



Fraunhofer Institut
Zelltherapie und
Immunologie

Jahresbericht 2008
www.izi.fraunhofer.de



Jahresbericht 2008

www.izi.fraunhofer.de

Vorwort	6	Standortsituation	85
Institut im Profil	9	BIO CITY und Fraunhofer IZI	
Porträt	10	Neubau	86
Kuratorium	13	Forschungslandschaft	88
Ausblick	13	Bildungslandschaft	91
Technologiekoordinatoren	13	Kooperationen	93
Organigramm	14	Forschungspartner	94
Institut in Zahlen	17	Verbundprojekte	96
Haushalt	18	Großprojekte	97
Projekte	19	Qualifizierung	99
Mitarbeiter/innen	19	Interne Weiterbildung	100
Kundenservice	21	Doktorandenseminare und	
Unsere Partner	22	wissenschaftlicher Austausch	100
Forschungsverträge	23	Lehrleistungen	100
Projektarbeit	23	Betreuungsleistungen	101
Projekt-Service-Team	24	Externe Weiterbildung	101
Leistungsspektrum	27	Gutachtertätigkeiten	102
Übersicht	28	Mitgliedschaften in Fachgesell-	
Technologieplattformen	30	schaften	102
Weiterbildungsangebote	34	Preise	103
Arbeitsgruppen und		Veranstaltungen	105
ausgewählte Projekte	37	Veranstaltungen am Fraunhofer	
Biotechniken – Modelle		IZI	106
Zelltechnik GMP	38	Auftritte auf Messen und	
Zelltechnik GLP	42	Konferenzen	109
Immunmodelle	46	Publikationen	111
Immunologie – Immunmodulation		Zeitschriftenartikel	112
Impfstoff-Entwicklung	48	Buchbeiträge	113
Immuntoleranz	50	Bücher	114
Virus-Wirt-Interaktion	54	Sonstige Publikationen	114
Zelltherapie – Wirkstoffe		Abstracts von Postern und	
Immuntherapie – Onkologie	58	Vorträgen	115
Neuroreparatur	60	Graduierungsschriften	118
Stammzelltechnologie	64	Fraunhofer-Gesellschaft im	
Stammzellbiologie	68	Blick	119
Kardioreparatur	70	Ziele und Prinzipien	120
Tumorstammzellen	72	Organisation	120
Molekularbiologie – Individual-		Fraunhofer-Verbund Life	
medizin		Sciences	121
Vaskuläre Biologie	76	Standorte	122
RNomics	78	Fraunhofer IZI-Koordinaten	123
Molekulare Diagnostik	82	Ansprechpartner im	
		Fraunhofer IZI	124
		Anfahrtsbeschreibung	125
		Informationsservice	127
		Impressum	129



Liebe Leserinnen und Leser unseres Jahresberichtes 2008,

ein interessantes Jahr liegt hinter uns, in dem wir die Institutserträge um 64,25 Prozent auf 8,032 Mio Euro steigern konnten. Das wichtigste Ereignis für die Institutsgeschichte im vergangenen Jahr waren zweifellos der Umzug in unser fertig gestelltes neues Hauptgebäude und dessen feierliche Eröffnung am 27. Juni.

Dadurch wurde es uns möglich, die angemieteten Labors in der BIO CITY gegen hervorragend ausgerüstete Laboratorien, Büros und Konferenzräume in unserer neuen Behausung einzuwechseln. Das Fraunhofer IZI erhält damit ein eigenes Gesicht und unsere Partner und Kunden ein eindrucksvolles Gegenüber, in dem ihre Aufträge mit den modernsten Methoden bearbeitet werden.

Der Bau wurde pünktlich und ohne Mehrkosten übergeben, unsere Wünsche konnten vollständig berücksichtigt werden. Hierfür verdienen die Architekten und Planer der Firmen Heinle, Wischer und Partner, DERU Planungsgesellschaft für Energie-, Reinraum- und Umwelttechnik mbH sowie die Bauabteilung der Fraunhofer-Gesellschaft mit Herrn Weese und Herrn Bartl den besonderen Dank des Instituts und seiner Leitung.

Unsere hervorragenden jungen Arbeitsgruppenleiterinnen und Arbeitsgruppenleiter haben die Erfolgsserie des Instituts auch im vergangenen Jahr fortgeschrieben. Dr. Johannes Boltze erhielt für seine Promotionsarbeit zur »Experimentellen Zelltherapie des ischämischen Schlaganfalls unter Nutzung stammzellhaltiger Populationen des humanen Nabelschnurblutes in der Ratte« einen der begehrten Hugo-Geiger-Preise, der anlässlich der Hauptversammlung in Berlin durch den Bundespräsidenten überreicht wurde. Dr. Nicole zur Nieden hat einen Ruf an die University of California, Riverside in den USA erhalten und angenommen. Zusätzlich zu ihrer Arbeitsgruppe am Leipziger Fraunhofer IZI wird sie in Kalifornien eine Arbeitsgruppe zur Stammzellforschung aufbauen. Die Zusammenarbeit mit diesem US-Bundesstaat wird besonders durch die erheblichen bundesstaatlichen Fördermittel in Höhe von 3 Mrd. US Dollar interessant, die in den kommenden zehn Jahren in Kalifornien investiert werden.

In seiner Eigenschaft als Koordinator für RNA-Technologien am Fraunhofer IZI ist Herr Professor Friedemann Horn die Führung eines wichtigen Konsortiums für die Vorbereitung eines Verbundantrages mehrerer Fraunhofer Institute zur »Personalisierten Medizin« anvertraut worden. Herr Dr. Wilke ist es in Zusammenarbeit mit Herrn Kirsten gelungen, bei der hoch kompetitiven externen Evaluation von 66 neuen Projekten des Translationszentrums für Regenerative Medizin im Oktober 2008 für ihr molekulargenetisches Projekt zur Früherkennung der Legasthenie die beste Bewertung der Jury zu erhalten.

Auch 2008 haben wir uns mit dem Aufbau neuer Technologiefelder befasst, so wurde eine Arbeitsgruppe zum Thema »Tumorstammzellen« unter Leitung von Herrn Dr. Ruschpler als Ausbauprojekt eingerichtet. Das Fraunhofer IZI hat auch begonnen, seine medizintechnischen Ansätze mit weiterer Expertise zu untersetzen. In diesem Zusammenhang wurde die Gründung einer Arbeitsgruppe mit dem Schwerpunkt auf extrakorporale immunmodulierende Systeme und einer weiteren Gruppe, für die Herstellung von Nanofasergeflechten als Zellträgermaterial in Angriff genommen.

Im vergangenen Jahr hat das Fraunhofer IZI seine Aktivitäten zur Veranstaltung von Konferenzen weiter ausgeweitet. Dabei haben wir unter Schirmherrschaft von Frau Bundesministerin Schavan gemeinsam mit der Europäischen Vereinigung für Vitalität und Aktives Altern e.V. (EVAA e.V.) ein Innovationsforum für die betriebliche Gesundheitsbetreuung organisiert. Besonders intensiv wahrgenommen wurde unsere Teilnahme an der »Langen Nacht der Wissenschaft« im Wissenschaftssommer Leipzig. An diesem Tage haben uns über 1000 Leipzigerinnen und Leipziger im neuen Gebäude besucht und einen Einblick in unsere Themen, Arbeitsmethoden und Ziele erhalten können. Für die besonders eindrucksvolle Darstellung ihrer Arbeitsthemen erhielten die Arbeitsgruppen zur Nieden, Boltze und Stolzing Publikumspreise aufgrund von Umfrageergebnissen der Besucher.

