Nafamostat, die in Japan zur Behandlung von Entzündungen der Bauchspeicheldrüse eingesetzt werden, wurde gezeigt, dass sie den Eintritt von SARS-CoV-2 in die Wirtszelle verhindern. Experimente in Zellkulturen und menschlichen Gewebemodellen bestätigen die Wirksamkeit und Sicherheit beider Kandidaten. Zukünftig soll die Wirksamkeit der beiden Wirkstoffe auch bei möglicherweise neuen SARS-CoV-2-Varianten untersucht werden.

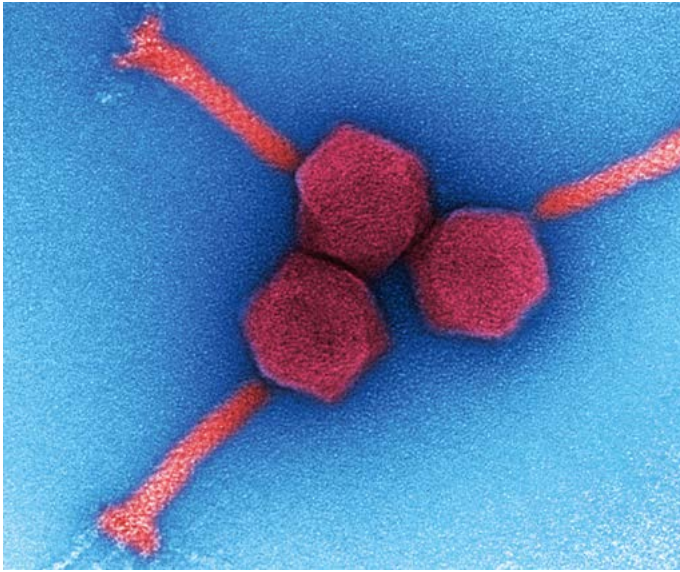
Zur Optimierung der Wirksamkeit und Reduktion möglicher Nebenwirkungen ist eine gezielte Wirkstofffreisetzung am Ort der Infektion geplant. Aus diesem Grund wird der Topkandidat Nafamostat für eine inhalative Verabreichung weiterentwickelt. Um Nafamostat als inhalatives Therapeutikum für COVID-19-Erkrankte bereitstellen zu können, führen Forschende am Fraunhofer ITEM In-vivo-GLP-Studien zur Inhalationstoxikologie durch und entwickeln Geräteprototypen zur inhalativen Gabe für den Einsatz in klinischen Studien.



*Auch Medikamente, die bereits für andere Indikationen zugelassen sind, müssen auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit untersucht werden. Forschende am Fraunhofer ITEM nutzen dafür auch menschliches Lungengewebe.*



*Im Corona-Projekt QUELLE sind die ITEM-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler luftgetragenen Infektionsrisiken auf der Spur.*



*Im Projekt PhagoFlow gehören auch E. coli-Bakterien zu den Zielerregern einer Therapie mit Bakteriophagen. Hier im Bild sind E. coli-spezifische Phagen in Rot dargestellt (eingefärbte elektronenmikroskopische Aufnahme; mit freundlicher Genehmigung von M. Rohde, HZI).*

### Praktikabilität der Phagentherapie in Deutschland

Im Projekt PhagoFlow sollen die infrastrukturellen Voraussetzungen für die magistrale Zubereitung von Phagen in Deutschland zur Behandlung von Erkrankten mit Wundinfektionen der Extremitäten ermittelt werden. In dem vom Gemeinsamen Bundesausschuss ausgelösten und vom Innovationsfond des Deutschen Bundestages geförderten Projekt kooperieren das Fraunhofer ITEM, das Leibniz-Institut DSMZ und das Bundeswehrkrankenhaus Berlin.

Zunächst identifizierte die DSMZ 12 Phagen gegen verschiedene von der WHO priorisierte Erreger aufgrund ihrer biologischen Eigenschaften: komplementäres Wirtsspektrum, hohe lytische Aktivität, Abwesenheit unerwünschter Gene. Diese Phagen sollten dann für die magistrale Anwendung hergestellt werden. Die Herausforderung dabei ist allerdings das Fehlen einer regulatorischen Richtlinie und einer Arzneimittelmonographie. Daher konzentrierten sich die ITEM-Forschenden zunächst auf die Erarbeitung und anschließende Abstimmung von Mindestanforderungen an Qualitätskontrollprüfungen, an GMP-Aspekte und an die Reinheit der Phagenpräparate mit den zuständigen Behörden. Ziel dabei war es, eine hohe Patientensicherheit mit einer kosteneffektiven und zeitsparenden Produktion zu verbinden.

Es folgten Pilotproduktionen der vielversprechendsten Phagen auf der Basis der zuvor entwickelten pharmazeutischen Qualitäts- und GMP-Anforderungen. Anschließend sollen Phagenpräparate von der Bundeswehrkrankenhausapotheke Berlin basierend auf Phagogrammen (Empfindlichkeitstests von Erregern gegenüber Phagen) patientenindividuell formuliert und von der Klinik für Unfallchirurgie an ausgewählte Patientinnen und Patienten verabreicht werden.

### Bakteriophagen: Neue Therapien mit »alten« Antiinfektiva

Ziel des Projekts Phage4Cure ist es, Bakteriophagen (kurz Phagen) als Antiinfektiva gegen bakterielle Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* zu etablieren – einem Bakterium, das mit Infektionen im Krankenhaus und mit Mukoviszidose in Verbindung gebracht wird. Der Bereich Pharmazeutische Biotechnologie am Fraunhofer ITEM in Braunschweig entwickelt mit zuvor vom Leibniz-Institut DSMZ ausgewählten Phagen Herstellungsverfahren, die die Bakteriophagen als pharmazeutische Wirkstoffe eines künftig inhalativ zu verabreichenden Arzneimittels liefern. Das Herstellungsverfahren beinhaltet die Kultivierung des Produktionsstamms, die Vermehrung der Phagen im Produktionsstamm sowie Ernte, chromatographische Reinigung, Formulierung und Abfüllung der Phagen zu Prüfärzneimitteln. Angestrebt wird dazu eine weitgehend standardisierte und plattformartige Herstellungstechnologie, die es später erlaubt, die Herstellung durch Anpassung nur weniger Parameter auf neue Phagen umzustellen.

Die spezifischen Phagen konnten in erforderlichen Mengen und pharmazeutischer Qualität als Wirkstoffe hergestellt und für präklinische Untersuchungen zu Pharmakologie und Toxikologie an die Projektpartner der Charité Berlin und des Fraunhofer ITEM in Hannover abgegeben werden. Für die erste Phase der klinischen Prüfung wurden Phagen-Prüfärzneimittel in Pharmaqualität unter den Vorgaben des Qualitätssicherungssystems GMP hergestellt. Mit dem Beginn der ersten klinischen Prüfung mit Bakteriophagen in Deutschland wird im zweiten Halbjahr 2022 gerechnet.



## RSV-vermitteltes Asthma mit neuartigen Therapieansätzen verhindern

Das respiratorische Synzytialvirus (RSV) löst bei gesunden Erwachsenen meist milde Atemwegsinfektionen aus. Bei Kleinkindern kommt es jedoch oft zu schweren Verläufen. Diese werden in Zusammenhang mit der späteren Entwicklung von Asthma gebracht. Noch ist dieser Zusammenhang wissenschaftlich ungeklärt und effektive Behandlungs- und Präventionsmöglichkeiten fehlen.

Die Forschenden am Fraunhofer ITEM haben ein Modell etabliert, das die Virusinfektion in lebendigem, menschlichem Lungengewebe (Precision-Cut Lung Slices, kurz PCLS) ex vivo abbildet. RSV löst im Gewebe ähnliche Reaktionen wie bei Erkrankten aus. Erste Ergebnisse mit infizierten PCLS zeigen dabei nicht nur eine deutliche anti-virale Immunantwort, sondern auch die Aktivierung von Asthma-Biomarkern im Gewebe, die gezielt durch den Einsatz von präventiven Medikamenten geblockt werden könnten.

Parallel hierzu wird in einem interdisziplinären Team im Fraunhofer Cluster of Excellence Immune-Mediated Diseases CIMD eine innovative Impfung entwickelt, die nicht nur vor schweren Atemwegsinfektionen mit RSV schützen soll, sondern auch die damit zusammenhängende Entwicklung von Asthma verhindern könnte. Inaktivierte Viruspartikel werden hierfür in Liposomen verpackt und in die Lunge appliziert. Dadurch soll ein Impfschutz direkt in den Atemwegen aufgebaut werden. Um die Verträglichkeit sowie die immunmodulatorische Wirkung der Impfung zu untersuchen, werden PCLS genutzt. So werden nicht nur wichtige erste Daten zur Anwendung im Menschen gewonnen, sondern auch gezielt Tierversuche vermieden.

## Untersuchung der Tröpfchenresorption von Aerosolen im Ex-vivo-Modell

Die Behandlung der meisten Erkrankungen erfolgt systemisch. In vielen Fällen sind die betroffenen Organe auf diesem Wege gut erreichbar. Die Lunge bietet allerdings die Möglichkeit einer direkten Behandlung über

den Respirationstrakt. So können bei den geeigneten Substanzen größere Wirksamkeit, Robustheit und Effektivität erreicht werden.

Die Verabreichung von Medikamenten über den Respirationstrakt führt allerdings auch zur (unerwünschten) systemischen Aufnahme der Substanz. Um diesen Übergang je nach Größe der vernebelten oder aerosolisierten Substanz zu untersuchen, nutzen Forschende am Fraunhofer ITEM das Ex-vivo-Modell »isoliert perfundierte Rattenlunge« (IPL). In dem alternativen Modell wurde der Übergang einer fluoreszenzmarkierten Substanz in das Perfusat, welches als Blutersatz diente, untersucht. Die Aerosolgenerierung wurde mit zwei Methoden zur Herstellung unterschiedlicher Tröpfchengrößen durchgeführt. Die Kinetik zeigte einen Anstieg an Fluoreszenz im Perfusat über die Dauer des Experiments. Eine Aufnahme der fluoreszierenden Substanz aus größeren Tröpfchen in das Perfusat war höher als aus dem feineren Aerosol. Die Aufnahme von kleinen Molekülen verlief schneller als die von großen Molekülen.

Die IPL stellt ein vielversprechendes Modell – im Sinne des 3R-Prinzips (Replace, Reduce, Refine) – für die Untersuchung von luftgetragenen Substanzen, ihrer Deposition in der Lunge und ihres Übergangs in den Blutkreislauf dar.

*Die »isoliert perfundierte Lunge« ist ein Modell, mit dem luftgetragene Substanzen untersucht werden können. Im Sinne des 3R-Prinzips ist es eine Alternative zum Tiermodell.*



# Tumorforschung

---

Personalisierte Therapiestrategien für Tumorerkrankungen erforschen



Die Erforschung metastatischer Krebserkrankungen sowie die Entwicklung von Diagnostika und pharmazeutischen Produkten stehen am Fraunhofer ITEM in Regensburg im Fokus. Ziel ist es, die Erkrankung des einzelnen Menschen zu verstehen, eine adäquate Diagnostik zu etablieren sowie die Prävention voranzubringen und Therapien zu optimieren.

Eine Expertise der Forschenden liegt in der molekularbiologischen Charakterisierung einzelner Krebszellen, die als zirkulierende Tumorzellen aus Flüssigbiopsien, der sogenannten Liquid Biopsy, oder als disseminierte Krebszellen aus Lymphknotengewebe oder Knochenmark isoliert werden. Um neue therapiebegleitende Monitoring-Strategien zu definieren, wurden das Konzept der Liquid Biopsy und die Technologie zur Einzelzellanalyse weiterentwickelt, sodass auch Krebszellen aus dem Nervenwasser (Liquor cerebrospinalis) isoliert und analysiert werden können.

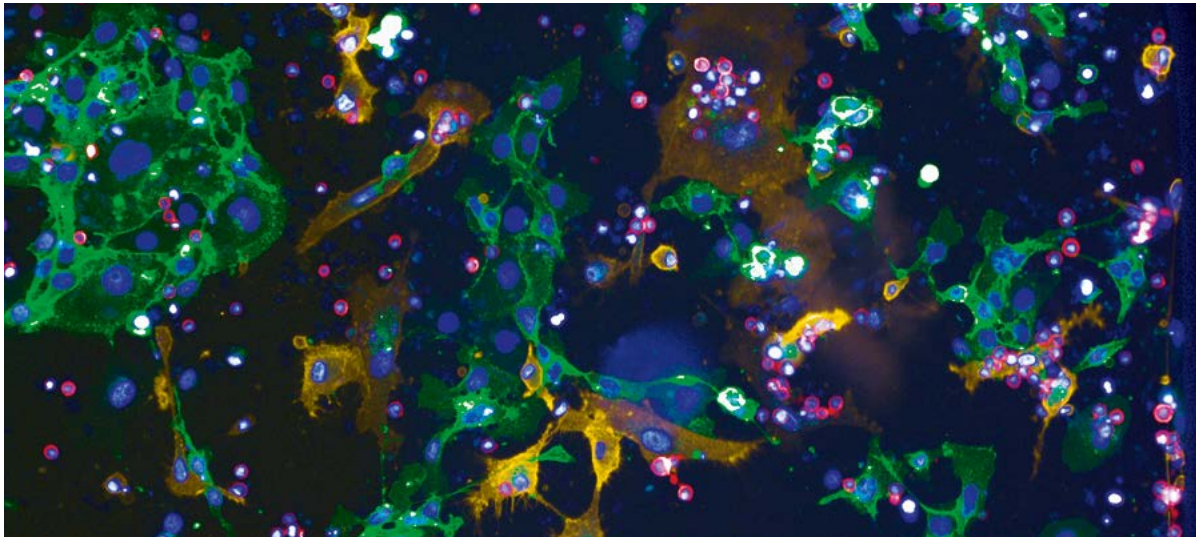
Für die Entwicklung von patientenspezifischen Therapien, beispielsweise mit monoklonalen Antikörpern als Checkpoint-Inhibitoren und Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMPs), etablieren die Forschenden integrierte Teststrategien auf der Basis von Ex-vivo-Modellen aus menschlichen Tumorproben. Außerdem bauen sie das Hochdurchsatz-Wirkstoff-Screening auf der Grundlage von patientenindividuellen Modellen stetig weiter aus. Das am Institut verankerte

Datenmanagement und die fundierte Bioinformatik ermöglichen die passgenaue Analyse der generierten multidimensionalen Daten.

Die biotechnologische Prozessentwicklung und Herstellung neuer aktiver Moleküle und Prüfpräparate gegen Tumorerkrankungen ist am Fraunhofer ITEM am Standort Braunschweig etabliert und wird durch den Aufbau einer Toolbox für Analyse, molekulare Charakterisierung und Zelllinienentwicklung weiter ausgebaut. Im Fokus stehen dabei Herstellungsverfahren für kleine bi-spezifische Single-Chain-Antikörper (BiTEs), die an T-Zellen oder CART-Zellen binden und dazu führen, dass Tumorzellen vom Immunsystem erkannt werden (Immuntherapie).

Die Tumorgenese spielt ebenfalls eine Rolle bei der Risikobewertung von Wirkstoffen und Chemikalien. Auch im Auftrag der europäischen Zulassungsbehörden wie EMA, ECHA und EFSA erarbeitet das Fraunhofer ITEM in verschiedenen Projekten Beispiele einer Risikobewertung nichtgentoxischer Substanzen mithilfe von QSAR- und In-vitro-Modellen. Damit erweitert es auch seinen bereits bestehenden Erfahrungsschatz bei der Erforschung und Anwendung von integrierten Bewertungs- und Teststrategien (IATA) – einer Risikobewertung, die das 3R-Prinzip berücksichtigt.

# Unsere Highlights



*Mehrfarben-Immunfluoreszenzfärbung von kokultivierten Lungen-, Immun- und Stromazellen. Spezifische Zelltypen werden durch eine Reihe von Antikörpern sichtbar gemacht, die Antigene erkennen, welche spezifisch auf der Oberfläche von menschlichen Lungenkrebszellen (grün), Immunzellen (violett) oder Stromazellen (gelb) exprimiert werden.*

## **Patientenspezifische Modellsysteme zur Erforschung der Metastasen-Bildung**

Mehr als 90 Prozent der Krebstodesfälle werden nicht durch Primärtumore, sondern durch Metastasen in entfernten Organen verursacht. Der Ursprung der Metastasen geht dabei auf einzelne gestreute Tumorzellen zurück, welche in ein fremdes Organ einwandern und dort neue metastatische Kolonien bilden. In dem Sonderforschungsbereich/Transregio (SFB/TRR) 305 forschen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler daran, die Mechanismen der frühen Kolonisierung von Tumorzellen besser zu verstehen und spezifische Therapien zu identifizieren, welche die Ausbildung von Metastasen verhindern. Unter der Leitung von Prof. Christoph Klein, Lehrstuhl für Experimentelle Medizin und Therapieverfahren an der Universität Regensburg und Leiter des Bereichs Personalisierte Tumorthherapie am Fraunhofer ITEM in Regensburg, und Prof. Thomas Brabletz, Lehrstuhl für Experimentelle Medizin I mit dem Schwerpunkt Pathogeneseforschung an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg,

sind am SFB/TR 305 auch Forschende der Fraunhofer-Institute EMFT, IIS, IME und IWS beteiligt.

Forschende des Fraunhofer ITEM entwickeln im Rahmen des SFB/TRR 305 neue präklinische Modelle, die den Prozess der Kolonisierung sowie die Interaktionen mit der Mikroumgebung des besiedelten Organs adäquat repräsentieren. Dazu werden gestreute Tumorzellen von Krebskranken in Organoid-Kulturen vermehrt und gemeinsam mit körpereigenen Immunzellen unter Hochdurchsatz-geeigneten Bedingungen kultiviert. Um die Koloniebildung in einer komplexen Mikroumgebung zu untersuchen, werden gestreute Tumorzellen zudem auf Gewebeschnitten aus den metastatischen Organen Lunge, Leber und Lymphknoten mittels mikrofluidischer Chipsysteme kultiviert und charakterisiert. Ziel ist es, mithilfe dieser neuartigen Modelle die molekularen Mechanismen während der Ansiedlung von gestreuten Tumorzellen in verschiedenen Organen zu untersuchen sowie Medikamente, welche die Ausbildung von Metastasen verhindern, zu identifizieren und funktionell zu testen.

## Einzelzell-miRNA-Sequenzierungsmethoden im Vergleich

Zehntausende von kleinen nichtkodierenden RNAs werden vom menschlichen Genom transkribiert. Obwohl sie nicht in Proteine übersetzt werden, tragen diese Moleküle wesentlich zu physiologischen und pathologischen Prozessen bei. Am besten untersucht sind Mikro-RNAs (miRNAs) – evolutionär sehr gut konservierte, 20 bis 25 Nukleotide lange Moleküle, die wichtige posttranskriptionelle Regulatoren sind. Sie binden an komplementäre Regionen von zellulären mRNAs, was zum Abbau oder zur Unterdrückung der Translation dieser mRNAs führt. Bei Krebserkrankungen ist die Transkription vieler miRNAs verändert. Sie eignen sich daher als diagnostische oder prognostische Biomarker und sind vielversprechende neue Medikamente oder therapeutische Zielstrukturen. Die vielversprechenden klinischen Anwendungen von miRNAs erfordern jedoch Methoden zur genauen und reproduzierbaren Quantifizierung der gesamten miRNA-Expression.

ITEM-Forschende der »Personalisierten Tumorthherapie« in Regensburg haben in einer Studie 19 verschiedene Protokollvarianten hinsichtlich ihrer Leistung und Qualität zum Auslesen von miRNAs aus Einzelzellen verschiedener Zelllinien bewertet. Unter Anwendung des leistungstärksten Protokolls konnte aus dem miRNA-Profil einzelner zirkulierender Tumorzellen von Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs auf Ursprungsgewebe und Erkrankung rückgeschlossen werden. Die erhobenen Daten zeigen, dass Einzelzell-miRNA-Profile als potenzielle Biomarker dienen können. Die Arbeit wurde in »Nature Communications« publiziert (Hücker et al., 2021: DOI 10.1038/s41467-021-24611-w).

*Semiautomatisierte  
DEPArray™-Technologie  
ermöglicht molekulare  
Analysen von Einzelzellen.*

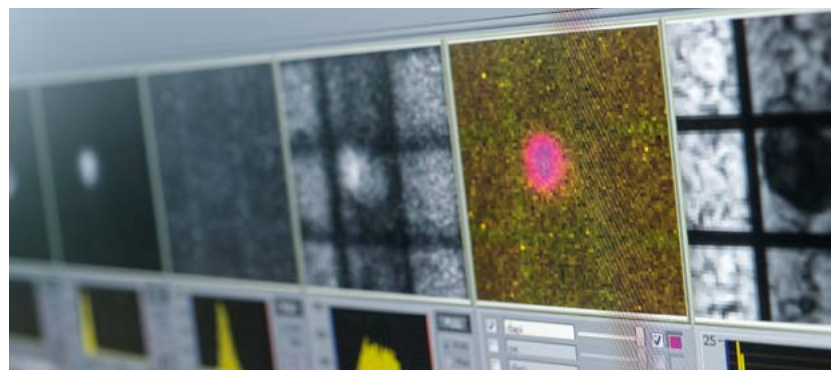
## Liquordiagnostik auf der Basis einzelner Tumorzellen bei Hirntumoren

Primäre und sekundäre Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) weisen nach wie vor eine ungünstige Prognose auf. Dies ist einerseits auf die zelluläre Heterogenität und andererseits auf eine genetische Anpassung und Selektion aggressiver Zellklone unter Therapie zurückzuführen. Erschwerend kommt hinzu, dass Gewebebiopsien aufgrund der Tumorkomplexität im ZNS mit erheblichen Risiken für die betroffenen Patientinnen und Patienten verbunden sind und eine engmaschige molekulare Charakterisierung während des Verlaufs daher schwierig ist.

Forschende des Bereichs »Personalisierte Tumorthherapie« am Fraunhofer ITEM arbeiten deshalb mit der Studiengruppe »Primäre und sekundäre maligne Hirntumoren bei Erwachsenen« am Bayerischen Zentrum für Krebsforschung (BZKF) an Technologien zur minimalinvasiven, longitudinalen molekulargenetischen Charakterisierung dieser Krebserkrankungen. Hierzu wird den Erkrankten Nervenwasser (Liquor cerebrospinalis) durch eine Lumbalpunktion entnommen und diese im Sinne einer Liquid Biopsy auf das Vorhandensein weniger Tumorzellen und anderer relevanter Biomarker hin untersucht. Ziele des Projekts sind zum einen die Festlegung präanalytischer Standards für Biomarkerstudien mit Liquor. Zum anderen sollen molekulargenetische Tests auf der Basis von Panel-Sequenzierungen, also Sequenzierungen eines Sets klinisch relevanter Gene, entwickelt werden. Diese Tests sollen zunächst in klinischen Studien und langfristig für eine prädiktive Diagnostik von ZNS-Tumoren eingesetzt werden.



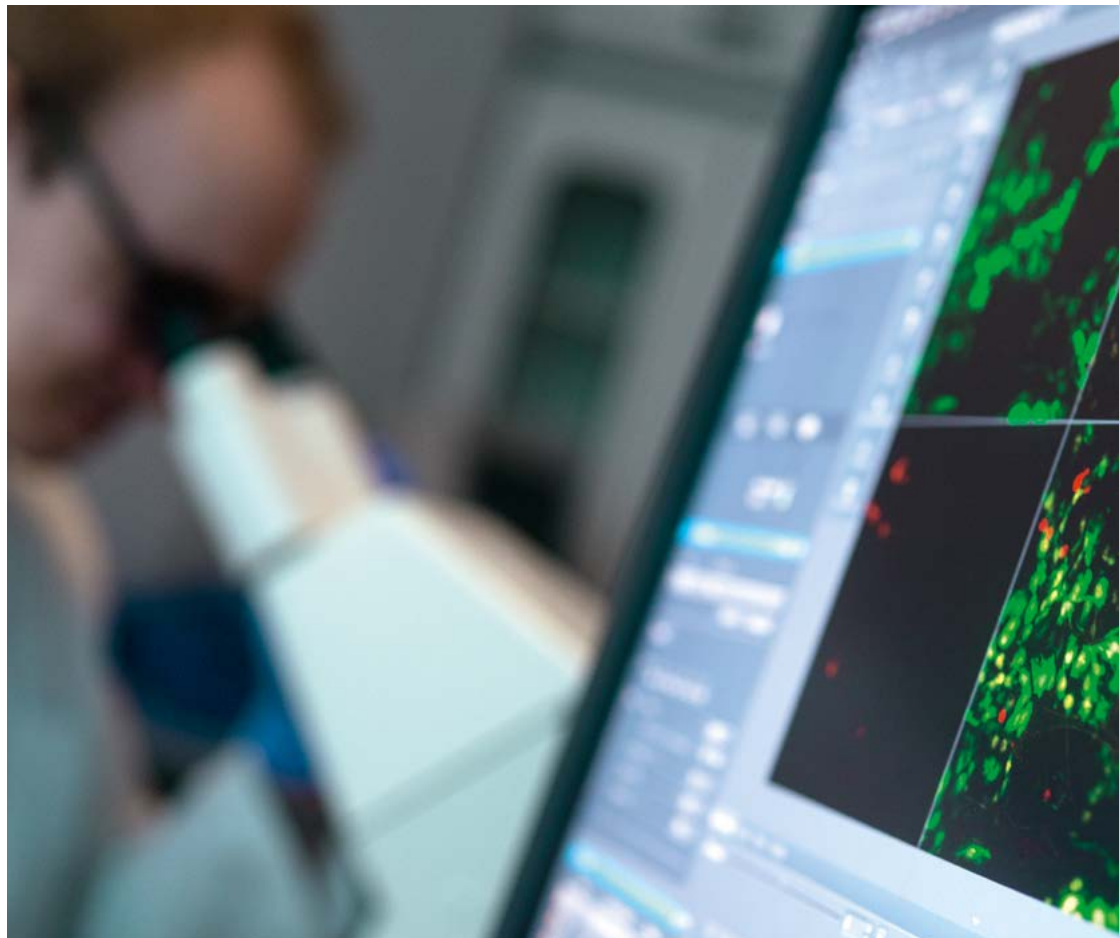
*Aus dem miRNA-Profil einzelner zirkulierender Tumorzellen von Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs können Forschende auf das Ursprungsgewebe und die Erkrankung rückgeschlossen werden.*



# Immunologie

---

Immunerkrankungen früh erkennen  
und individuell behandeln



Etwa acht Prozent der Bevölkerung weltweit sind von Immunerkrankungen betroffen. Diese können praktisch jedes Organ oder Gewebe betreffen. Immunerkrankungen werden meist symptomatisch therapiert mit Medikamenten, die das Immunsystem der Patientin oder des Patienten unspezifisch unterdrücken. Ursächliche und im Idealfall individualisierte Therapien sind derzeit kaum verfügbar. Sowohl hinsichtlich der Pathophysiologie als auch möglicher therapeutischer Zielstrukturen besteht hoher Forschungsbedarf.

Das Fraunhofer ITEM verfügt über langjährige Expertise in der Immuntoxikologie und Immunpharmakologie, die sich neben mechanistischer Forschung auf die Entwicklung von Biopharmazeutika und Arzneimitteln für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, kurz ATMPs) konzentriert. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf Erkrankungen der Atemwege und der Lunge – vor allem Asthma, der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung COPD, fibrosierenden Lungenerkrankungen sowie Allergien und Infektionen.

Für die Erforschung immunmodulierender Substanzen und von ATMPs werden am Fraunhofer ITEM In-vitro-Modelle, innovative Teststrategien sowie Endpunkte in Toxizitätsstudien weiterentwickelt. Humane Organmodelle und Patientenmaterial stehen dabei im Vordergrund, um zukünftig die für den Menschen relevanten Immunmechanismen pharmakologisch und toxikologisch noch besser zu verstehen.

Um der Relevanz von Immunerkrankungen zu begegnen, hat die Fraunhofer-Gesellschaft 2017 ein Exzellenzcluster für immuno-mediierte Erkrankungen – Fraunhofer CIMD – aufgebaut, an dem das Fraunhofer ITEM als Kerninstitut beteiligt ist.

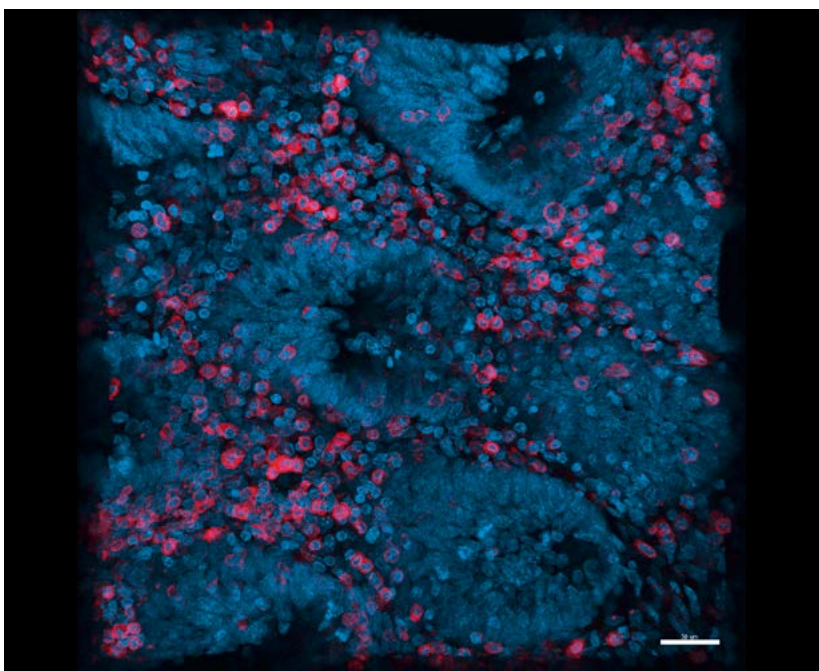
# Unsere Highlights

*Mithilfe von Präzisionsschnitten des Darms, kurz PCIS, lassen sich pharmakologische Wirkungsweisen und immunregulatorische Netzwerke im Darm untersuchen. Hier gezeigt ist die mikroskopische Aufnahme eines Immunfluoreszenz-gefärbten PCIS (Zellkernfärbung der Darmzellen in Blau und CD3-positive Immunzellen in Rot, 20-fache Vergrößerung).*

## **ImmunAvatar: Innovatives Darm-Immun-Modellsystem zur Testung von Therapieoptionen**

Immun- und Entzündungswege spielen eine zentrale Rolle bei der Pathogenese von chronisch entzündlichen Darm- (CED) und Lebererkrankungen. Bisher gibt es jedoch keine überzeugenden Ansätze, die das komplexe Geschehen in vitro darstellen. Für das Projekt ImmunAvatar stellt sich ein Konsortium aus Forschenden des Fraunhofer ITEM, des Universitätsklinikums Jena, der Charité Berlin und der Universität Tübingen der Herausforderung, verbesserte Immunmodelle zu entwickeln. Im Mittelpunkt steht dabei die Entwicklung einer mikrofluidischen Multi-Organ-Plattform zur In-vitro-Nachbildung von Wechselwirkungen zwischen der Leber, dem Fettgewebe und dem Darm. Das System dient als individualisierbare Plattform für die personalisierte Testung unterschiedlicher Therapieoptionen zur Behandlung von CED und Lebererkrankungen.