Anlässlich der Eröffnung des Fraunhofer IZI besuchten uns der Bundesminister für Verkehr, Bau und Stadtentwicklung, Herr Tiefensee sowie die Sächsische Staatsministerin für Wissenschaft, Frau Dr. Stange und der Leipziger Oberbürgermeister, Herr Jung. Darüber hinaus haben uns im Herbst auch der neue Ministerpräsident des Freistaates Sachsen, Stanislaw Tillich, sowie die Staatsminister Herr Jurk und Frau Claus besucht und mit uns diskutiert.

Für das vor uns liegende Jahr 2009 nehmen wir uns vor, trotz der wirtschaftlichen Eintrübung unsere Projektanwerbungen bei der Industrie zu intensivieren und verschiedene Großprojekte nach langer Vorbereitungszeit zu einem positiven Abschluss zu bringen. Im neuen Jahr wollen wir, vor allem durch die Hereinnahme neuer Techniken in Verbindung mit den bereits etablierten biologischen und medizinischen Kompetenzen, für unsere Partner weiter an Attraktivität zunehmen.

Leipzig, den 10. Januar 2009



Prof. Dr. Frank Emmrich
Institutsleiter



Institut im Profil

Portrait

Aufgaben

Die Medizin steht angesichts einer alternden Gesellschaft und zunehmenden chronischen Krankheiten vor besonderen Herausforderungen. Das Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie IZI hat sein Aufgabenspektrum darin definiert, den Ansprüchen an Gesundheit und Lebensqualität durch Neuentwicklungen gerecht zu werden, die gleichermaßen bei jungen und auch sehr alten Patienten eingesetzt werden können.

Biotechnologie und regenerative Medizin haben in den vergangenen Jahren an Bedeutung gewonnen. Von ihnen werden neue Impulse für die Behandlung von chronischen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen und Tumorerkrankungen erwartet, die vielfach zu irreversiblen Gewebe- und Organschädigungen führen.

Ziel ist es, degenerative Erkrankungen nicht nur symptomatisch, sondern deren Ursache zu behandeln und durch Zelltherapien, Tissue Engineering oder gezielte Modulation des Immunsystems gestörte Funktionen wiederherzustellen. Dieses Ziel kann durch die Stimulation körpereigener Regenerationsprozesse oder durch den biologischen Ersatz mittels extrakorporal gezüchteten Geweben erreicht werden.

Generalthema: Zelltherapie und Immunologie

Zelltherapie bedeutet im engeren Sinne die Übertragung von Zellen, die einerseits Ersatz für verlorene Funktionen bieten, andererseits aber auch weitergehende, aktive Aufgaben übernehmen können sowie die Behandlung von Zellen durch Reparatur von Defekten. Stammzellen können übertragen werden, um Gewebeformung bzw. Gewebereparatur auszulösen.

Damit entsteht eine Brücke zur Immunologie, die sich mit zellulären Abwehr- und Kontrollmechanismen befasst. Es steht zu erwarten, dass schon bald zelltherapeutische Verfahren für die gezielte Stärkung, Dämpfung oder Regeneration des Immunsystems zur Verfügung stehen werden, etwa zur Stimulation der Abwehr von entarteten Zellen oder zur Unterdrückung unerwünschter Abstoßungsreaktionen von transplantiertem Gewebe. Daneben kommt der Weiterentwicklung von immunmodulatorischen Techniken wie z. B. der Vakzinierung besondere Bedeutung zu.

Das Institut definiert vier Forschungsbereiche, denen sich insgesamt 15 Arbeitsgruppen unterordnen. Dabei koppelt es sich in die Innovationskette forschungsintensiver Dienstleistungen ein, indem es als Kunden die Biotechnologieindustrie, medizintechnische Zulieferer und Pharmaunternehmen mit intelligenten, forschungsintensiven Dienstleistungen und Entwicklungsprojekten bedient. Das Angebot des Instituts umfasst die Erstellung von Marktanalysen, schließt technische Machbarkeitsstudien ein und erstreckt sich weiter auf Prototypentwicklung unter Einsatz von menschlichen und tierischen Zellen und Geweben bis hin zur endgültigen Formulierung von Fertigungs- und Verfahrenstechnologien.

Forschungsbereich: Biotechniken – Modelle

Wir entwickeln Technologien für die Züchtung von Geweben und Zellen außerhalb des Körpers (Tissue Engineering) zur Rekonstruktion von Geweben. Hierzu gehören die Entwicklung von speziellen Bioreaktoren und die Auswahl besonderer Material- und Oberflächeneigenschaften. Über besondere Erfahrung verfügen wir auf dem Gebiet der Verfahrensentwicklung zur Herstellung von Zell- und Gewebepreparaten und monoklonalen Antikörpern. Unsere

eigenen Produktionsanlagen sind für die Herstellung von klinischen Prüfmustern ausgelegt. In Bezug auf die Antikörperherstellung beherrschen wir auch das downstream processing von Rohprodukten. Unsere Zell- und Gewebemodelle können für Testung, Screening und für immuntoxikologische Untersuchungen von neuen Wirkstoffen, Kosmetika, Nahrungsmittelzusätzen und Industriechemikalien verwendet werden. Im Verlauf der Entwicklungskette bieten wir verschiedene Kleintier- und Großtiermodelle für die Therapieentwicklung an.

Forschungsbereich: Immunologie – Immunmodulation

Auf diesen Bereich entfallen Verfahrensentwicklungen zur Stimulation oder Suppression des Immunsystems. Ein zentrales Thema ist die Verbesserung des problemlosen Einheilens von Transplantaten durch die Induktion spezifischer Toleranz. Wir entwickeln Verfahren zur Überwachung der Immunreaktivität und zur Kontrolle von Fehlreaktionen wie z. B. der Graft-versus-Host-Krankheit (GvH). Wir entwickeln Impfstoffe auf einer innovativen Technologieplattform unter Verwendung von Plasmid-DNA, die besonders sicher, robust und kostengünstig ist.

Forschungsbereich: Zelltherapie – Wirkstoffe

In diesem Bereich werden Zellen für therapeutische Zwecke entwickelt, präpariert und gezüchtet. Wir bieten Isolierungs- und Reinigungsverfahren für Zellen aus Blut und Gewebe an. Darüber hinaus entwickeln wir spezielle Behandlungsverfahren unter Verwendung von T-Zellklonen, natürlichen Killerzellen und für die Tumorbehandlung Vakzinierungskonzepte mit dendritischen Zellen. Ein besonderer Schwerpunkt sind zelltherapeutische Verfahren bei ischämischen Erkrankungen wie Schlaganfall und Myokardinfarkt. Das Augenmerk liegt auch auf Verfahren, die Degeneration und Alterung von

Zellen verhindern können. Darüber hinaus untersuchen wir das »schlafende« Stammzellpotenzial und leiten daraus neue Konzepte für Wirkstoffe ab, die Gewebewachstum und Regeneration steuern.

**Forschungsbereich:
Molekularbiologie – Individual-
medizin**

In diesem Bereich beschäftigen wir uns mit einer neuen Technologieplattform, die es erlaubt, das Potenzial von RNA-Molekülen für die intrazelluläre Steuerung von Signalprozessen zu erkennen. Hier bieten sich Ansätze für die Entwicklung neuer Wirkstoffe. Des Weiteren entwickeln wir pharmakogenomische und proteinchemische Ansätze zur Erkennung individualspezifischer Unterschiede, aus denen besondere Krankheitsanfälligkeit, die Empfindlichkeit gegenüber Therapieverfahren oder auch Krankheitsverläufe vorhergesagt werden können.

Geschichte

Das Fraunhofer IZI wurde im April 2005 gegründet. Die ersten experimentellen Arbeiten begannen im Rahmen eines Kooperationsvertrages mit der Universität Leipzig im Max-Bürger-Forschungszentrum und konnten schon im Herbst 2005 in eigenen Labors in der BIO CITY Leipzig fortgesetzt und erweitert werden. Dies war nur möglich, weil Anmietung, Ausbau und Ausstattung von nahezu 1500 m² Labor- und Bürofläche in der BIO CITY mit einer bedeutenden logistischen gemeinsamen Leistung aller Beteiligten gelungen ist. In diesem Zusammenhang ist besonders erwähnenswert, dass innerhalb von nur zehn Monaten eine neuartig konzipierte Reinstraumanlage für GMP-Arbeiten im Zell- und Gewebetechnologiebereich geplant, konstruiert, aufgebaut und validiert werden konnte. Im Sommer 2006 ist diese Anlage mit den ersten Projekten in Betrieb gegangen. Bereits im September 2006 konnte direkt neben der BIO CITY der Grundstein für



Pressekonferenz zur Eröffnung des neuen Hauptgebäudes mit Burkhard Jung, Prof. Dr. Frank Emmrich und Wolfgang Tiefensee (v. l. n. r.; oben links), wissbegierige Besucher beim Fraunhofer Life Science Symposium (unten links) und spannende Experimente zur Langen Nacht der Wissenschaften (rechts). Weitere Informationen hierzu ab Seite 105.

Chronik

29. April 2005	Gründung des Instituts
Oktober 2005	Erste Labore in der BIO CITY Leipzig (angemietet)
Juni 2006	Inbetriebnahme der GMP-Anlage
22. September 2006	Grundsteinlegung für den 1. Bauabschnitt des neuen Institutsgebäudes
22.-24. Oktober 2006	Fraunhofer Life Science Symposium »Cell Therapy and Immunology«
8. Mai 2007	Besuch des EU-Forschungskommissars und des Sächsischen Ministerpräsidenten
31. Mai 2007	Richtfest für den 1. Bauabschnitt des neuen Institutsgebäudes
18.-20. Oktober 2007	Ausrichtung des 3. Weltkongress für Regenerative Medizin durch das Fraunhofer IZI
18. Oktober 2007	Fraunhofer Life Science Symposium »Tissue Regeneration in Veterinary Medicine«
27. Juni 2008	Eröffnung des 1. Bauabschnitts des neuen Institutsgebäudes
24.-25. Oktober 2008	Fraunhofer Life Science Symposium »Ischemia and Regeneration«



Das neue Institutsgebäude.

den Institutsneubau des Fraunhofer IZI gelegt werden, in dem das Institut nun eine hervorragende langfristige Arbeitsbasis gefunden hat.

Leitung

Aufbau und Arbeitsweise des Instituts gleichen den aus Erfahrung gewachsenen Strukturen anderer Fraunhofer-Institute. Das Institut wird von Prof. Frank Emmrich geleitet, der als Professor in die Universität Leipzig eingebunden ist und dort seit 1994 den Lehrstuhl für Klinische Immunologie einnimmt. Die parallele Leitung eines universitären Instituts, in diesem Fall des Instituts für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin (IKIT) ermöglicht einen gegenseitigen Erfahrungsaustausch, optimale Betreuung von Doktoranden und Diplomanden und eine hervorragende Grundlage für Kooperationen. Professor Emmrich ist Mediziner und Immunologe. Er war 13 Jahre als Wissenschaftler und Leiter von Forschungsbereichen bei der Max-Planck-Gesellschaft in Freiburg und Erlangen tätig, davon sieben Jahre parallel als Universitätsprofessor an der Friedrich-Alexander-Universität.

Administration

Dem Institutsleiter zur Seite steht mit Herrn Patric Nitz ein erfahrener Verwaltungsfachmann mit Ausbildung zum Verwaltungs- und Betriebswirt (VWA) sowie zum Betriebspädagogen und MBA einer britischen Universität und mehrjähriger Erfahrung als Abteilungs- und Bereichsleiter großer Organisationseinheiten sowohl im öffentlichen als auch im privatwirtschaftlichen Bereich.

Arbeitsebene

In der gegenwärtigen Entwicklungsphase ist das Institut in 15 (ab 2009 17) Arbeitsgruppen gegliedert, die von Arbeitsgruppenleitern als Business Units geführt werden. Die Budgets werden jährlich mit der Institutsleitung verhandelt, wobei ausschlaggebend für die Entwicklung und Ausstattung der Arbeitsgruppen vor allem ihr Ergebnis bei der Einwerbung von Projekten und Aufträgen ist. Einzelne Arbeitsgruppen entwickeln besondere Kompetenzen, die nicht nur nach außen, sondern auch innerhalb des Instituts als Dienstleistung angeboten werden. Die vielfältigen Forschungskompetenzen und Dienstleistungspektren führen zu Synergien innerhalb des Instituts und ermöglichen Kunden und Forschungspartnern neue Perspektiven.

Ausstattung

In den derzeitig genutzten Instituts- und Laborflächen verfügt das Fraunhofer IZI über Standardlaboreinrichtungen für biochemische und molekularbiologische sowie zellbiologische Arbeiten mit einem großen Gerätepark, der durch die in Kooperation genutzten Anlagen und Geräte noch wesentlich erweitert wird. Näheres hierzu findet sich bei den Beschreibungen der Arbeitsgruppen.

Tierexperimenteller Bereich

Das Fraunhofer IZI wird im ersten Erweiterungsbau ab Ende 2010 über einen tierexperimentellen Bereich verfügen. Derzeit werden Tierexperimente in Kooperation mit der Veterinärmedizinischen Fakultät, der Medizinischen Fakultät und dem Max-Planck-Institut für Evolutionäre Anthropologie durchgeführt. Weitere Projekte wurden mit der Fakultät für Biowissenschaften, Pharmazie und Psychologie im tierexperimentellen Bereich begonnen.

GMP-Anlage

Eine beispielhafte Leistung in Bezug auf Präzision und Geschwindigkeit stellt die Planung und Fertigstellung der Mehrzweck-GMP-Anlage des Fraunhofer IZI in der BIO CITY dar. Innerhalb von zehn Monaten gelang es, von der Planung über die Fertigstellung bis zur Qualifizierung und Abnahme der Anlage, alle Arbeiten punktgenau auszuführen und den Betrieb mit dem ersten großen Auftrag im Sommer 2006 zu beginnen. Hierbei wurden Vorkehrungen getroffen, den Institutsneubau später durch eine Brücke anzuschließen und somit die bereits erstellte GMP-Anlage weiter zu betreiben, um allen Partnern hiermit auch Planungssicherheit zu geben.

Förderer

Das Fraunhofer IZI bedankt sich für die finanzielle Unterstützung in der derzeitigen Entwicklungsphase durch die Europäische Union, das Bundesministerium für Bildung und Forschung, den Freistaat Sachsen, die Stadt Leipzig und die Leipziger Stiftung für Innovation und Technologietransfer.