Im Projekt ImmunAvatar fokussieren sich die ITEM-Forschenden auf die Simulation von CED. Hierfür nutzen sie unter anderem menschliches Darmgewebe aus Darmresektionen für die Herstellung von Präzisionsschnitten, sogenannten »Precision-Cut Intestinal Slices«, kurz PCIS. Diese ultradünnen Gewebeschnitte repräsentieren eine komplexe, multizelluläre Struktur des Darms und werden ex vivo kultiviert. In ihren bisherigen Arbeiten konnten die Forschenden erfolgreich zeigen, dass PCIS gewebeständige Immunzellen enthalten und auf Mitogene reagieren. Durch Nutzung von gesundem und CED-erkranktem Gewebe können krankheitsspezifische Unterschiede identifiziert werden, die in dem Modell auch modulierbar sind. Somit sind PCIS ein vielversprechendes Modell zur Reduzierung von Tierversuchen und könnten zukünftig für die Untersuchung pharmakologischer Wirkungsweisen sowie immunregulatorischer Netzwerke im Darm eingesetzt werden.



## **imSAVAR: Neue Modellsysteme zur Evaluierung von Biopharmaka entwickeln und bewerten**

Für die Behandlung von Krankheiten, denen eine Dysregulation des Immunsystems zugrunde liegt, wie beispielsweise Krebs- und Autoimmunerkrankungen, rücken vor allem Therapien in den Mittelpunkt, die das Immunsystem beeinflussen. Um solche immunmodulierenden Therapieansätze adäquat bereits in der nichtklinischen Phase testen zu können, müssen geeignete Testsysteme entwickelt und angepasst werden. Diese Entwicklung zur verbesserten Übertragbarkeit von vorklinischen Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten auf die Erstanwendungen am Menschen (First-in-Human-Studien) steht im Fokus der von der Innovative Medicines Initiative (IMI) geförderten Plattform »Immune Safety Avatar«, kurz imSAVAR.



Das Fraunhofer ITEM ist als Teil dieses EU-Konsortiums primär in zwei Arbeitspaketen involviert: »Immunonkologische Modelle« und »Modelle für immuninflammatorische Erkrankungen«. Für die erste Fallstudie wurde das Interleukin-2 (IL-2) als Therapie zur Behandlung von Krebs-, aber auch von Autoimmunerkrankungen ausgewählt. Die IL-2-Therapie galt lange Zeit als vielversprechend. Aufgrund der massiven Nebenwirkungen in der klinischen Anwendung wurde die Verwendung jedoch stark eingeschränkt. Da es an nichtklinischen Modellen fehlte, die die individuellen Interaktionen des menschlichen Immunsystems im pathogenen Zustand genau erfassen, konnten Nebenwirkungen, wie beispielsweise Hautausschläge, in der nichtklinischen Phase seinerzeit jedoch nicht abgebildet werden. Um die Sicherheit auch von zukünftigen Medikamenten besser beurteilen zu können, entwickeln Forschende des Fraunhofer ITEM innovative Modellsysteme für die Evaluation immunmodulierender Therapeutika. Dabei dienen sogenannte »immune-related adverse outcome pathways« (irAOPs) als Grundlage zur Verknüpfung einzelner klinischer Beobachtungen in einem größeren Gesamtbild. Durch die irAOPs können mögliche zelluläre und molekulare Schlüsselereignisse identifiziert und potenzielle Marker abgeleitet werden, die Hinweise auf mögliche Nebenwirkungen geben.

### Biomarker-Signatur für eine adaptive Immunantwort entdeckt

Jeder Mensch ist einzigartig – auch in seiner immunologischen Reaktion auf ein Arzneimittel oder eine Chemikalie. Bisher gibt es kein künstliches Immunsystem, das menschliche Immunantworten in vitro – also außerhalb eines lebenden Organismus – nachbilden kann. Die biotechnologischen Hürden dabei sind groß: zu komplex und zu dicht der Gewebeaufbau, zu groß die Vielfalt möglicher biologischer Immunantworten. Hinzu kommt eine enorme Variabilität von Mensch zu Mensch. Das Ziel von MyCellFight ist die Entwicklung eines automatisierten Immunchips. Er soll individuelle biologische Immunantworten vorhersagen. Im Projekt arbeiten sieben Fraunhofer-Institute (IGB, IMW, IOSB, IPA, ITEM, IWS, IZI) zusammen. Auf dem Weg



dahin ist dem Forscherteam ein entscheidender Schritt gelungen: die Entwicklung einer Biomarker-Signatur für eine adaptive Immunantwort in T-Lymphozyten. Dies wurde durch eine Bündelung von Kompetenzen in der In-vitro-Modellierung am Fraunhofer ITEM sowie in den Next-Generation-Sequenzierungen und der Bioinformatik am Fraunhofer IZI erreicht. Die Biomarker-Signatur wurde als zeitlich aufgelöstes Genexpressionsmuster über verschiedene T-Zell-Populationen hinweg mittels einer Meta-Analyse von öffentlich zugänglichen Datensätzen postuliert. Im Anschluss daran wurde die Signatur zur Verifizierung mit unabhängigen RNA-Sequenzierungsdaten abgeglichen. Weitere transkriptomweite Sequenzierungen (Next-Generation-Sequenzierung) werden derzeit durchgeführt und es wird erwartet, dass eine adaptive Immunantwort zukünftig hinsichtlich der Diversität von Spendern und Antigenen besser charakterisiert werden kann. Damit öffnet sich der Weg in die nächste Generation der Wirksamkeits- und Sicherheitsforschung, kombiniert mit funktionaler Genomik, sowie in eine tierversuchsfreie biomedizinische Forschung und Entwicklung in der Fraunhofer-Gesellschaft.

*Im Projekt imSAVAR werden innovative Modellsysteme entwickelt.*

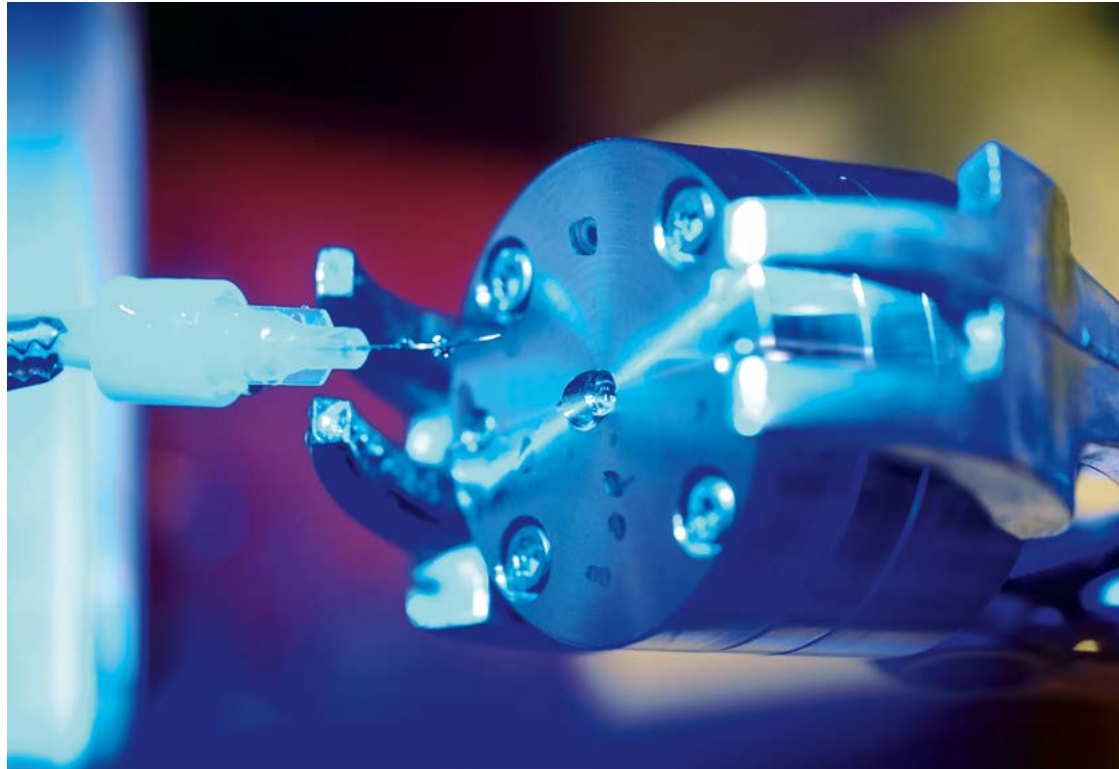
*Im Projekt MyCellFight entwickeln Forschende einen automatisierten Immunchip (Mitte). Sechs einzelne, voneinander getrennte Zellkammern werden über kleine Schläuche von den sogenannten Pumpenchips (links und rechts) mit Nährmedium versorgt.*



# Medizinprodukte- entwicklung

---

Neue Technologien für die  
medizintechnische Anwendung entwickeln



Die Entwicklung innovativer Inhalationstechnologien hat am Fraunhofer ITEM seit jeher einen hohen Stellenwert. Der aktuelle Fokus der Forschung liegt auf der Entwicklung neuer Technologien zur medizinischen Anwendung von Aerosolen in Richtung von Smart-Drug-Device-Kombinationsprodukten, also Kombinationen aus intelligentem Medizinprodukt und Arzneimittel. Des Weiteren wird die additive Fertigung patientenindividueller Implantate, beispielsweise aus medizinischem Silikon, erforscht. Um die langfristige Haltbarkeit auch solcher Implantate bewerten zu können, entwickeln die Forschenden an die Anforderungen angepasste, neue Prüfmethode. Dazu gehört neben der Testung der Osseointegration orthopädischer Implantate insbesondere die Prüfung aktiver Implantate, wie die Langzeitfunktion von Neuroimplantaten. Ebenfalls Gegenstand der Forschung sind In-vitro- und In-vivo-Systeme für Toxizitäts- und Biokompatibilitätstests sowie Testsysteme für funktionelle Implantate, u. a. mit antiinfektiöser oder antifibrotischer Wirkung.

Für die Bewertung der Sicherheit von Medizinprodukten wenden die Forschenden das neuartige Konzept des sogenannten »Next Generation Risk Assessment« an. Für diesen Ansatz nutzen sie

Modellierungsparameter, mit deren Hilfe sie auf Labor- und insbesondere auf Tierversuche verzichten können. Dabei setzen sie Methoden ein, die in erster Linie für die Risikobewertung von Industriechemikalien verwendet werden, wie TTC, Read-Across und QSAR. Dieser Ansatz ist im Angesicht der aktuellen regulatorischen Anforderungen an Medizinprodukte umso relevanter: Je eher die regulatorische Strategie festgelegt wird, desto reibungsloser kann die notwendige Konformitätsbewertung durchgeführt werden und desto schneller kann das Produkt auf den Markt kommen. Eine umfangreiche Datenbank zu Anforderungen und Materialien für eine optimierte (Re-)Zertifizierung von Medizinprodukten befindet sich zurzeit im Aufbau.

Für In-vitro-Diagnostika baut das Fraunhofer ITEM das bereits vorhandene Know-how auf dem Gebiet der Einzelzellanalyse und Flüssigbiopsie weiter aus. Beispielsweise wollen die Forschenden durch die Auftrennung von RNA- und DNA-Analyten aus einzelnen Zellen des wertvollen klinischen Probenmaterials zusätzliche Informationen gewinnen und daraus neue therapeutische Strategien ableiten. Die Kombination von Multi-Omics (Metabolom, Proteom, Transkriptom, Genom) und funktionellen Daten schafft hierbei neue, maßgeschneiderte Analyseplattformen.

# Unsere Highlights



*Patientenspezifische Implantate und Respirationssysteme sowie individualisierte Arzneimittelherstellung stehen im Fokus des Forschungs- und Innovationstransfers durch das Leistungszentrum Medizin- und Pharmatechnologie.*

## **Plattform für die Forschung und den Innovationstransfer in die Patientenversorgung**

Um Ideen schnell in die Praxis umzusetzen, wurde mit dem Start des Leistungszentrums Medizin- und Pharmatechnologie im März 2021 eine Plattform für die Forschung und den Innovationstransfer in die Patientenversorgung geschaffen. Im Fokus steht die personalisierte Medizin – insbesondere personalisierte Implantate und Respirationssysteme sowie die individualisierte Arzneimittelherstellung.

Die institutsübergreifende Expertise der Fraunhofer-Institute ITEM in Hannover, IST in Braunschweig sowie der Fraunhofer-Einrichtung IMTE in Lübeck wird ergänzt durch weitere Unternehmen sowie standortspezifische Forschungspartner wie die Medizinische Hochschule Hannover, die Leibniz Universität Hannover, das Niedersächsische Zentrum für Biomedizintechnik, Implantatforschung und Entwicklung, die Technische Universität Braunschweig mit ihrem Zentrum für Pharmaverfahrenstechnik und den BioMedTec Wissenschaftscampus in Lübeck mit der Universität zu Lübeck, der Technischen

Hochschule Lübeck und dem Universitätsklinikum Schleswig-Holstein.

Das Leistungszentrum adressiert das Zukunftsfeld Gesundheit. Sein Angebot umfasst wissenschaftliche Beratungs- und Entwicklungsleistungen in der Neuro- und Inhalationstechnologie, der Pharmaverfahrenstechnik sowie auf den Gebieten Bildgebung, additive Fertigung in der Medizin, Medikamentenformulierung und Aerosoltechnik. In der gemeinsamen Transferinfrastruktur arbeiten die Partner zusammen, um zukünftig als Ansprechpartner für Industrie- und Forschungspartner zu dienen und den Innovationstransfer zum Wohl aller nicht nur zu unterstützen, sondern auch voranzutreiben.

## **RealWorld4Clinic – Sicherheitsuntersuchung eines Implantats für klinische Forschung und Kardiologie**

Symptome von Herzinsuffizienz werden oft nicht ernst genommen und auf das zunehmende Alter geschoben – aber Herzschwäche ist eine ernstzunehmende, lebensbedrohliche Erkrankung. In Kombination mit Diabetes

besteht ein besonders hohes Mortalitätsrisiko – zwischen 25 und 50 Prozent der Erkrankten versterben innerhalb der nachfolgenden 3 bis 5 Jahre. Damit kommt der Entwicklung von Versorgungslösungen für Menschen mit Herzinsuffizienz eine besondere Bedeutung zu. Nur einer von zehn der in der klinischen Phase I getesteten Wirkstoffkandidaten gelangt mit extrem hohen Kosten und langer Studiedauer (bis zu 15 Jahren) zur Marktreife. Selbst zugelassene Arzneimittel zeigen jedoch häufig im Versorgungsalltag eine geringere Wirksamkeit gegenüber den klinischen Studien, was als Wirkstofflücke oder als »Efficacy-to-Effectiveness Gap« bezeichnet wird. Die KI-gestützte Nutzung von Daten, die in der realen klinischen Praxis erhoben wurden, sogenannte Real-World-Daten, soll einen spürbaren Einfluss auf die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz haben und gleichzeitig Kosteneinsparungen in Milliardenhöhe erzielen.

Dafür hat sich das RealWorld4Clinic-Konsortium zusammengefunden, bestehend aus unterschiedlichen europäischen Partnern aus der kommerziell und akademisch ausgerichteten klinischen Forschung und der universitären Maximalversorgung. Hier entwickeln die Partner ein medizinisches Multisensorsystem (MySentinel), welches eine qualitativ hochwertige Alltagserhebung von kardiorespiratorischen Gesundheitsdaten ermöglicht. Das Medizinprodukt der Klasse 3 wird subdermal in der Nähe von Herz und Lunge implantiert, um eine Reihe kardiorespiratorischer Parameter zu erfassen. Die digital abgeleiteten Biomarker erlauben Schlussfolgerungen zur Sicherheit, Verträglichkeit und Effektivität eines Wirkstoffs unter Alltagsbedingungen. Kardiologen sollen so frühzeitig Daten erhalten, die auf eine beginnende Herzinsuffizienz hinweisen, und sie gewinnen dadurch bis zu 30 Tage Zeit für die Einleitung von Interventionen, die eine Eskalation bis hin zu einer akuten Krankenhauseinweisung verhindern können.

Am Fraunhofer ITEM konnten Forschende des Bereichs Translationale Medizintechnik gemeinsam mit mehreren Institutsbereichen, mit externen Dienstleistern und mit dem Hersteller dieses Produkts die für die Zulassung notwendige Bewertung und Testung der Biokompatibilität für den vorgesehenen

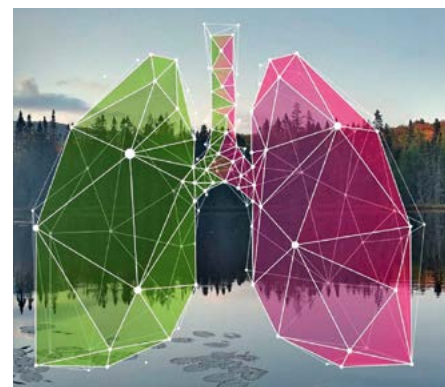
Einsatzort und -zweck unter dem Dach des nach ISO 13485 zertifizierten Qualitätsmanagements durchführen. Über die reinen regulatorischen Anforderungen nach ISO 10993 hinaus führten die Forschenden weitere Untersuchungen in einem Multi-Endpoint-Verfahren durch, um zusätzliche Daten zur Sicherheit des aktiven Implantats bei der Verwendung am Menschen zu erheben und gleichzeitig das kommerzielle Risiko beim Hersteller zu reduzieren. Im weiteren Verlauf sind erste klinische Testungen vorgesehen, in denen die Funktion des Implantats erprobt wird.

### REMEDIA: Das europäische Human-Exposom-Forschungsprojekt

Während seines Lebens ist der Mensch einer Vielzahl von internen und externen Faktoren ausgesetzt, die von seinem Lebensstil, Verhalten und Umwelt abhängen. Die Gesamtheit dieser Faktoren wird als »Exposom« bezeichnet. Das Ziel des EU-Projekts REMEDIA, in dem 15 Einrichtungen aus 9 Ländern kooperieren, ist festzustellen, wie und in welchem Ausmaß das Exposom den Schweregrad und die Morbidität der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) und der Mukoviszidose während des gesamten Krankheitsverlaufs beeinflusst. Schließlich wollen die Partner Schlüsselemente für die Entwicklung maßgeschneiderter Präventions- und Pflegeprogramme identifizieren. Der methodische Ansatz von REMEDIA basiert auf vier Ansätzen: Datenintegration, experimentelle Arbeit, computergestützte Analysen und Verbreitung der Ergebnisse. Im REMEDIA-Projekt leitet das Fraunhofer ITEM ein Teilprojekt. Gemeinsam mit den Fraunhofer-Instituten ICT, IZI-BB und IZM sowie der Katholieke Universiteit Leuven entwickeln und testen die ITEM-Forschenden mobile Sensorgeräte. Diese messen Komponenten des Exposoms – Lärm, Luftschadstoffe wie Partikel, organische Verbindungen, Stickoxide und Ozon. Eine Biosensor-Plattform misst Biomarker, die entzündliche Vorgänge in der Lunge anzeigen, direkt in der Ausatemluft von Betroffenen. Der Datenvergleich soll das Verständnis der akuten Wirkung des Exposoms verbessern. Die Entwicklung der Sensoren ist fast abgeschlossen und das Projektteam plant nun Untersuchungen mit Probanden.



*Für die qualitativ hochwertige Alltagserhebung von kardiorespiratorischen Gesundheitsdaten entwickeln ITEM-Forschende mit ihren Projektpartnern ein medizinisches Multisensorsystem, das subdermal implantiert werden kann. Diese sogenannten Real-World-Daten sollen helfen, die Medikamentenentwicklung und die Patientenversorgung deutlich zu verbessern.*



*Das europäische Netzwerk für menschliche Exposomen ist weltweit das größte Netzwerk, das die Auswirkung der Umweltexposition auf die menschliche Gesundheit erforscht.*

# Angewandte Bioinformatik und künstliche Intelligenz

---

Große Datenmengen für die  
biomedizinische Translation optimal nutzen



Die Verfügbarkeit großer Datenmengen hat die Forschung in den Lebenswissenschaften in den vergangenen Jahren revolutioniert und bietet vielfältige Möglichkeiten für Erkenntnisgewinn und Anwendung in der Zukunft. Die interdisziplinäre Zusammenführung von Mathematik, Informatik, Medizin und Biowissenschaften in der Bioinformatik ermöglicht es, biologische Daten zu speichern, zu kategorisieren, zu analysieren, zu bewerten und zu visualisieren sowie biochemische Prozesse zu simulieren. Das Zusammenführen multiparametrischer Daten und deren komplexe Analyse im systemmedizinischen und systemtoxikologischen Ansatz wird in der Zukunft ein wichtiger Katalysator für nachfolgende experimentelle Validierungen in geeigneten patientennahen Modellsystemen sein.

Sowohl für die Regulatorik von Arzneimitteln oder Chemikalien als auch für die personalisierte Medizin ist die Verarbeitung großer Datenmengen zunehmend notwendig. Außerdem hängt die Weiterentwicklung neuer Verfahren wie Hochdurchsatz-Technologien und Omics-Analysen ganz wesentlich mit der Verfügbarkeit effizienter bioinformatischer Methoden zusammen. Die Bioinformatik ist ein hochgradig interdisziplinäres Feld und am Fraunhofer ITEM eine elementare Forschungskompetenz, mit der die Forschenden maßgeschneiderte Bioinformatiklösungen für die Sicherheitsbewertung wie auch im medizinischen Umfeld entwickeln.

Am Fraunhofer ITEM werden Methoden und Möglichkeiten zur Aufbereitung, Analyse und Visualisierung biomedizinischer Daten sowie Datenmodelle und Datenanalyse-Pipelines entwickelt. Die Abbildung zellulärer und regulatorischer Vorgänge und die Translation in die Anwendung für den Menschen stehen im Vordergrund der Forschung. Bioinformatische Verfahren werden beispielsweise verwendet für die personalisierte Tumorthherapie zur Entwicklung optimierter Teststrategien und für die Forschung an RNA-Molekülen als diagnostische Biomarker und therapeutische Zielstrukturen. Für personalisierte Therapien oder für die Patientenstratifizierung ist der Erkenntnisgewinn aus der Verarbeitung großer Datenmengen ganz wesentlich, um adäquate Behandlungsstrategien zu identifizieren. Stratifizierung spielt zudem eine große Rolle im Rahmen der Sicherheitsbewertungen von Chemikalien, Nanomaterialien und Umweltbelastungen, da Subpopulationen unterschiedlich empfindlich auf Noxen reagieren.

Darüber hinaus nähern sich die Fraunhofer-Forschenden mit Bioinformatik und künstlicher Intelligenz einer intelligenten Bilddatenanalyse an und entwickeln diese weiter, um die Auswertung histologischer Bilder zu optimieren und klinische Prozesse zu unterstützen.

# Unsere Highlights

*Die Initiatoren des Projekts ELISE, Dr. Thomas Jack (MHH) und Prof. Lena Wiese (Fraunhofer ITEM), erhielten den Niedersächsischen Gesundheitspreis 2021. Der Preis fördert kreative Ideen und Projekte, die im Bereich der Prävention, Gesundheitsförderung und -versorgung vorbildhaft umgesetzt werden.*

## Maschinelles Lernen für die pädiatrische Intensivmedizin

In der pädiatrischen Intensivmedizin stehen Ärztinnen und Ärzte vor dem Problem, dass Erkrankungen von Kindern mitunter schwierig zu erkennen sind und unterschiedlich verlaufen. Zur Unterstützung des medizinischen Personals wurde das Forschungsprojekt ELISE – »Ein Lernendes und Interoperables, Smartes Expertensystem für die pädiatrische Intensivmedizin« – ins Leben gerufen. Schon jetzt sammelt das Managementsystem für Patientendaten wichtige Informationen wie Vitalparameter, Laborwerte, Medikamentengaben und Diagnosen und macht sie jederzeit für Behandlung und Pflege verfügbar. ELISE ist in der Lage, diese Werte zu interpretieren, Erkrankungen zu erkennen und das ärztliche Personal bei kritischen Situationen zu

informieren. Initiiert wurde das Projekt von der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) und dem Fraunhofer ITEM. Das Fraunhofer-Team entwickelte dafür ein Verfahren des Maschinellen Lernens mit Schwerpunkt auf der Entwicklung von inkrementellen, also schrittweise erfolgenden, und proaktiven Lernalgorithmen. Es soll eine Erklärungskomponente eingearbeitet werden, welche die Ergebnisse der Algorithmen den Nutzenden verständlich macht. Sie basiert auf der vergleichenden Auswertung einer Vielzahl von Verfahren des Maschinellen Lernens, sodass eine Entscheidung nicht nur auf einem einzelnen Verfahren beruht. Diese vergleichende Auswertung verschiedener Verfahren anhand der zur Verfügung stehenden Trainingsdaten sowie flexible Datenvorverarbeitungsmethoden sollen zum einen die am besten geeigneten Verfahren identifizieren und zum anderen die Reproduzierbarkeit, Erklärbarkeit und Transparenz der Algorithmen nachweisen. Die Forschenden von MHH und Fraunhofer ITEM erhielten für das Projekt ELISE den Niedersächsischen Gesundheitspreis 2021.

## Deckt das aktuelle TTC-Konzept nicht-gentoxische, krebserzeugende Stoffe ausreichend ab?

Der »Threshold of Toxicological Concern« (TTC) ist ein Grenzwert für Stoffe unbekannter Toxizität, aber bekannter chemischer Struktur. Gentoxische Stoffe werden zurzeit über einen sehr niedrigen Grenzwert von täglich 0,15 µg pro Person gemäß dem TTC-Konzept reguliert, weil angenommen wird, dass schon kleinste Mengen dieser Stoffe potenziell zu einer Mutation und damit zur Entstehung von Tumoren führen können. Stimmt das auch für kanzerogene Substanzen, die nicht direkt schädlich auf die DNA wirken? Oder sollten solche krebserzeugenden Stoffe über andere Grenzwerte reguliert werden,





z. B. über die Cramer-Klassen im TTC-Konzept? Diese Fragen wurden in einem kürzlich abgeschlossenen CEFIC-LRI-Projekt untersucht. Zunächst wurden 137 nichtgentoxische, kanzerogene Stoffe identifiziert, deren Wirkschwelle aus Studien der »Cancer Potency Database« sowie aus Fachpublikationen abgeleitet werden konnte. Um den empfindlichsten Ausgangspunkt für die Risikobewertung zu bestimmen, wurden die NOAEL aus den Studien gegen die effektive Tumordosis ( $ED_{10}$ ) und den durch Modellmittelung mit der Proast-Software ermittelten Dosis-Richtwert ( $BMDL_{10}$ ) aufgetragen. Die vergleichende Analyse zwischen  $NOAEL/ED_{10}$ - und  $BMDL_{10}$ -Werten zeigte, dass bioakkumulierende Substanzen und Steroide zu den giftigsten 5 Prozent der Verbindungen gehörten. Ein Ausschluss dieser Stoffe ergab vergleichbare 5. Perzentile für chronische  $NOAEL/BMDL_{10}$ -Werte, jedoch rund dreimal höhere 5. Perzentile für den  $ED_{10}$ -Wert. Ein statistisch signifikanter Unterschied war jedoch nicht feststellbar. Die Ergebnisse wurden im Hinblick auf den aktuellen TTC-Wert bewertet, demzufolge die Schwellenwerte der Cramer-Klassen auf nichtgentoxische, krebserzeugende Substanzen anwendbar sind.

### Therapierelevante Mutationen aus Einzelzellen auslesen

Der Nachweis bestimmter genetischer Mutationen in krebssassoziierten Genen ist Voraussetzung für den Einsatz vieler zielgerichteter Therapien. Daher ist die Kenntnis des Mutationsprofils eines Tumors ein wertvolles Hilfsmittel, um die richtige Therapieentscheidung zu treffen. Der von der US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel FDA zugelassene »MSK-IMPACT Assay« mit seinen mehr als 400 krebssassoziierten Genen bietet einen kostengünstigen Ansatz dafür. Disseminierte und zirkulierende Tumorzellen unterscheiden sich vom Primärtumor, deshalb ist es für Diagnostik und Monitoring des Krankheitsverlaufs wichtig, auch diese Zellen auf Mutationen zu überprüfen und deren Auswirkung abzuschätzen. Daher haben Forschende des Fraunhofer ITEM in Regensburg zusammen mit Mitarbeitenden der Universität Regensburg und der Firma quantiom bioinformatics das IMPACT-Verfahren auf Einzelzellen angepasst.