Finanziert durch die Europäische Union



Bundesministerium für Bildung und Forschung



Leipziger Stiftung für Innovation und Technologietransfer



Kuratorium

Das Kuratorium wirkt als externer Fachbeirat in strategischen Fragen für die Institutsleitung und die Fraunhofer-Gesellschaft. Es wird vom Präsidenten der Fraunhofer-Gesellschaft eingeladen und berufen. Das Kuratorium schließt Vertreter aus Industrie und Forschung, wie auch von Behörden, Ministerien und Förderorganisationen ein. Es tritt einmal im Jahr zusammen und bewertet die Leistung und das Erscheinungsbild des Instituts.

Dr. jur. Dr. h.c. oec. publ. Albrecht Schmidt (Vorsitz)

Bayerische Hypo- und Vereinsbank AG, em. Vorsitzender des Aufsichtsrates

Dr. Annerose Beck

Sächsisches Staatsministerium für Wissenschaft und Kunst (SMWK), stellv. Leiterin Bund-Länder-Forschungseinrichtungen

Dr. Gabriele Hausdorf

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Referatsleiterin Gesundheitsforschung

Dr. Michael Herschel

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Leiter Klinische Forschung

Dr. Eberhard Lampeter

VITA 34 AG, Vorsitzender des Vorstandes

Prof. Dr. med. Gustav Steinhoff

Universität Rostock, Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie, Direktor

Prof. Dr. Hans Wolf

Universität Regensburg, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Direktor

Ausblick

Zu Beginn des neuen Jahres 2009 werden am Fraunhofer IZI zwei weitere Arbeitsgruppen eingerichtet.

Prof. Dr. Steffen Mitzner ist Facharzt für Innere Medizin und leitet bereits eine Forschungsgruppe Extrakorporale Detoxikation an der Universität Rostock. Mit einer umfangreichen Expertise im Bereich der Neu- und Weiterentwicklung von therapeutischen Blutbehandlungsverfahren passt er hervorragend in das Konzept des Instituts. Im Rahmen einer Projektgruppe wird Prof. Mitzner das Thema Extrakorporale Immunmodulation am Fraunhofer IZI bearbeiten.

Die zweite neue Gruppe am Fraunhofer IZI wird künftig von Dr. Gyeong-Man Kim geleitet. Bisher an der Universität Halle-Wittenberg tätig, wird sich der Physiker mit speziellen Herstellungsverfahren für dreidimensionale Bio-abbaubare Gewebegerüste befassen.

Technologiekoordinatoren

Das Institut fokussiert derzeit seine Kompetenzen und identifiziert besonders zukunftsfähige Technologien. Dies ermöglicht den Arbeitsgruppen innerhalb des Instituts, aber auch institutsübergreifend im Life Science Verbund und zu Technologiepartnern in Fraunhofer Instituten anderer Branchenverbände, attraktive Verbindungen zu knüpfen. Auf diese Weise sollen für unsere Kunden und Partner besonders interessante Leistungspakete zusammengestellt und angeboten werden.

**Institutsleitung**

Prof. Dr. Frank Emmrich
 Tel. +49 (0) 341/355 36-9105
 frank.emmrich@izi.fraunhofer.de

**Verwaltungsleitung**

Patric Nitz
 Tel. +49 (0) 341/355 36-9200
 patric.nitz@izi.fraunhofer.de

**Projekt-Service-Team**

Dr. Wilhelm Gerdes
 Tel. +49 (0) 341/355 36-9300
 wilhelm.gerdes@izi.fraunhofer.de

Biotechniken – Modelle**Zelltechnik / GMP**

Dr. Gerno Schmiedeknecht
 Tel. +49 (0) 341/355 36-9705
 gerno.schmiedeknecht@izi.fraunhofer.de

**Zelltechnik / GLP**

Dr. Jörg Lehmann
 Tel. +49 (0) 341/355 36-1205
 joerg.lehmann@izi.fraunhofer.de

**Immunmodelle**

Dr. Manja Kamprad
 Tel. +49 (0) 341/97 25-830
 manja.kamprad@izi.fraunhofer.de

Immunologie – Immunmodulation**Impfstoff-Entwicklung**

Dr. Sebastian Ulbert (Laborleiter)
 PD Dr. Matthias Giese (AG-Leiter)
 Tel. +49 (0) 341/355 36-2106
 sebastian.ulbert@izi.fraunhofer.de

**Immuntoleranz**

Dr. Stephan Fricke
 Tel. +49 (0) 341/355 36-2205
 stephan.fricke@izi.fraunhofer.de

**Virus-Wirt-Interaktion**

Dr. Jörg Baumann
 Tel. +49 (0) 341/355 36-2505
 joerg.baumann@izi.fraunhofer.de
 Dr. Sabine Breun
 Tel. +49 (0) 341/355 36-2506
 sabine.breun@izi.fraunhofer.de

Zelltherapie – Wirkstoffe



Immuntherapie – Onkologie

Dr. Christoph Schimmelpfennig
Tel. +49 (0) 341/355 36-3105
christoph.schimmelpfennig@
izi.fraunhofer.de



Neuroreparatur

Dr. Johannes Boltze
Tel. +49 (0) 341/97 25-814
johannes.boltze@
izi.fraunhofer.de



Stammzelltechnologie

Prof. Dr. Nicole zur Nieden
Tel. +49 (0) 341/355 36-3305
nicole.zurnieden@
izi.fraunhofer.de



Stammzellbiologie

Dr. Alexandra Stolzing
Tel. +49 (0) 341/355 36-3405
alexandra.stolzing@
izi.fraunhofer.de



Kardioreparatur

Dr. Alexander Deten
Tel. +49 (0) 341/355 36-3505
alexander.deten@
izi.fraunhofer.de



Tumorstammzellen

Dr. Peter Ruschpler
Tel. +49 (0) 341/355 36-2605
peter.ruschpler@izi.fraunhofer.de

Molekularbiologie – Individualmedizin



Vaskuläre Biologie

Dr. Andreas Schubert
Tel. +49 (0) 341/355 36-5105
andreas.schubert@
izi.fraunhofer.de