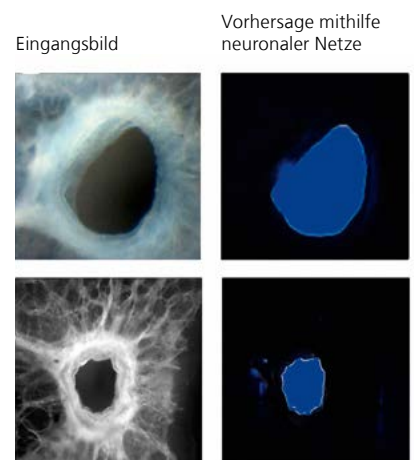
Bioinformatisch war dies eine besondere Herausforderung, denn die zu untersuchenden Zellen sind derart einzigartig, dass keine nah verwandte Zellpopulation zur Korrektur herangezogen werden konnte, um die erwartete hohe Anzahl falsch-positiver Mutationen zu filtern. Dennoch ist es den Kooperationspartnern mithilfe spezifischer Klassifikatoren und kombinierter Datenbankenabfragen gelungen, eine mit Geweben vergleichbare Zuverlässigkeit zu erreichen und damit der Freigabe des Verfahrens näher zu kommen.

### Gewebeschnittbilder mithilfe von Maschinellen Lernen leichter auswerten

Für die automatisierte Auswertung von mikroskopischen Bildern hat die Projektgruppe Bioinformatik einen Web-Dienst entwickelt, der auf Maschinellen Lernen basiert. Bei dem Thema »Bronchoconstriction with Machine Learning« geht es um die automatische Erkennung (Segmentierung) von Atemwegen in Lungenschnittbildern. Die Eingabe von Bildreihen ermöglicht die Analyse der Größenänderung eines Atemwegs über einen bestimmten Zeitabschnitt hinweg und unter Zugabe von verschiedenen Substanzen. Dadurch lassen sich Merkmale von Asthma erforschen oder auch die Wirksamkeit von Arzneistoffen. Für diese automatisierte Analyse wurden verschiedene neuronale Netze implementiert und evaluiert. Für eine optimierte Nutzung, die die bisherigen Arbeitsabläufe deutlich beschleunigen und vereinfachen soll, wurde eine Web-Anwendung entwickelt, die es ermöglicht, einzelne Bilder, aber auch ganze Bildreihen hochzuladen und mithilfe der neuronalen Netze die Lumen der Atemwege zu bestimmen. Die Vorhersagen können dann in der Web-Anwendung mit einem individuell angepassten, vektorbasierten Bildbearbeitungsverfahren korrigiert werden. Die Entwicklerinnen haben die Web-Anwendung mithilfe von standardisierten und individuell auf das Problem zugeschnittenen Softwaretechnik-Methoden sowie unter Umsetzung von Prinzipien der »Usability«, d. h. der Bedienungsfreundlichkeit, entwickelt und gemeinsam mit den Endanwenderinnen evaluiert.



*Genetisch unterscheiden sich gestreute Tumorzellen vom Primärtumor. Daher ist es wichtig, diese einzelnen gestreuten Zellen (wie hier auf dem Monitor dargestellt) auf Mutationen zu untersuchen, um die Therapie entsprechend anpassen zu können.*



*Anhand einer mikroskopischen Aufnahme eines Atemwegs (Eingangsbild, linke Spalte) lässt sich mithilfe von neuronalen Netzen das Lumen des Atemwegs vorhersagen (rechte Spalte).*



# Menschen in der Forschung

---



*Von oben links:  
Nataša Stojanović Gužvić,  
Otto Creutzenberg, Annika Wittig*



**»Die molekularen Grundlagen menschlicher Krankheiten zu ergründen und insbesondere die Krebsforschung haben mich schon seit meiner Jugendzeit fasziniert.«**



# Nataša Stojanović Gužvić Ph.D.

## Projektleiterin im Bereich Personalisierte Tumorthherapie am Fraunhofer ITEM in Regensburg

»Die molekularen Grundlagen menschlicher Krankheiten zu ergründen und insbesondere die Krebsforschung haben mich schon seit meiner Jugendzeit fasziniert – mich mit diesen Themen zu befassen, ist meine Leidenschaft«, beschreibt Dr. Nataša Stojanović Gužvić ihr Verhältnis zu ihrem Beruf als Molekularbiologin. Sie hat in Belgrad Molekularbiologie studiert. Ihr Diplom und ihre Promotion hat sie, durch Stipendien gefördert, an der TU München absolviert. Eigentlich hatte sie vor, danach in das quirlige Berlin zu gehen, aber die beruflichen Möglichkeiten im beschaulichen Regensburg waren zu verlockend – eine Postdoc-Stelle in der »Personalisierten Tumorthherapie« am Fraunhofer ITEM unter der Leitung von Prof. Christoph Klein. Das erste Mal hatte sie ihn auf einem Kongress während ihrer Promotion getroffen und war inspiriert von seiner Forschung. 2015 startete sie in Regensburg als Postdoc in der ITEM-Arbeitsgruppe »Zelluläre und molekulare Diagnostik«. Vier Jahre später erhielt sie für ihre Arbeit zur mikrofluidischen Anreicherung, Isolierung und Charakterisierung von gestreuten Melanomzellen aus Lymphknotenproben den Regensburger Onkologiepreis.

Nach ihrer Elternzeit bekam die Forscherin die Chance, gemeinsam mit den ITEM-Arbeitsgruppen »Präklinische Therapiemodelle« und »Hochdurchsatz-Drug- und -Target-Discovery« ein neues Krankheitsmodell für eine personalisierte Tumorthherapie aufzubauen, nämlich Organoid-Kulturen. Ein großartiges Projekt, wie sie findet. Ein Organoid ist eine organähnliche Mikrostruktur, die mit Methoden der Zellkultur künstlich erzeugt wird. In Regensburg werden Organoide aus gestreuten, im Blut zirkulierenden Tumorzellen erzeugt. »Diese Organoide spiegeln tatsächlich die Tumorbologie der Patientin oder des Patienten

wider – sie tragen die Information über das aktuelle Tumorgeschehen in sich«, erklärt Dr. Stojanović Gužvić. Gestreute Tumorzellen unterscheiden sich genetisch vom Primärtumor, weshalb eine Therapie bestenfalls spezifisch angepasst erfolgen muss, damit sie Erfolg hat. Organoid-Kulturen aus Patientenproben können helfen, die wirksamen Medikamente gegen das Rezidiv zu finden. Dafür sind viele Arbeitsschritte nötig und auch die Hochdurchsatz-Technologie. Die Idee der automatisierten Verarbeitung lag daher nah.

Zu ihrer Leidenschaft für die Krebsforschung ist dadurch eine Begeisterung für die Automatisierung von Laborprozessen hinzugekommen, eine Technologie, die eigentlich in der Ingenieurwissenschaft angesiedelt ist. Bei der Umsetzung der automatisierten Probenverarbeitung sahen sich die Regensburger Forschenden allerdings mit Problemen konfrontiert, die mit ihrer Expertise in den Lifesciences nicht zu lösen waren. An diesem Punkt konnte die Wissenschaftlerin von der Interdisziplinarität innerhalb der Fraunhofer-Welt profitieren und beispielsweise mit dem ingenieurwissenschaftlich geprägten Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung IPA Ideen austauschen und gemeinsam kreative Lösungen finden.

»Ich träume von einem automatisierten Labor, was es in Zukunft ermöglicht, zahlreiche Proben in kurzer Zeit zu verarbeiten, standardisierte Ergebnisse schnell zu bekommen und so letztlich der Patientin oder dem Patienten in der Klinik direkt zu helfen!«, resümiert die Projektleiterin. Sie lebt mit ihrem Mann und zwei Kindern mittlerweile gerne in Regensburg, liebt Yoga zum Ausgleich und verbringt, wann immer möglich, Zeit an der heimatlichen montenegrinischen Adriaküste.

# Dr. Otto Creutzenberg

## Leiter der Abteilung Inhalationstoxikologie am Fraunhofer ITEM in Hannover

»Ich fand es spannend, bei wichtigen Studien mit-zuwirken, die wirklich helfen, die Gefahren durch Substanzen einzuordnen und schließlich das Gesundheitsrisiko für den Menschen zu minimieren«, sagt Dr. Otto Creutzenberg. Er leitet die Abteilung Inhalationstoxikologie und hat zahlreiche toxikologische Studien begleitet und auch geleitet. Die Ergebnisse sind in die Ableitung von Grenzwerten durch die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, die sogenannte MAK-Kommission, eingeflossen und tragen so zum sicheren Umgang mit den jeweiligen Substanzen am Arbeitsplatz bei.

Am Fraunhofer-Institut in Hannover – seinerzeit noch ITA, heute ITEM – hat der Chemiker 1985 direkt nach seiner Promotion sein erstes Projekt in der Arbeitsgruppe von Prof. Muhle begonnen: eine Studie zur Lungentoxizität von Tonern. In dem großen Industrieprojekt mit einem Auftragsvolumen von acht Millionen D-Mark ging es darum, zu klären, ob Tonerstäube und -partikel ein ähnliches gesundheitliches Risiko für die Beschäftigten darstellen, wie es bereits von Dieselasgasen und Stäuben aus dem Bergbau bekannt war.

Bereits in seinem Studium an der Universität Münster belegte Dr. Creutzenberg Kurse in Toxikologie und promovierte im Fach Biochemie, das vielseitiger war als die chemische Synthese von Stoffen. Er hat sich schon immer eher für das Lebende interessiert als für die reine Stoffkunde. Richtiges Neuland betrat der Toxikologe Anfang der 2000er Jahre mit dem Fraunhofer-Team. Die industrielle Fertigung von Nanomaterialien erlebte seinerzeit einen regelrechten Boom. Denn es reichten kleinste Mengen dieser Materialien, um die gewünschten Wirkungen zu erzielen. Außerdem hatten sie besondere, neue Eigenschaften und Funktionen und eigneten sich für

unterschiedlichste Anwendungen. Allerdings war noch unbekannt, ob Nanomaterialien gegenüber den klassischen Mikrostäuben potenziell gefährlicher für Mensch und Umwelt sind. »Das Potenzial dazu haben sie jedenfalls: wegen ihrer besonderen Eigenschaften, also ihrer Winzigkeit, ihrer großen spezifischen Oberfläche und ihrer teils hohen Reaktivität – und auch, weil sie in so großer Vielfalt und hohen Volumen hergestellt und angewendet werden«, erklärt Dr. Creutzenberg.

Er hat im Laufe der Zeit unterschiedliche Nano-Projekte bearbeitet, zum Beispiel zu Kohlenstoff-Nanoröhren, sogenannten Nanotubes, die im Verdacht stehen, aufgrund ihrer Länge und ihrer faserartigen Struktur ein ähnlich toxisches Potenzial zu haben wie Asbestfasern. In einem anderen Projekt ging es darum, zu prüfen, ob die zu der Zeit gültigen OECD-Richtlinien für Mikrostäube auch auf Nanopartikel, beispielsweise amorphes Siliziumdioxid und Partikel von Zinkoxid, anwendbar sind oder erweitert werden mussten. Außerdem etablierte er gemeinsam mit anderen ITEM-Arbeitsgruppen Modelle, um die toxische Wirkung von modifizierten und gut charakterisierten Kohlenstoff-Nanopartikeln (z. B. Graphenen) in den Atemwegen und der Lunge zu überprüfen – von der einfachen Zellkultur über Gewebekultur-Modelle bis hin zur Überprüfung im Tiermodell.

Das System Fraunhofer fand Dr. Creutzenberg immer schon spannend: »Als Forscher kann ich sehr frei arbeiten und es ist spannend, einen Weg für die Realisierung und Finanzierung der Projekte zu finden.« Den hat der Wissenschaftler auch immer gefunden, selbst wenn er dafür um die halbe Welt reisen musste, um Kunden aus Japan zu gewinnen. Die Erfahrungen, die er dabei machen durfte, beeindruckten ihn noch heute.





**»Ich fand es spannend, bei wichtigen Studien mitzuwirken, die helfen, das Gesundheitsrisiko für den Menschen zu minimieren.«**

**»Die Dokumentation sensibler Gesundheitsdaten in der klinischen Forschung ist ein entscheidendes Puzzleteil für den medizinischen Fortschritt!«**





# Annika Wittig

## Projektleiterin und Studienkoordinatorin in der Abteilung Klinische Atemwegsforschung am Fraunhofer ITEM in Hannover

Das Wohl der Probandinnen und Probanden in klinischen Studien steht immer an erster Stelle. Dabei spielen nicht nur gesundheitliche Aspekte eine Rolle, sondern auch die Einverständniserklärung auf der Grundlage umfassender Information sowie der Schutz der Daten, insbesondere der Gesundheitsdaten. Die sogenannte »Gute klinische Praxis« (GCP, good clinical practice) bildet das Regelwerk und die Grundlage, um Studienteilnehmenden nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten den bestmöglichen Schutz zu gewähren. Der Umgang mit sensiblen Gesundheitsdaten erfordert ein hohes Maß an Sorgfalt und ein wenig Detailverliebtheit. Annika Wittig hatte schon in ihrer Kindheit ein besonderes Faible für Ordnung und mochte bereits damals den Umgang mit Papier und Listen – eine sicherlich gute Voraussetzung für ihre jetzigen Tätigkeiten, wobei der Weg heute weg vom Papier, hin zu digitalisierten Prozessen und Datenspeicherung geht.

»Das Fraunhofer ITEM als renommiertes Forschungsinstitut hat auf mich eine große Anziehungskraft ausgeübt«, erzählt Annika Wittig. Nachdem sie im Jahr 2014 auf eine Ausbildungsplatzbewerbung als Fachangestellte für Medien- und Informationsdienste in der wissenschaftlichen Bibliothek des Instituts eine Absage erhielt, entschied die heute 26-Jährige, Medizinisches Informationsmanagement an der Hochschule Hannover zu studieren. 2017 bewarb sie sich erneut, diesmal für ein Praktikum in der klinischen Forschung – ein

Bereich, der hinsichtlich Dokumentation und Informationsmanagement wohl einer der anspruchsvollsten im Lifesciences-Umfeld ist. Dieses Mal mit Erfolg. Kurze Zeit später wurde daraus eine Tätigkeit als studentische Hilfskraft und 2019 – nach Abschluss ihres Studiums – eine Festanstellung in der Probandenrekrutierung und Dokumentation.

Seit 2020 ist Annika Wittig Projektleiterin, Studienkoordinatorin und Systemadministratorin für das Dokumentationssystem »ClinBase™« in der Abteilung Klinische Atemwegsforschung. »Heute bin ich sehr froh, dass ich damals auf mein Bauchgefühl gehört und es noch einmal am Fraunhofer ITEM versucht habe. Meine ersten beruflichen Schritte wurden von vielen großartigen Kolleginnen und Kollegen begleitet und heute darf ich ein 40-köpfiges Studententeam einer sogenannten »investigator-initiated trial«, also einer von den Forschenden initiierten Studie, leiten«, erzählt die gebürtige Hannoveranerin stolz.

Eine besondere Herausforderung und ein persönliches Ziel von Annika Wittig ist der Ausbau der Digitalisierung von Gesundheitsdaten. Sie möchte sämtliche Informationen der Probandinnen und Probanden sowie die damit zusammenhängenden Vorgänge im Dokumentationssystem digital erfassen und abbilden sowie auffindbar, auswertbar und jederzeit nachvollziehbar machen – oder zumindest den Weg dafür bereiten.



# Namen, Daten, Fakten

---

Das wichtigste in Kürze – mehr Details  
immer aktuell auf unserer Webseite

Als forschendes Institut geben wir Antworten auf Fragen und finden Lösungen für Probleme, die die Gesellschaft oder auch Industrieunternehmen in Bezug auf die Gesundheit des Menschen beschäftigen. Wir forschen in nationalen und internationalen Kooperationen und sind in verschiedenen Gremien aktiv. Unsere Ergebnisse publizieren wir, sofern es die Vertragsbedingungen erlauben, in anerkannten Fachzeitschriften und präsentieren sie auf Kongressen und Messen.

Einen Überblick über öffentlich geförderte Projekte, unsere Mitarbeit in Gremien sowie eine ausführliche Liste mit Kontaktpersonen zu den Forschungsthemen finden Sie auf den folgenden Seiten – darüber hinaus finden Sie detailliertere Informationen immer aktuell auf unserer Webseite:



[www.item.fraunhofer.de/  
jahresbericht](http://www.item.fraunhofer.de/jahresbericht)

# Öffentlich geförderte Forschungsprojekte

## National

### **Bayerische Forschungsstiftung**

Forschungsverbund Tumordiagnostik für individualisierte Therapie (FORTiTher): Abschätzung des individuellen Metastasierungsrisikos durch die Analyse disseminierter Tumorzellen

Projekt: Inhibiting COVID-19 N-protein-mediated infectivity  
HTP-Screening zur Identifikation von Inhibitoren der N-Protein-Funktion zur Unterbindung der Genomverpackung von SARS-CoV-2

### **Bayerisches Staatsministerium für Wirtschaft, Landesentwicklung und Energie**

Ausbau Fraunhofer ITEM in Regensburg

### **Bayern Innovativ, Förderbereich »Medizintechnik«**

Projekt: KrEiBl  
Krebsdiagnose-Verfahren auf Einzelzell-Ebene aus Blut: Molekularanalyse von Einzelzellen

### **BMBF-Aktionsplan »Individualisierte Medizin«, Förderbereich »Innovationen für die individualisierte Medizin«**

Verbundvorhaben: TurbiCAR  
UniCAR-basierte Therapie CD123-positiver lymphatischer Leukämien – Teilprojekt Herstellung des anti-CD123-Zielmoduls

### **BMBF-geförderte Zentren der Gesundheitsforschung (DZG)**

Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK):  
Single-cell RNA sequencing in iPSC-derived nodal and atrial cells from patients with atrial fibrillation

Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL):  
Allergie und Asthma  
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)  
Diffuse Lungenparenchymerkrankungen (DPLD)

### **BMBF-Programm »Alternativmethoden zum Tierversuch«**

Projekt: Inhal-Prädikt  
Universell nutzbares Prädiktionsmodell für die lokale Wirksamkeit von (inhalierten) Antiinfektiva in der Lunge

### **BMBF-Programm DigitaLung**

Digitales Auskultationssystem zur Differentialdiagnose von Lungenerkrankungen

### **BMBF-Programm »Erforschung von Covid-19 im Zuge des Ausbruchs von Sars-CoV-2«**

RENACO – Repurposing von Nafamostatmesylat zur Behandlung von Covid-19

### **BMBF-Programm »FlexMax«: Flexible aktive Sensor-matrix für medizinische Anwendungen**

Anwendung von Sensorarrays in zwei unterschiedlichen medizintechnischen Systemen: Teilprojekt »Sensorgesteuerte Atmungsüberwachung, Atmungstriggerung und Inhalation bei Frühgeborenen«

### **BMBF-Programm »In-Vitro-Challenge«**

ImmunAVATAR: Make your immune system great again

### **BMBF-Programm »Innovative Stammzelltechnologien für die individualisierte Medizin«**

Projekt: iCARE  
Induzierte pluripotente Stammzellen für die zelluläre Therapie von Herzerkrankungen

### **BMBF-Programm »KMU-innovativ: Medizintechnik«**

Verbundvorhaben: CTCbySCP  
Entwicklung eines Einzelzelldrucker-basierten Verfahrens zur Marker-unabhängigen Quantifizierung und Isolation vitaler zirkulierender Tumorzellen für die Diagnose und personalisierte Therapie

### **BMBF-Programm »NanoCare4.0 – Anwendungssichere Materialinnovationen«**

Projekt: MetalSafety

Entwicklung von Bewertungskonzepten für faserförmige und granuläre Metallverbindungen: Bioverfügbarkeit, toxikologische Wirkprofile sowie vergleichende In-vitro-, Ex-vivo- und In-vivo-Studien

Projekt: NanoINHAL

In-vitro-Testverfahren für luftgetragene Nanomaterialien zur Untersuchung des toxischen Potenzials und der Aufnahme nach inhalativer Exposition mittels innovativer Organ-on-a-chip-Technologie

### **BMBF-»Rahmenprogramm Gesundheitsforschung«**

Verbundprojekt: 4-IN

Inhalierbare Virulenz-Inhibitoren aus Insekten zur Therapie von Lungeninfektionen

Verbundprojekt: NANOpain

Dendritische Nanoanalgetika ohne Suchtpotenzial für eine bessere Lebensqualität bei Patienten mit Krebs, postoperativen und chronischen Schmerzen

Verbundprojekt: Phage4Cure

Entwicklung von Bakteriophagen als zugelassenes Medikament gegen bakterielle Infektionen

Verbundprojekt: TPHiPAH

Tryptophanhydroxylase-Inhibitoren als neue Therapeutika für pulmonale arterielle Hypertonie

### **Bundesagentur für Sprunginnovationen (SPRIND)**

iGUARD – Entwicklungspipeline für RNA-basierte Medikamente für Viruserkrankungen

### **Bundesamt für Strahlenschutz**

Leukämie im Kindesalter – Einfluss des Immunsystems auf die Entstehung der Erkrankung (experimentelle Studie an einem geeigneten Tiermodell). AG-R-08313/3616S82440

Einfluss der zwischenfrequenten Magnetfelder der induktiven Leistungsübertragung beim Aufladen von Elektrofahrzeugen auf das Verhalten von Labornagern. AG-R-08319/3620EMF401

Bewertende Literaturstudie zum Einfluss elektrischer, magnetischer und elektromagnetischer Felder auf oxidative Prozesse bei Menschen sowie in Tier- und Laborstudien. Z4/AG-R-08313/3619S82464

Untersuchung zum Auftreten von Leukämie bei prädisponierten, Magnetfeld-exponierten Tiermodellen. Z4/AG-R-08313/3620S92410

Systematischer Review zum Einfluss elektrischer, magnetischer und elektromagnetischer Felder auf die Fruchtbarkeit bei Menschen sowie in Tier- und Laborstudien. FKZ 3620S82475

Untersuchung biologischer Mechanismen strahleninduzierter Herz-Kreislauf-Erkrankungen. FKZ 3621S32210

### **Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA)**

Wirkprinzipien der Toxizität von Nanokohlenstoffen. Forschungsvorhaben F 2376

### **Bundesministerium für Gesundheit**

ELISE – Ein Lernendes und Interoperables, Smartes Expertensystem für die pädiatrische Intensivmedizin

### **Bundesministerium für Wirtschaft und Energie, Zentrales Innovationsprogramm Mittelstand (ZIM)**

Entwicklung eines Ex-vivo-Rattenlungenmodells zur Qualitätssicherung von Surfactant-Chargen ohne die Notwendigkeit der Simulation eines Erstickungstodes

### **Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)**

Selektion und Adaptation während der metastatischen Krebsprogression. FOR 2127, Projektnummer 242727105

Identifizierung Tumor-spezifischer Peptide für die adjuvante Immuntherapie von nicht-metastasierten Melanompatienten. Projektnummer 320058447

Sonderforschungsbereich/Transregio (SFB/TRR) 305: Über die Analyse der metastatischen Koloniebildung zu neuen systemischen Krebstherapien. Subprojekte »High-throughput screening assays and readouts for targeting metastatic progression« (A07) und »Novel patient-specific immune competent preclinical in vitro models to study early metastasis« (B13)

### **Deutsche Krebshilfe – Förderungsschwerpunkt-Programm »Translationale Onkologie«**

DETECT CTC: Detektion und molekulare Charakterisierung von zirkulierenden Tumorzellen und frei zirkulierenden Nukleinsäuren beim fortgeschrittenen Mammakarzinom im Kontext der Tumorheterogenität

### **Deutsches Zentrum für Schienenverkehrsforschung beim Eisenbahn-Bundesamt**

Emissionen und Immissionen aus dem Schienenverkehr – Luftschadstoff-Monitoring und Ausbreitungsberechnung

### **Gemeinsamer Bundesausschuss/Innovationsausschuss**

PTmHBP – Praktikabilitätstestung der magistralen Herstellung von Bakteriophagen zur Therapie septischer Infektionen an der unteren Extremität (PhagoFlow)

### Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Verbundvorhaben: FibroOmics  
Translating Omics studies into clinically relevant insights for lung fibrosis patients

### Umweltbundesamt

Berücksichtigung von Desinfektionsnebenprodukten im Rahmen der Umweltrisikobewertung von Biozid-Produkten – Bestandsaufnahme und Entwicklung von Empfehlungen für die Bewertung. FKZ 3718 65 403 0

Untersuchung der pathogenen Wirkmechanismen neu auftretender Pollenallergene am Beispiel von *Ambrosia artemisiifolia*. FKZ 3720 62 203 0

## International

### EU-Forschungscluster: ASPIS

Animal-free Safety assessment of chemicals: Project cluster for Implementation of novel Strategies

### EU-Projekt: MDOT (Medical Device Obligations Taskforce)

Erstellung einer digitalen Plattform zur vereinfachten Konformitätsbewertung und Testung von Medizinprodukten, demonstriert an drei Technologien: Inhalationstechnologie, aktive, 3D-gedruckte Implantate, Beschichtungen von Hüftimplantaten

### EU-Projekt: RealWorld4Clinic

KI-gestütztes Gesundheitsmonitoring für klinische Forschung und Kardiologie (EIT Health Innovationsprojekt)

### EU-Projekt: REMEDIA – Relation exposOME Disease

Impact of exposome on the course of lung diseases

### EU-Projekt (EFSA): Development of roadmaps for action on: New approach methodologies in risk assessment

(LOT 2; OC/EFSA/ED/2020/01-02)

### EU-Projekt (EFSA): EFSA Read-Across

Identification of the applicability domain (in terms of toxicological endpoints and chemical space) for the use of read-across in food safety

### EU-Projekt (EFSA): Emerging Risks III

Screening for Emerging Chemical Risks in the Food Chain

### EU-Projekt (EFSA): IUCLID-Training für die EFSA

### EU-Projekt (HORIZON 2020): Marie Skłodowska-Curie Innovative Training Networks, Magicbullet :: Reloaded

Development and employment of approaches for selective, targeted delivery of a panel of anticancer drugs for directed tumor therapy

### EU-Projekt (HORIZON 2020): EU-ToxRisk

An Integrated European 'Flagship' Programme Driving Mechanism-based Toxicity Testing and Risk Assessment for the 21<sup>st</sup> century

### EU-Projekt (HORIZON 2020): REMADYL

Removal of legacy substances from polyvinylchloride (PVC) via a continuous and sustainable extrusion process

### EU-Projekt (HORIZON 2020): RISK-HUNT3R

RISK assessment of chemicals integrating HUMAN centric Next generation Testing strategies promoting the 3Rs

### EU-Projekt (HORIZON 2020): TBMED

An open innovation test bed for the development of high-risk medical devices

Übertragung des »Quality-by-design«-Ansatzes aus der Pharmaindustrie auf die Medizintechnik am Beispiel von mehreren Medizinprodukten: Knochenersatzstrukturen, Augenimplantate und Nanopartikel zur Tumorbekämpfung

### EU-Projekt (HORIZON 2020): ZeroPM

Zero pollution from persistent, mobile substances

### EU-Projekt (IMI): eTranSafe

Enhancing TRANslational SAFETY Assessment through Integrative Knowledge Management

### EU-Projekt (IMI): imSAVAR – Immune Safety Avatar

Nonclinical mimicking of the immune system effects of immunomodulatory therapies

### EU-Projekt (IMI): PREMIER

Prioritization and risk evaluation of medicines in the environment

### EU-Projekt (SANTE): MONO4ERA

Feasibility study of an active-substance-based review system ('Monographs') and other potential alternatives for the environmental risk assessment of veterinary medicinal products

Europäische Kommission, Generaldirektion für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (SANTE), Ausschreibungsnr. SANTE/2020/OP/0001

# Mitarbeit in Gremien

## **Dr. Annette Bitsch**

Arbeitskreis »Probabilistische Expositions- und Risikoabschätzung«

Fachausschuss 110 »Kühlschmierstoffe« in Fachbereich 1 »Produktionstechnik und Fertigungsverfahren« des VDI

Temporärer wissenschaftlicher Beirat »interim Scientific Advisory Council« (iSAC) zur Neuorganisation der »Evidence-Based Toxicology Collaboration« (EBTC) der Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health

Mentorin im Fraunhofer-Karriereprogramm für Wissenschaftlerinnen TALENTA

Gutachterin im Begutachtungsverfahren des Bundesgesundheitsblatts

Gutachterin für internationale Zeitschriften bei Elsevier (u. a. »Regulatory Toxicology and Pharmacology«)

## **Katharina Blümlein Ph.D.**

DFG-Arbeitsgruppe »Analysen in biologischem Material«

## **Prof. Dr. Armin Braun**

MD/Ph.D.-Kommission »Molekulare Medizin« der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)

Wissenschaftlicher Beirat der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)

Deutsches Zentrum für Lungenforschung e. V. (DZL)

Gutachter für internationale Stiftungen

Gutachter für internationale Zeitschriften in den Fachgebieten Pneumologie und Immunologie (u. a. »Journal of Allergy and Clinical Immunology«)

## **Dr. Otto Creutzenberg**

Gutachter für internationale Zeitschriften im Fachgebiet der Partikel- und Fasertoxikologie (»Particle and Fibre Toxicology«, »Inhalation Toxicology«)

## **Prof. Dr.-Ing. Theodor Doll**

VDE/VDI-Gesellschaft Mikroelektronik, Mikrosystem- und Feinwerktechnik GMM, Leiter des Fachausschusses FA 4.6 »Mikrosysteme in der Medizin/Funktionale Oberflächen«

Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik DGBMT, Fachausschuss »Sensorik«

Gutachter im Rahmen von Marie Skłodowska-Curie-Maßnahmen der Europäischen Kommission, Fachgutachter für Medizintechnik und Sensorik im »Graphene-Flagship«

Gutachter der ASIIN für Biomedizintechnik-Studiengänge

Gasteditor der Zeitschrift »Physica Status Solidi (a)«

## **Uta Dörfel**

Arbeitsgruppen »GLP-Analytik« und »Medizinprodukte« der German Quality Management Association (GQMA)

## **Priv.-Doz. Dr. Jan Fiedler**

Promotionsprüfungsausschuss »Pharmakologie, Toxikologie und Klinische Chemie« der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)

Programmkommission für den Ph.D.-Studiengang »Regenerative Sciences« der Hannover Biomedical Research School (HBRS)

Arbeitsgruppe »Vaskuläre Biologie« (AG 4) in der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie e. V.