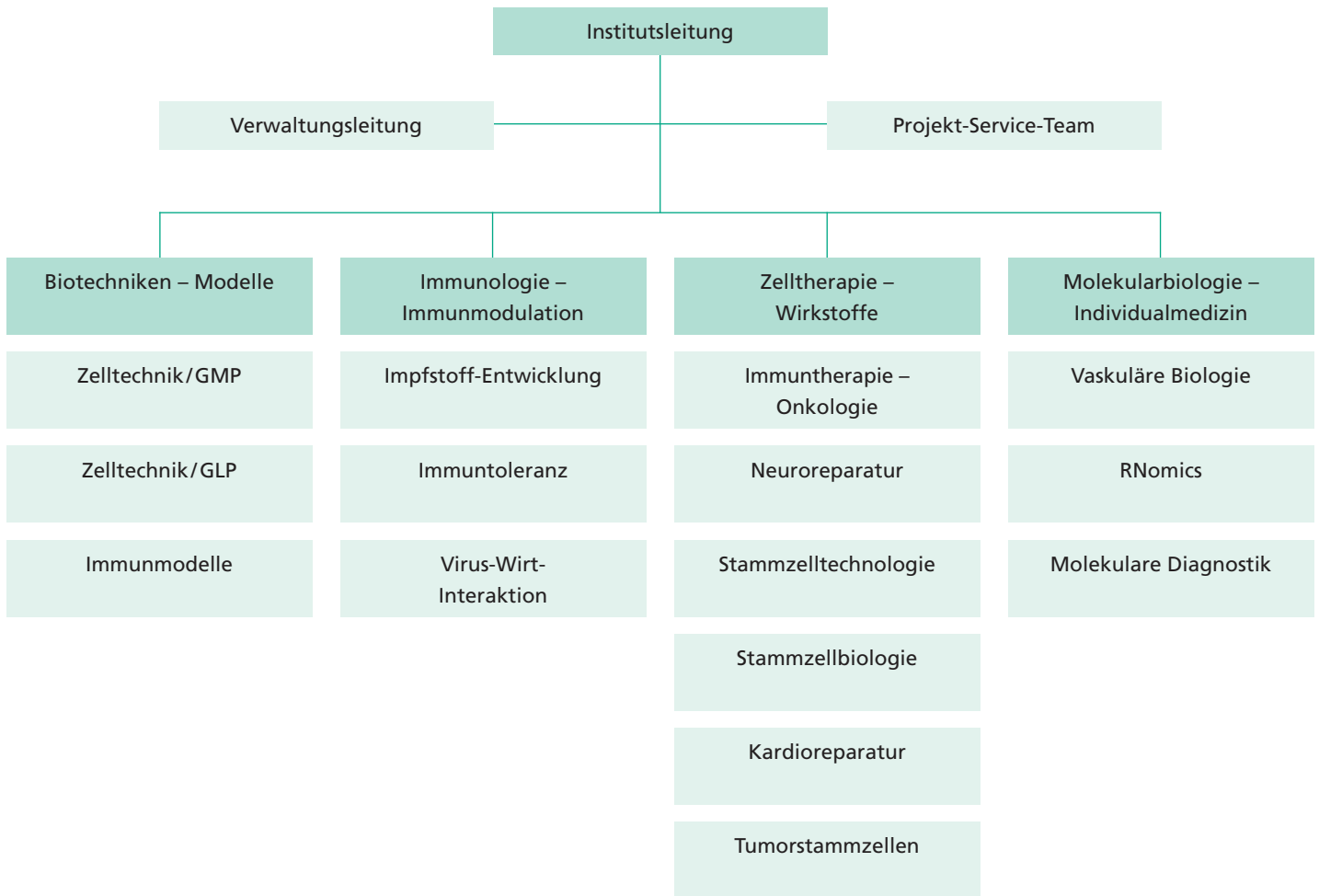
RNomics

Dr. Jörg Hackermüller
Tel. +49 (0) 341/355 36-5205
joerg.hackermueller@
izi.fraunhofer.de
Dr. Antje Kretzschmar
Tel. +49 (0) 341/355 36-5206
antje.kretzschmar@
izi.fraunhofer.de



Molekulare Diagnostik

Prof. Dr. Ulrich Sack
Tel. +49 (0) 341/97 25-506
ulrich.sack@izi.fraunhofer.de



Technologiekordinatoren



Antikörpertechnologie

Dr. Gerno Schmiedeknecht
 Tel. +49 (0) 341/355 36-9705
 gerno.schmiedeknecht@
 izi.fraunhofer.de

Prof. Dr. Frank Emmrich
 Tel. +49 (0) 341/355 36-9105
 frank.emmrich@izi.fraunhofer.de



RNA-Technologie

Prof. Dr. Friedemann Horn
 Tel. +49 (0) 341/355 36-5224
 friedemann.horn@
 izi.fraunhofer.de



Institut in Zahlen



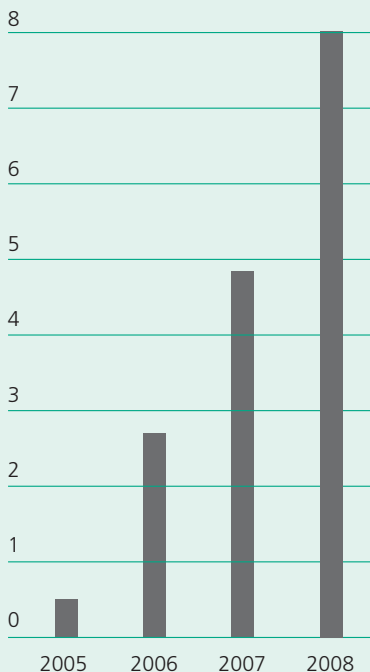
Ansprechpartner

Patric Nitz

Telefon: +49 (0) 341/355 36-9200

patric.nitz@izi.fraunhofer.de

Mio €



■ Institutshaushalt

Haushalt

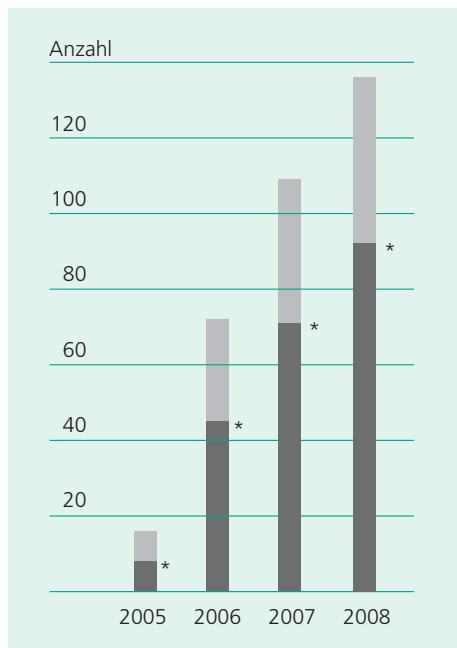
Insgesamt gesehen hat sich das dynamische Wachstum fortgesetzt, obwohl erhebliche Belastungen auf das Institut zugekommen sind. Dies betrifft den Bezug des Hauptgebäudes mit den nicht unerheblichen Einfahrungskosten für ein derart technisch hochgerüstetes Gebäude. Hinzu kommt, dass der ursprünglich geplante aber leider noch nicht realisierte erste Erweiterungsbau fehlt, dessen technische Gegebenheiten, einschließlich des Tierstalls, entweder als Fremdleistungen teuer eingekauft werden müssen oder in unseren Angeboten fehlt und damit die Erträge mindert.

Die BWL sieht Organisationen als zielgerichtete Handlungssysteme mit interpersonaler Arbeitsteilung. Die Arbeitsteilung erfordert Einschränkungen des Handlungsspielraums der Organisationsmitglieder durch Verhaltenserwartungen. Diese haben zwei Dimensionen: Koordination und Motivation. Die Koordination kann durch Selbstabstimmung oder Regeln erfolgen. Nur das zweite macht Organisation aus.