Gutachter für internationale Zeitschriften im Fachgebiet kardiovaskuläre Forschung

## **Prof. Dr. Edward Geissler**

Vorsitzender der Ethikkommission der Universität Regensburg

Redaktionsleiter der Fachzeitschriften »Transplantation« und »Transplantation direct«

## **Dr. Jens Gerdemann**

Arbeitsgruppen »GLP: Qualitätssicherung/Überwachung«, »GCP-Qualitätsmanagement« und »Medizinprodukte« der German Quality Management Association (GQMA)



**Dr. Stefan Hahn**

Vorsitzender der Fachgruppe »Umweltchemie und Ökotoxikologie« in der Gesellschaft Deutscher Chemiker e. V.

Arbeitskreis »Chemikalienbewertung« der Fachgruppe »Umweltchemie und Ökotoxikologie« in der Gesellschaft Deutscher Chemiker e. V.

Arbeitsgruppe »Exposure models« der ISES Europe (europäischer Zweig der »International Society of Exposure Science«)

Gutachter für internationale Fachzeitschriften in den Fachgebieten Umwelt- und Expositionswissenschaften (u. a. »Integrated Environmental Assessment and Management«, »Environmental Science & Technology«, »Environmental Toxicology and Chemistry«, »Annals of Work Exposures and Health« und »Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology«)

**Martina Heina**

Fachgruppe »IT« der Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e. V. (APV)

**Dr. Martin Hoffmann**

Arbeitsgruppe Bioinformatik im Comprehensive Cancer Center Ostbayern (CCCO)

Gutachter für die Klaus Tschira Stiftung (Mathematische Onkologie)

Gutachter für die internationale Fachzeitschrift »Nature Communications«

**Prof. Dr. Jens Hohlfeld**

Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Vorstandsmitglied im Forschungsnetzwerk »Biomedical Research in Endstage And Obstructive Lung Disease Hannover« (BREATH) im Deutschen Zentrum für Lungenforschung e. V. (DZL)

Vorstandsmitglied im interdisziplinären Allergiezentrum der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)

Gutachter für internationale Fachzeitschriften (u. a. »American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine«, »European Respiratory Journal« und »Journal of Allergy and Clinical Immunology«)

**Dr. Olaf Holz**

Fokusgruppe »Standardisierung« der IABR (International Association of Breath Research)

Gutachter für internationale Fachzeitschriften (u. a. »American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine«, »Journal of Breath Research«, »European Respiratory Journal«, »PLOS ONE«, »Respiratory Research« und »BMC Pulmonary Medicine«)

**Dr. Kamran Honarnejad**

Leiter des »Knowledge Content and Delivery Council« (KCDC) der »Society for Laboratory Automation and Screening« (SLAS)

Jurymitglied für den Preis »New Product Award« der »Society for Laboratory Automation and Screening« (SLAS)

Gutachter für die Fachzeitschrift »SLAS Discovery«

**Dr. Rupert Kellner**

Vorstandsmitglied der europäischen Gesellschaft für toxiologische Pathologie (ESTP): Berater für elektronische Kommunikation

Führungskommission (»Global Editorial and Steering Committee«, GESC) des Projekts »International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions in Rats and Mice« (INHAND)

**Prof. Dr. Christoph Klein**

Gutachter für zahlreiche nationale und internationale Organisationen und Stiftungen: Deutsche Forschungsgemeinschaft, BMBF, Wilhelm Sander-Stiftung für Krebsforschung, ERC, Deutsche Krebshilfe, Christian Doppler Forschungsgesellschaft, Dutch Cancer Society, Association for International Cancer Research, EU-FP7, MRC, Cancer Research UK, Kegg-Foundation

Stellvertretender Leiter der Wissenschaftskommission des Comprehensive Cancer Center Ostbayern (CCCO)

Beratungsausschuss für das »Pezcoller Foundation-AACR International Award for Cancer Research Committee«

Wissenschaftliches Beratergremium des 5x1000-Projekts »Cancer of Unknown Primary (CUP): the archetype of metastatic disease« der AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro)

Gutachter für zahlreiche internationale Fachzeitschriften im Fachgebiet Onkologie (u. a. »Nature«, »Nature Biotechnology«, »Nature Cell Biology«, »Nature Medicine«, »Cancer Cell«, »Science«, »PNAS«, »American Journal of Pathology«, »Cancer Research«, »Clinical Cancer Research«, »International Journal of Cancer«, »Nucleic Acid Research«, »European Journal of Immunology«, »Lancet Oncology«, »European Journal of Cancer«, »PLOS ONE« und »Oncotarget«)

**Prof. Dr. Wolfgang Koch**

Gutachter für internationale Zeitschriften im Fachgebiet Aerosolphysik und -technik (u. a. »Journal of Aerosol Science«, »Aerosol Science and Technology« und »Annals of Work Exposures and Health«)

**Dr. Imke Korf**

Gutachterin für internationale Fachzeitschriften bei MDPI (»Microorganisms« und »Antibiotics«)

**Prof. Dr. Norbert Krug**

Vorsitz des Clinical Trial Board im Deutschen Zentrum für Lungenforschung e. V. (DZL)

Vorstandsmitglied im Forschungsnetzwerk »Biomedical Research in Endstage And Obstructive Lung Disease Hannover« (BREATH) im Deutschen Zentrum für Lungenforschung e. V. (DZL)

Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Direktoriumsmitglied im Fraunhofer-Forschungscluster »Immunmedierte Erkrankungen« (Fraunhofer CIMD)

Wissenschaftlicher Beirat der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)

DEAL-Projektgruppe der Allianz der deutschen Wissenschaftsorganisationen

Arbeitsgruppe »Fraunhofer-Gesellschaft und Deutsche Hochschulmedizin«

Gutachter für internationale Fachzeitschriften in den Fachgebieten Allergologie, Immunologie und Lungenerkrankungen

**Dr. Oliver Licht**

Arbeitskreis »Nachhaltige Chemikalienpolitik« der 8. Niedersächsischen Regierungskommission zu »Nachhaltige Umweltpolitik und Digitaler Wandel«

BfR-Kommission »Kontaminanten in der Lebensmittelkette«: Ausschuss »Per- und Polyfluoralkylsubstanzen (PFAS)«

»Expertengruppe Basismodul und perfluorierte Tenside« der BfR-MEAL-Studie (Mahlzeiten für die Expositionsschätzung und Analytik von Lebensmitteln) im Rahmen der »Total Diet«-Studie (TDS) in Deutschland

Arbeitskreis »Regulatorische Toxikologie« der Deutschen Gesellschaft für Toxikologie innerhalb der Deutschen Gesellschaft für klinische und experimentelle Pharmakologie und Toxikologie (DGPT)

Beauftragter für Öffentlichkeitsarbeit der Deutschen Gesellschaft für Toxikologie

**Dr. Meike Müller**

Netzwerk der niedersächsischen Ombudspersonen

**Dr. Neophytos Papamichael**

Arbeitskreis »Qualitätsmanagement im VLS« des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences

GMP-Gesprächskreis der Niedersächsischen Gewerbeaufsicht

**Dr. Falko Partosch**

Beratungskommission der Deutschen Gesellschaft für Toxikologie innerhalb der Deutschen Gesellschaft für klinische und experimentelle Pharmakologie und Toxikologie (DGPT)

Arbeitskreis »Gefahrstoffe« des Unterausschusses II des Ausschusses für Mutterschutz des Bundesamts für Familie und zivilgesellschaftliche Aufgaben

**Frank Peinemann**

Arbeitsgruppe »Archivierung« der German Quality Management Association (GQMA)

**Dr. Gerhard Pohlmann**

International Society for Aerosols in Medicine (ISAM)

**Dr. Bernhard Polzer**

Gutachter für die Wilhelm Sander-Stiftung für Krebsforschung

Gutachter für die Schweizer Krebsliga

Gutachter für internationale Zeitschriften in den Fachgebieten Pathologie und Onkologie (»British Journal of Cancer«, »Chemical Science«, »International Journal of Cancer«, »Journal of Histochemistry and Cytochemistry«, »Journal of Visualized Experiments«, »Oncotarget«, »Scientific Reports«, »Expert Reviews of Molecular Diagnostics«, »iScience« und »Molecular Oncology«)

**Prof. Dr. Antje Prasse**

Gutachterin für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Vorstandsmitglied der Wissenschaftlichen Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenkrankheiten (WATL)

Vorstandsmitglied der Deutschen Atemwegsliga e. V.

Vorstandsmitglied der »World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders« (WASOG)

Koordinatorin der ILD-Gruppe im Europäischen Referenznetzwerk für Atemwegserkrankungen ERN-LUNG

Sprecherin für das Krankheitsgebiet »DPLD« im Forschungsnetzwerk »Biomedical Research in Endstage And Obstructive Lung Disease Hannover« (BREATH) im Deutschen Zentrum für Lungenforschung e. V. (DZL)

Sprecherin der Sektion Zellbiologie in der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)

Gutachterin für internationale Fachzeitschriften (u. a. »American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine«, »European Respiratory Journal«, »Journal of Clinical Investigation«, »JCI Insights«, »American Journal of Respiratory and Cell Biology« und »Thorax«)

Mitherausgeberin von »PLOS ONE«

**Prof. Dr. Tobias Pukrop**

Vorsitzender des Arbeitskreises »ZNS Malignome« in der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

Leitgruppe der Arbeitsgruppe »ZNS/Meningeosis« in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft

Lenkungskreis des Sonderforschungsbereichs/Transregio (SFB/TRR) 305: Über die Analyse der metastatischen Koloniebildung zu neuen systemischen Krebstherapien

Lenkungskreis des Molekularen Tumorboards der Universität Regensburg

Lenkungskreis des Zentrums für Hirntumoren (ZHT) an der Universität Regensburg

Direktorium des Bayerischen Zentrums für Krebsforschung

Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO)

**Priv.-Doz. Dr. Susanne Rittinghausen**

Vorstandsmitglied der Europäischen Gesellschaft für toxikologische Pathologie (ESTP): Beraterin für Nomenklatur

»Guess What«-Kommission der Europäischen Gesellschaft für toxikologische Pathologie (ESTP)

Führungskommission (»Global Editorial and Steering Committee«, GESC) des Projekts »International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions in Rats and Mice« (INHAND)

INHAND (International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria)-Arbeitsgruppen zu den Organsystemen »Respiratory System« (Atmungsorgane), »Endocrine System«

(Drüsen), »Soft Tissue« (Weichteilgewebe), »Special Senses« (Sinnesorgane) und -Arbeitsgruppe »Apoptosis« (Apoptose)

Ad-hoc-Arbeitsgruppe »Entzündungsparameter – entzündliche Effekte« der ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission) der DFG

Gutachterin für die internationalen Fachzeitschriften »Toxicologic Pathology« und »Toxicology«

**Dirk Schaudien Ph.D.**

INHAND (International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria)-Arbeitsgruppen »Non-rodents: Minipig« (Nicht-Nager: Minischwein), »Respiratory System« (Atmungsorgane) und »Skeletal Tissues (Bones, Joints, and Teeth)« (Skelettsystem)

»Pathology 2.0«-Kommission der Europäischen Gesellschaft für toxikologische Pathologie (ESTP)

»Guess What«-Kommission der Europäischen Gesellschaft für toxikologische Pathologie (ESTP)

Prüfungsausschuss des European College of Veterinary Pathology

**Dr. Stefanie Scheffler**

Arbeitskreis »E-Zigarette und Liquids für E-Zigaretten« im DIN-Normenausschuss »Lebensmittel und landwirtschaftliche Produkte«

**Dr. Sven Schuchardt**

Schatzmeister der Deutschen Gesellschaft für Metabolomforschung (DGMet)

DFG-Arbeitsgruppe »Luftanalysen«

Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften – ISAS – e. V.

**Dr. Florian Schulz**

Senatskommission der DFG zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission): Arbeitskreis »Festlegung von Grenzwerten für Stäube«

Ausschuss für Gefahrstoffe beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales (AGS): Unterausschuss III »Gefahrstoffbewertung«, Arbeitskreis »Metalle«, Arbeitskreis »Fasern/Staub«

Beratergremium des EUCEB (European Certification Board for Mineral Wool Products)

Externer Experte für den Güteausschuss der RAL-Gütegemeinschaft Mineralwolle (GGM)

**Dr. Katherina Sewald**

Lenkungsausschuss des Workshops »Respiratory Toxicity«

Deutsches Zentrum für Lungenforschung e. V. (DZL):  
Young-Scientists-Gremium

Exekutivausschuss Grundlagenforschung im Forschungsnetzwerk »Biomedical Research in Endstage And Obstructive Lung Disease Hannover« (BREATH) im Deutschen Zentrum für Lungenforschung e. V. (DZL)

Mentorin im Fraunhofer-Karriereprogramm für Wissenschaftlerinnen TALENTA

Gutachterin für die Vergabe internationaler  
Forschungsstipendien

Gutachterin für die internationalen Fachzeitschriften  
»Toxicology Letters«, »Toxicology in Vitro«, »Nanotoxicology«,  
»ATOX« und »PLOS ONE«

**Prof. Dr. Dr. Thomas Thum**

Wissenschaftlicher Beirat oder Experten-Pool zahlreicher nationaler oder internationaler Organisationen: Institut Pasteur (Frankreich); Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) der RWTH Aachen; International Scientific Advisory Board (ISAB) für das RECONNECT-Programm (Niederlande); Nationaler Ausschuss Tierschutzgesetz des Bundesinstituts für Risikobewertung; Beratergremium für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Novo Nordisk; Life Science Startup Board Niedersachsen

»Past Chair« der Arbeitsgruppe zur Herzmuskelfunktion  
»Myocardial Function« (WG 4) der European Society of  
Cardiology (ESC)

Vorstandsmitglied der Heart Failure Association (HFA) der  
European Society of Cardiology (ESC); HFA-Vertreter im ESC-  
Rat für kardiovaskuläre Genomik »Council on Cardiovascular  
Genomics«; Vorsitzender der HFA-Fachgruppe für Grundlagen-  
forschung »Basic Science Section«

Koordinator REBIRTH – Forschungszentrum für translationale  
regenerative Medizin an der Medizinischen Hochschule Hanno-  
ver (vormals REBIRTH Exzellenz-Cluster Regenerative Biology to  
Reconstructive Therapy)

Vorsitzender des Leitungsgremiums der Hannover Unified Biobank (HUB)

Gutachter für zahlreiche nationale und internationale Organisationen und Stiftungen, u. a. European Research Council (ERC), Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), British Heart Foundation (BHF), französische Forschungsgemeinschaft (ANR), Health Research Board Ireland, österreichischer Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (FWF) und niederländische Forschungsgemeinschaft (NWO)

Mitglied im redaktionellen Beirat zahlreicher internationaler Fachzeitschriften, u. a. »Circulation Research«, »Cardiovascular Research«, »Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology«, »Basic Research in Cardiology«, »American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology«, »PLOS ONE«, »Physiological Genomics« und »Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology«

Mitherausgeber der Fachzeitschrift »European Heart Journal«

**Prof. Dr. Lena Wiese**

Fachgruppe »Digital Health« und Arbeitskreis »Data Science und Data Engineering« der Gesellschaft für Informatik

**Dr. Dorothee Winterberg**

Arbeitskreis »Respirationstoxikologie« der Deutschen Gesellschaft für Toxikologie (GT)

Association of Inhalation Toxicologists (AIT)

Deutsches Zentrum für Lungenforschung e. V. (DZL)

**Dr. Sabine Wronski**

Gutachterin für die internationale Fachzeitschrift »European Respiratory Journal«

**Prof. Dr. Holger Ziehr**

VDI-Gremium »Technische Good-Manufacturing-Practice«

GMP-Gesprächskreis der Niedersächsischen Gewerbeaufsicht

Zentrum für Pharmaverfahrenstechnik an der Technischen Universität Braunschweig

BioPharma-Translationsinstitut e. V.

**Dr. Christina Ziemann**

Leiterin der Arbeitsgruppe »Statistik« der Gesellschaft für Umwelt-Mutationsforschung e. V. (GUM)

Arbeitskreis »Gentoxizität« im DIN-Normenausschuss »Wasserwesen«

Arbeitskreise »Kanzergenese« und »Respirationstoxikologie« der Deutschen Gesellschaft für Toxikologie (GT)

OECD-Expertenpool des Bundesinstituts für Risikobewertung

Gutachterin für Anträge der Deutschen Bundesstiftung Umwelt

Programmkommission für den German Pharm-Tox Summit

Gutachterin für internationale Zeitschriften in den Fachgebieten genetische Toxikologie, Nanomaterialien und Quarz (u. a. »Regulatory Toxicology and Pharmacology«)

# Ansprechpersonen

Die FuE-Angebote der Geschäftsbereiche Arzneimittelentwicklung, Chemikaliensicherheit und Translationale Medizintechnik speisen sich aus den Kompetenzen der sieben Institutsbereiche und der Projektgruppe Bioinformatik. Unterstützt werden die Bereiche durch Kolleginnen und Kollegen des »Business Development« sowie verschiedener Abteilungen wie »Zentrale Services«, »Qualitätssicherung«, »Bibliothek« und »Institutsstrategie und -kommunikation«.

Falls Sie zu einzelnen Forschungsthemen oder Angeboten Fragen haben oder gezielt Kontakt aufnehmen möchten, finden Sie hier die entsprechenden Ansprechpartnerinnen und Ansprechpartner.

## Institutsleitung

### **Prof. Dr. Norbert Krug**

Geschäftsführender Institutsleiter  
Ärztlicher Direktor  
norbert.krug@item.fraunhofer.de

### **Prof. Dr. Dr. Thomas Thum**

Institutsleiter  
Bereichsleiter Kardiovaskuläre Forschung  
thomas.thum@item.fraunhofer.de

## Chemikaliensicherheit und Toxikologie

### **Dr. Annette Bitsch**

Bereichsleiterin Chemikaliensicherheit und Toxikologie  
annette.bitsch@item.fraunhofer.de

### **Dr. Otto Creutzenberg**

Abteilungsleiter Inhalationstoxikologie  
otto.creutzenberg@item.fraunhofer.de

### **Dr. Sylvia Escher**

Abteilungsleiterin In-silico-Toxikologie  
sylvia.escher@item.fraunhofer.de

### **Dr. Sven Schuchardt**

Abteilungsleiter Bio- und Umweltanalytik  
sven.schuchardt@item.fraunhofer.de

### **Dr.-Ing. Katharina Schwarz**

Abteilungsleiterin Aerosoltechnologie und -biophysik  
katharina.schwarz@item.fraunhofer.de

### **Ariane Zwintscher**

Abteilungsleiterin Regulatorik  
ariane.zwintscher@item.fraunhofer.de

### **Dr. Rupert Kellner**

Arbeitsgruppenleiter Datenbanken und Informationssysteme  
rupert.kellner@item.fraunhofer.de

### **Petra Wiedemeier**

Arbeitsgruppenleiterin Dokumentation  
Abteilungsleiterin Bibliothek (kommissarisch)  
petra.wiedemeier@item.fraunhofer.de

## Pharmazeutische Biotechnologie

### **Prof. Dr. Holger Ziehr**

Bereichsleiter Pharmazeutische Biotechnologie  
holger.ziehr@item.fraunhofer.de

### **Dr. Markus Heine**

Arbeitsgruppenleiter Zellkulturtechnik  
markus.heine@item.fraunhofer.de

### **Dr. Nico Langer**

Arbeitsgruppenleiter Qualitätskontrolle  
nico.langer@item.fraunhofer.de

### **Dr. Jens Paulsen**

Arbeitsgruppenleiter Aufarbeitungstechnik  
jens.paulsen@item.fraunhofer.de

### **Dr.-Ing. Claudius Seitz**

Arbeitsgruppenleiter Mikrobielle Kultivierung  
claudius.seitz@item.fraunhofer.de

## Präklinische Pharmakologie und Toxikologie

### Prof. Dr. Armin Braun

Bereichsleiter Präklinische Pharmakologie und Toxikologie  
armin.braun@item.fraunhofer.de

### Priv.-Doz. Dr. Susanne Rittinghausen

Abteilungsleiterin Pathologie  
susanne.rittinghausen@item.fraunhofer.de

### Dr. Katherina Sewald

Abteilungsleiterin Präklinische Pharmakologie  
und In-vitro-Toxikologie  
katherina.sewald@item.fraunhofer.de

### Dr. Dorothee Winterberg

Abteilungsleiterin Präklinische Toxikologie  
und Zentrales Tierhaus  
dorothee.winterberg@item.fraunhofer.de

### Dr. Franziska Dahlmann

Arbeitsgruppenleiterin Zentrales Tierhaus  
franziska.dahlmann@item.fraunhofer.de

### Dr. Tanja Hansen

Arbeitsgruppenleiterin In-vitro-Testsysteme  
tanja.hansen@item.fraunhofer.de

### Dr. Christina Hesse

Arbeitsgruppenleiterin Respiratorische Pharmakologie  
christina.hesse@item.fraunhofer.de

### Dr. Sabine Wronski

Arbeitsgruppenleiterin Infektion und Immunologie  
sabine.wronski@item.fraunhofer.de

### Dr. Christina Ziemann

Arbeitsgruppenleiterin Genetische Toxikologie und  
Tumorforschung  
christina.ziemann@item.fraunhofer.de

## Atemwegsforschung

### Prof. Dr. Jens Hohlfeld

Bereichsleiter Atemwegsforschung  
Stellvertretender Institutsleiter  
jens.hohlfeld@item.fraunhofer.de

### Dr. Philipp Badorrek

Abteilungsleiter Klinische Atemwegsforschung  
philipp.badorrek@item.fraunhofer.de

### Dr. Meike Müller

Abteilungsleiterin Biomarkeranalyse und -entwicklung  
meike.mueller@item.fraunhofer.de

### Prof. Dr. Antje Prasse

Abteilungsleiterin Klinische und translationale Fibroseforschung  
antje.prasse@item.fraunhofer.de

### Dr. Olaf Holz

Arbeitsgruppenleiter Klinische Methodenentwicklung  
olaf.holz@item.fraunhofer.de

## Kardiovaskuläre Forschung

### Prof. Dr. Dr. Thomas Thum

Bereichsleiter Kardiovaskuläre Forschung  
Institutsleiter  
thomas.thum@item.fraunhofer.de

### Priv.-Doz. Dr. Jan Fiedler

Arbeitsgruppenleiter Kardiovaskuläre Forschung  
jan.fiedler@item.fraunhofer.de

## Personalisierte Tumorthherapie

### Prof. Dr. Christoph Klein

Bereichsleiter Personalisierte Tumorthherapie  
christoph.andreas.klein@item.fraunhofer.de

### Prof. Dr. Edward Kenneth Geissler

Arbeitsgruppenleiter coTrial Associates  
edward.kenneth.geissler@item.fraunhofer.de

### Dr. Martin Hoffmann

Arbeitsgruppenleiter Mathematische Krankheitsmodellierung  
martin.hoffmann@item.fraunhofer.de

### Dr. Stefan Kirsch

Arbeitsgruppenleiter Innovative molekulare Technologie  
und Biomarkeridentifizierung  
stefan.kirsch@item.fraunhofer.de

### Dr. Bernhard Michael Polzer

Arbeitsgruppenleiter Zelluläre und molekulare Diagnostik  
Arbeitsgruppenleiter Hochdurchsatz-Drug- und  
-Target-Discovery (kommissarisch)  
bernhard.michael.polzer@item.fraunhofer.de





**Prof. Dr. Tobias Pukrop**

Arbeitsgruppenleiter Klinische Onkologie  
tobias.pukrop@item.fraunhofer.de

**Dr. Jens Warfsmann**

Arbeitsgruppenleiter Bioinformatik und Datenmanagement  
jens.warfsmann@item.fraunhofer.de

**Dr. Christian Werno**

Arbeitsgruppenleiter Präklinische Therapiemodelle  
christian.werno@item.fraunhofer.de

**Translationale Medizintechnik**

**Dr. Gerhard Pohlmann**

Bereichsleiter Translationale Medizintechnik  
Abteilungsleiter Medizinische Inhalation  
gerhard.pohlmann@item.fraunhofer.de

**Prof. Dr.-Ing. Theodor Doll**

Abteilungsleiter Implantatsysteme  
Arbeitsgruppenleiter Regulatorische Prozesse und Dokumentation  
Co-Direktor und Sprecher Leistungszentrum Medizin- und Pharmatechnologie  
theodor.doll@item.fraunhofer.de

**Dr. Ulrich Froriep**

Stellvertretender Abteilungsleiter Implantatsysteme und Medizinische Inhalation  
ulrich.froriep@item.fraunhofer.de

**Mehmet Ramazanoglu**

Arbeitsgruppenleiter Inhalationstechnologie  
mehmet.ramazanoglu@item.fraunhofer.de

**Dr. Jörn Reinders**

Leiter Geschäftsstelle Leistungszentrum Medizin- und Pharmatechnologie  
joern.reinders@item.fraunhofer.de

**Bioinformatik**

**Prof. Dr. Lena Wiese**

Leiterin Projektgruppe Bioinformatik  
lena.wiese@item.fraunhofer.de

**Business Development**

**Karine Danielyan**

Business Development Atemwegsforschung  
karine.danielyan@item.fraunhofer.de

**Dr. Christopher Jakobs**

Business Development Personalisierte Tumorthherapie  
christopher.jakobs@item.fraunhofer.de

**Sebastian Konzok**

Business Development Präklinische Pharmakologie, Chemikaliensicherheit und Toxikologie  
sebastian.konzok@item.fraunhofer.de

**Patricia Mattis**

Business Development Translationale Medizintechnik  
patricia.mattis@item.fraunhofer.de

**Qualitätssicherung**

**Dr. Jens Gerdemann**

Leiter Qualitätssicherung am Standort Hannover  
jens.gerdemann@item.fraunhofer.de

**Katrin Rimkus**

Leiterin Qualitätssicherung am Standort Braunschweig  
katrin.rimkus@item.fraunhofer.de

**Bibliothek**

**Petra Wiedemeier**

Abteilungsleiterin Bibliothek (kommissarisch)  
Arbeitsgruppenleiterin Dokumentation  
petra.wiedemeier@item.fraunhofer.de

**Institutsstrategie und -kommunikation**

**Dr. Henning Weigt**

Leiter Stabsgruppe Institutsstrategie und -kommunikation  
henning.weigt@item.fraunhofer.de

**Anna Juhrs**

Managerin Marketingkommunikation  
anna.juhrs@item.fraunhofer.de

**Dr. Cathrin Nastevska**

Managerin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit  
cathrin.nastevska@item.fraunhofer.de

# Impressum

---

## **Koordination und redaktionelle Bearbeitung**

Dr. Cathrin Nastevska

## **Übersetzung**

Karin Schlemminger

## **Gestaltung**

Tine Linder, mcc Agentur für Kommunikation GmbH, Berlin

## **Bildquellen**

Henrik Abrahams – S. 8  
Sebastian Böhlen, Fraunhofer ITEM – S. 55 (unten)  
Catherine Botteron, Fraunhofer ITEM – S. 50  
Felix Schmitt Fotografie – S. 27, 29 (oben), 42  
Fraunhofer – S. 23  
Fraunhofer ITEM – S. 30, 36 (unten), 63 (unten)  
Dr. Thomas Friedrich, Fraunhofer IMTE – S. 58  
Dr. Ulrich Froriep, Fraunhofer ITEM – S. 57  
Klaudia Grieger, Fraunhofer ITEM – S. 54  
Malte Juchem, MHH – S. 29 (unten)  
Karin Kaiser, MHH – S. 62  
Andreas Krukemeyer – S. 10  
Dr. Cathrin Nastevska, Fraunhofer ITEM – S. 45 (unten)  
Nick Neufeld – S. 16  
Ludmilla Parsyak – S. 12  
Patrick Reinig – S. 43, 49, 51 (oben), 63 (oben), 65, 66  
REMEDIA – S. 59 (unten)  
Prof. Dr. Manfred Rohde, HZI – S. 46  
stock.adobe.com, adam121 – S. 59 (oben)  
stock.adobe.com, Budimir Jevtic – S. 36 (oben)  
stock.adobe.com, lightpoet – S. 39 (oben)  
stock.adobe.com, metamorworks – S. 37  
stock.adobe.com, nickalbi – S. 39 (unten)  
stock.adobe.com, tippapatt – S. 61

Alle übrigen Bilder und Portraitbilder: Ralf Mohr Photography, © Fraunhofer ITEM.

Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck nur mit Genehmigung des Fraunhofer ITEM.

© Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM

Hannover 2022



**Fraunhofer ITEM**

**Hauptsitz**

Nikolai-Fuchs-Straße 1  
(Haupteingang: Stadtfelddamm)  
30625 Hannover  
Telefon +49 511 5350-0

**Fraunhofer ITEM**

**Pharmazeutische Biotechnologie**

Inhoffenstraße 7  
38124 Braunschweig  
Telefon +49 531 6181-6001

**Fraunhofer ITEM**

**Personalisierte Tumorthherapie**

Biopark 1  
Am Biopark 9  
93053 Regensburg  
Telefon +49 941 298480-0

**Weitere Informationen: [www.item.fraunhofer.de](http://www.item.fraunhofer.de)**