Übersicht zu den Projekten

	Anzahl 2007	Volumen 2007	Anzahl 2008	Volumen 2008
Bund und Länder	8	3 032 000 €	8	5 417 954 €
EU	2	114 000 €	2	98 900 €
Industrieprojekte	18	605 000 €	23	943 600 €
Sonstige	18	1 139 000 €	10	1 571 800 €
Gesamt	46	4 890 000 €	43	8 032 254 €

Budget



Mitarbeiter (* Frauenanteil)



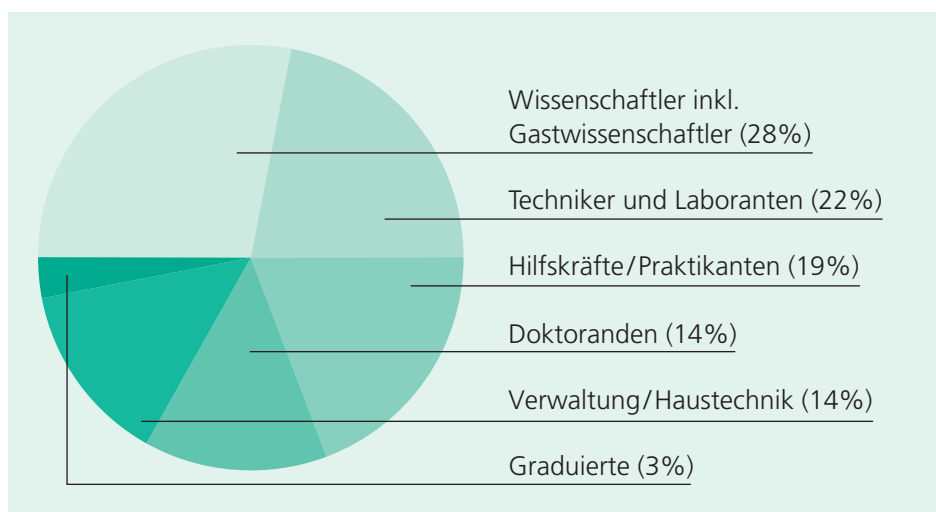
Die Verwaltung: Patric Nitz, Mirko Reichardt, Detlef Klingler, Ute Schmidt, Falk Hoffmann, Daniel Becker, Cornelia Gruhle, Dirk Peisker, Anja Bochmann, Silvana Wiesel, Kristina Gentzsch.

Projekte

Der Ertrag 2008 konnte von 4,890 Millionen Euro in 2007 auf 8,032 Millionen Euro gesteigert werden. Dies entspricht einem prozentualen Zuwachs von 64 Prozent. Der Industrieanteil beträgt 12 Prozent der Gesamterträge und 18 Prozent der Projekterträge und zeigt unsere zunehmende Sichtbarkeit gegenüber den potenziellen Industriepartnern.

Mitarbeiter / innen

Auch im Jahr 2008 konnten neue Mitarbeiter/innen für das Fraunhofer IZI gewonnen werden. Von Anfang bis Ende 2008 erhöhte sich die Zahl der Mitarbeiter/innen um 27 – von 109 auf 136. Davon sind 38 Personen im wissenschaftlichen Bereich tätig, 19 Personen arbeiten in der Verwaltung. Des Weiteren sind 30 Labor- und andere Techniker sowie 4 Graduierte angestellt. Die Zahl der am Institut beschäftigten Doktoranden konnte im Erfassungsjahr auf 19 erhöht werden. Besonders hervorzuheben ist der hohe Anteil von weiblichen Mitarbeiterinnen, welcher



Mitarbeiteranteile 2008

mit 92 einen Anteil von nunmehr 68 Prozent ausmacht. Damit ist das Fraunhofer IZI eines der wenigen Fraunhofer-Institute, an dem signifikant mehr Frauen als Männer arbeiten und welches diesen Trend auch in Zukunft fortsetzen wird. Ebenfalls ist anzumerken, dass im Jahr 2008 zwei Mitarbeiterinnen Elternzeit in Anspruch genommen haben. Die Verwaltung hat

sich durch die Einstellung einer eigenen Fachinformationsmanagerin weiter professionalisiert.



Kundenservice

Unsere Partner



Praxis PD Dr. Hoheisel
Leipzig



Forschungsverträge

Die Institute der Fraunhofer-Gesellschaft verstehen sich als professionelle Forschungsdienstleister. Sie erbringen ihre Dienstleistung auf der Basis von Verträgen, die dem Kunden inhaltliche und terminliche Rahmenbedingungen sichern und die Vorgaben seiner eigenen Organisation berücksichtigen. Üblicherweise sichern sich die Partner in der ersten Phase Vertraulichkeit bzw. Geheimhaltung der ausgetauschten Informationen zu.

Das Fraunhofer IZI hält für die Phase 1 Standardverträge bereit, geht aber auch gern auf entsprechende Vertragswerke der Partner und Kunden ein, die dann von der Rechtsabteilung der Fraunhofer-Gesellschaft juristisch geprüft werden. Gesprächspartner in dieser und den folgenden Phasen sind die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter unseres Projekt-Service-Teams (PST) oder/und die Arbeitsgruppenleiterinnen und Arbeitsgruppenleiter, in deren Bereich die vereinbarten Forschungsleistungen bearbeitet werden.

In der Phase 2 werden die Vertrags Eckpunkte in einer Projektskizze (Term Sheet) gemeinsam festgelegt. Aufgrund der Zielplanung werden Vertragsdauer und finanzielle Abwicklung skizziert. Die beiderseitigen Vorstellungen über den Umgang mit IP-Rechten und Verwertungsoptionen werden in Eckpunkten abgestimmt.

Auf dieser Grundlage erstellen die Fraunhofer IZI-Mitarbeiter ein Angebot bzw. einen Vertragsentwurf, der dann in Phase 4 diskutiert und verhandelt wird.

Nach Überprüfung durch die Rechtsberater der Partner erfolgt in Phase 5 der Vertragsabschluss durch Unterzeichnung der Verträge.

Phase 1 – Vertraulichkeitsvereinbarung

Unterzeichnung einer Geheimhaltungsvereinbarung.
Vorlage wahlweise vom Partner oder der Fraunhofer-Gesellschaft.

Phase 2 – Projektskizze

Festlegung der Vertragseckpunkte zwischen den Partnern (IP-Rechte, Verwertungsrechte, Vertragsdauer, Projektplan, finanzielle Abwicklung).

Phase 3 – Angebot

Ausarbeitung eines Vertragsentwurfes unter Zugrundelegung des Projektplanes und der Vertragseckpunkte (siehe Phase 2).

Phase 4 – Vertragsverhandlung

Diskussion und Finalisierung des Vertragsentwurfes durch die Partner.

Phase 5 – Vertragsabschluss

Unterzeichnung des Forschungsvertrages nach Prüfung und gegebenenfalls Ergänzungen durch die Rechtsabteilungen der Partner.

Projektarbeit

Als Ansprechpartner kann sowohl der Arbeitsgruppenleiter direkt oder aber ein Mitglied des Projekt-Service-Teams (PST) auftreten. Beide können den potenziellen Kunden mit den nötigen Informationen versorgen. Bei beidseitigem Interesse an einer Zusammenarbeit veranlasst das Institut die Erstellung der Geheimhaltungsvereinbarung oder eines Vorvertrages (Memorandum of Understanding, MoU).

Anhand der institutseigenen Technologieplattformen und der wissenschaftlichen Kompetenzen der Arbeitsgruppen werden zielgerichtete Projektanträge gestaltet, sowohl gegenüber öffentlichen Trägern als auch gegenüber der Industrie. Im Vorfeld werden dazu die Chancen und Risiken der Projekte kritisch beleuchtet und durch Patent-, Literatur- und Marktrecherchen untermauert.

In weiteren Schritten wird zwischen den Partnern ein gemeinsamer Aktionsplan erstellt, der dann in einer Skizze oder einem Antrag resultiert. Dieser Antrag dient als Grundlage für spätere Vertragsverhandlungen, die gemeinsam zwischen Partner, Institut und Fraunhofer-Gesellschaft geführt werden. Während der Projektdurchführung wird der Partner in vorher definierten Abständen, durch den Arbeitsgruppenleiter oder durch das PST über den Fortgang des Projektes unterrichtet. Bei Rückfragen zu wissenschaftlichen Belangen steht ihm der Arbeitsgruppenleiter zur Verfügung. Nach Projektabschluss folgt die Erstellung eines Reports, der dem Partner ausgehändigt wird.



Projekt-Service-Team

Ansprechpartner

Dr. Wilhelm Gerdes

Telefon: +49 (0) 341/355 36-9300

wilhelm.gerdes@izi.fraunhofer.de

Leistungsangebote

- Projektakquise
- Projektplanung, -koordination, Controlling und Marketing
- Unterstützung bei Drittmittelakquise
- Öffentlichkeitsarbeit
- Business Development
- Organisation und Durchführung wissenschaftlicher Veranstaltungen
- Planung und Durchführung von Weiterbildungsmaßnahmen

Kurzprofil

Die Identifizierung potenzieller Kooperationspartner sowie deren Kontaktierung und die Evaluierung gemeinsamer Projekte sind Schwerpunktaufgaben des Projekt-Service-Team. Kooperationspartner sind neben wissenschaftlichen Einrichtungen und Universitäten vor allem Unternehmen der Pharma- oder Biotechnologieindustrie, Medizintechnik, Gesundheitswirtschaft oder auch der Lebensmittelindustrie. Neue Kontakte werden auf Messen, Symposien, Kongressen oder durch direkte Ansprache geknüpft.

Das PST am Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie spielt eine zentrale Rolle bei der Anbahnung von Projekten und Aufträgen. Die Mitarbeiter des PST unterstützen die einzelnen Arbeitsgruppen von der Evaluierung bis hin zum abschließenden reporting. Hier fließen nicht nur langjährige Erfahrungen aus der wissenschaftlichen

Arbeit, sondern insbesondere das Verständnis für die Vorgehensweise von Behörden und Unternehmen ein.

Eine schwerpunktmäßige Aufgabe des PST besteht in der Identifizierung potenzieller Kooperationspartner sowie deren Kontaktierung. Der Kontakt zu relevanten Partnern erfolgt zum einen durch den Besuch von Messen, Kongressen und Symposien. Zum anderen

werden neue Kontakte über bereits bestehende Partnerschaften erweitert und ausgebaut. Bestehende Kontakte werden kontinuierlich gepflegt. Neben nationalen Partnerschaften strebt das Projekt-Service-Team zunehmend internationale Kooperationen an. Weiterer Arbeitsschwerpunkt ist die Beantragung von Fördermitteln, auch im Interesse der Partner. Das PST sondiert relevante



Das Projekt-Service-Team (v. l. n. r.): Kati Papenhagen, Kathrin Schmidt, Dr. Sonya Faber, Dr. Christian Zilch, Andreas Naumann, Jens Augustin, Susann Bachmann, Dr. Wilhelm Gerdes, Christina Kühn, Michaela Grahn.

Ausschreibungen von Bund und Ländern sowie der Förderlandschaft der Europäischen Union und leitet diese an die betreffenden Arbeitsgruppen weiter. Zudem unterstützen die Mitarbeiter des PST die Arbeitsgruppen beim Verfassen von Skizzen und Anträgen. Die Abteilung ist zentrale Schnittstelle des Instituts, steht mit den jeweiligen Entscheidungsträgern der fördernden Institutionen in engem Kontakt und ermöglicht so eine optimale Kommunikation und auch das erfolgreiche Controlling des Projektverlaufes.

Die Institutsrepräsentation und Öffentlichkeitsarbeit ist ein weiterer Schwerpunkt im Aufgabenspektrum des PST. Das PST entlastet die wissenschaftlichen Mitarbeiter des Instituts weitestgehend von der Repräsentation

bei öffentlichen Veranstaltungen und auf Messen. Weiterhin organisiert die Gruppe interne Weiterbildungen und Informationsveranstaltungen. Seit 2008 bietet das Fraunhofer IZI einen eigenen Seminarkatalog an, welcher neben interdisziplinären Seminaren auch wissenschaftliche Seminare von Mitarbeitern des Instituts enthält.

Im Jahr 2006 wurde das Fraunhofer Life Science Symposium ins Leben gerufen, das nun in einem jährlichen Turnus stattfindet. Mit wechselnden Hauptthemen trägt die Veranstaltungsreihe dazu bei, das Wissens- und Kontaktspektrum des Fraunhofer IZI kontinuierlich zu erweitern. Im kommenden Jahr wird sich das Fraunhofer IZI zudem maßgeblich an der Organisation der World Conference on Regenerative Medicine in Leipzig beteiligen. Die Veranstaltung bringt Forscher aus der ganzen Welt zusammen, damit diese ein Forum erhalten, um über den aktuellsten Stand der Forschung berichten und

diskutieren zu können. Die interdisziplinäre Veranstaltung beleuchtet dabei unterschiedlichste Aspekte der Regenerativen Medizin, die von Stammzellforschung über Biomaterialien und immunologische Themen bis hin zu Richtlinien und gesetzlichen Rahmenbedingungen reichen.

www.fs-leipzig.com
www.wcrm-leipzig.com



Leistungsspektrum

Übersicht

Im Folgenden sind konkrete Produkt- und Leistungsangebote des Fraunhofer IZI dargestellt. Nähere Informationen zu den betreffenden Arbeitsgruppen erhalten Sie ab Seite 37.

Eine umfassende Darstellung aller Angebote wird ab April in Form des neuen Fraunhofer IZI-Leistungskatalogs veröffentlicht. Für individuelle Lösungen und Forschungsaufträge stehen Ihnen das Projekt-Service-Team sowie die Arbeitsgruppenleiter am Institut zur Verfügung.

Immunmodelle

- Biokompatibilitätsprüfung bei Stammzellendifferenzierung
- Therapiemodell (Maus) – Wirkstoffprüfung am menschlichen Immunsystem

Immuntherapie – Onkologie

- Biokompatibilität *in vivo* (Kleintier) visualisierte Materialprüfung
- *Ex vivo* expandierte Dendritische Zellen – Herstellung und Klinische Prüfung
- *In vivo* Biolumineszenz/Fluoreszenz Imaging in Kleintieren
- Luziferase-Transgene Mäuse (C57 BL6, NFkB Luziferase transgen)
- Reinraum-Zellsorting (multiparametrisch 11 Farben)
- Tiermodell (Maus) für solide und disseminierte Tumoren (Luziferase-Transgen)
- Zytokin-induzierte Killerzellen (CIK-Zellen) – Herstellung und Klinische Prüfung

Immuntoleranz

- GvHD-Maus (allogen induziert)
- Humanisierte, dreifach transgene Maus
- Konditionierte humanisierte/nicht humanisierte Maus

Impfstoffentwicklung

- Entwicklung von DNA-Vakzinen für die Veterinärmedizin
- Entwicklung von DNA-Vakzinen für die Humanmedizin



Kardioreparatur

- Modellsysteme Myokardischämie – Ratte/Maus

Molekulare Diagnostik

- Arthritismodelle in der Maus
- Knorpeldestruktionsmodelle in der Maus
- Zellulärer Funktionstest für Gewebe-destruktive Fibroblasten

Neuroreparatur

- Experimentelle Bildgebung
- Großtier-Therapiemodell (Schaf) für zerebrale Ischämie (Schlaganfall)
- Histologie des Säugetierhirns
- SNP-Analyse im humanen Genom
- Therapiemodell (Ratte) für zerebrale Ischämie (Schlaganfall)
- Zellkulturmodelle

RNomics

- Analyse des Transkriptom mit Tiling Arrays und ultra-high-throughput Sequencing
- Microarrayanalytik
- microRNA Analytik (Expression, Lokalisation, Targets)
- non-coding RNA Biomarker
- non-coding RNA Biomarker für die Onkologie, nONCOchip
- non-coding RNA – Therapietargets

Stammzellbiologie

- Kryokonservierung von Zellen
- Reprogrammierung von Zellen – iPS (Induzierte pluripotente Stammzellen)
- Stammzellanalyse und Stammzellmanipulation

Stammzelltechnologie

- Dreidimensionale Stammzellkulturen Knochen/Knorpel – Belastungstraining
- Entwicklungstoxizität von Zusatz- und Ergänzungsstoffen und Biomaterialien
- Stammzellmedien
- (Stammzell-) Zytotoxizität von Zusatz- und Ergänzungsstoffen und Biomaterialien
- Therapiemodell für Geweberegeneration nach Frakturen

Tumorstammzellen

- Tumorstammzellen (TSZ) für Therapieprojekte (Produktion TSZ-spezifischer CD8+-CTL's)
- Zytostatika/*in vitro* Testung an Tumorstammzellen (TSZ) verschiedener solider Malignome
- Zytostatika & Zelltherapeutika/*in vivo* Testung nach TSZ-abgeleiteter Tumorinduktion im Mausmodell

Vaskuläre Biologie

- Defensine und antimikrobielle Peptide
- Therapiemodell für Arteriosklerose/Plaquentstehung

Virus-Wirt-Interaktion

- Antigen-spezifische Toleranz-induktion
- Hochkomplexe cDNA Bibliotheken
- Nanometer Pathogen-Sieb
- Screening für antiviral aktive Komponenten
- Zelltransduktion zum Einbringen von Genen in unterschiedliche Zellen
- Entwicklung antiviraler Strategien
- Screening zur Identifikation neuer zellulärer Ansatzpunkte (für unterschiedliche Pathogene)

Zelltechnik GLP

- Diagnose- und Therapiemodell (Maus) Borreliose (*Borrelia burgdorferi*)
- Diagnose- und Therapiemodell (Maus) Salmonellose (*Salmonella enterica*)
- GLP-Prüfungen zur differenziellen Proteomanalyse (verfügbar 2009)
- Immuntoxikologische GLP-Prüfungen (*in vitro*) (verfügbar 2009)
- Konjugation von Antikörpern – Erzeugung
- Kundenspezifische Entwicklung und Validierung von immunologischen *in vitro* Testsystemen
- Monoklonale Antikörper – Erzeugung
- Polyklonale Antikörper – Erzeugung
- Therapiemodell (Maus) für chronisch-entzündliche Darm-erkrankungen
- Validierung und Beta-Evaluierung von zelltechnischen Verfahren/Geräten

Zelltechnik GMP

- GMP-Herstellung monoklonaler Antikörper
- GMP-Herstellung von Zell- und Gewebeprodukten

Technologieplattform: Antikörper

Die hohe Spezifität, mit der Antikörper ihr Antigen erkennen, macht sie zu einem interessanten Instrument in der Biologie und der medizinischen Forschung und Anwendung.

Das Fraunhofer IZI entwickelt und produziert Antikörper für therapeutische und diagnostische Zwecke.

Therapeutische Antikörper finden bisher vor allem Anwendung bei der Behandlung von Tumoren und bösartigen Systemerkrankungen bei der Behandlung von chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis oder Morbus Crohn und bei der Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen.

Antikörper dienen darüber hinaus als unverzichtbare Forschungswerkzeuge in vielen Testkits zum Nachweis von löslichen oder zellgebundenen Marker-molekülen.

Sie können modifiziert werden, um ihre Verträglichkeit oder bestimmte biologische Eigenschaften zu verändern.

Für die *in vivo* Diagnostik aber auch für die Funktionserweiterung von therapeutischen Antikörpern können über verschiedene Kopplungsmechanismen Signal- und Effektormoleküle angehängt werden.



Recherche

Qualifizierte Recherche und Marktanalyse des Applikationsfeldes. Konkurrenzprodukte identifizieren, potenzielle Marktanteile abschätzen, Marktlücken aufzeichnen und Lösungsansätze unterbreiten.

Herstellung

Herstellung polyklonaler und/oder monoklonaler Antikörper. Optimierung durch molekularbiologische Verfahren und/oder Markierung.

Entwicklung

Identifikation von Zielmolekülen. Entwicklung entsprechender Epitope. Testung der Wirksamkeit im Labormaßstab.

Dokumentation

GLP-konforme Aufarbeitung und Dokumentation. Erstellung von Protokollen und SOPs.

Prozess

Entwicklung eines GMP-konformen Herstellungsverfahrens. Herstellung klinischer Prüfmuster nach §13 AMG. Etablierung von Master- und Working-Zellbanken.

Klinische Prüfung

Design und Durchführung von klinischen Prüfungen der Phase II und III werden vom Institut unterstützt.

Technologieplattform:**Assayadaption und -optimierung**

Die biotechnologische-biomedizinische Forschung sowie präklinische und klinische Studien verlangen zuverlässige Hochdurchsatz-Analysen für die Detektion von Biomarkern, Wirkstoffen und Genen.

Dabei kommt es immer mehr darauf an, Proben unterschiedlichster Herkunft schnell, präzise und nach Möglichkeit umfassend zu analysieren. Die kundenspezifischen Anforderungen variieren dabei sehr stark, wodurch die Entwicklung eines Universaltests in weite Ferne rückt. Das Fraunhofer IZI bündelt Kompetenzen, um seinen Partnern ein umfassendes Analysespektrum zur Verfügung zu stellen. Dabei können in Kooperationen bestehende Technologieplattformen auf die individuellen Bedürfnisse des Kunden angepasst oder völlig neue Testmethoden für den Kunden entwickelt werden.

Ob zum Wirkstoffscreening, als Diagnostik- oder Monitoring-Plattform, die moderne Ausstattung und die vielfältigen Kompetenzen machen das Institut zu einem starken Partner in der Assayadaption und -entwicklung.

Dabei wird die gesamte Wertschöpfungskette von der Identifikation der Zielmoleküle bis zur Validierung und ggf. klinischen Prüfung der Assays durch das Institut abgedeckt.

Ein Alleinstellungsmerkmal ist die besondere Expertise des Fraunhofer IZI in Bezug auf RNA-Technologien. Nicht-kodierende ncRNA erlangt in jüngster Zeit große Bedeutung als aussagekräftiger Biomarker z. B. für die Tumorerkennung oder als neuartiges Therapietarget.

Identifikation von Zielmolekülen

Identifizierung geeigneter Zielproteine und -gene, die eine Krankheitsassoziation aufweisen

Biomarkerentwicklung

Design und Synthese von Sonden mit hoher Affinität und Spezifität zum Target

Adaption analytischer Plattformen

Anpassung existierender (proteomischer und genomischer) Technologieplattformen an die Assaybedingungen

Parameteroptimierung

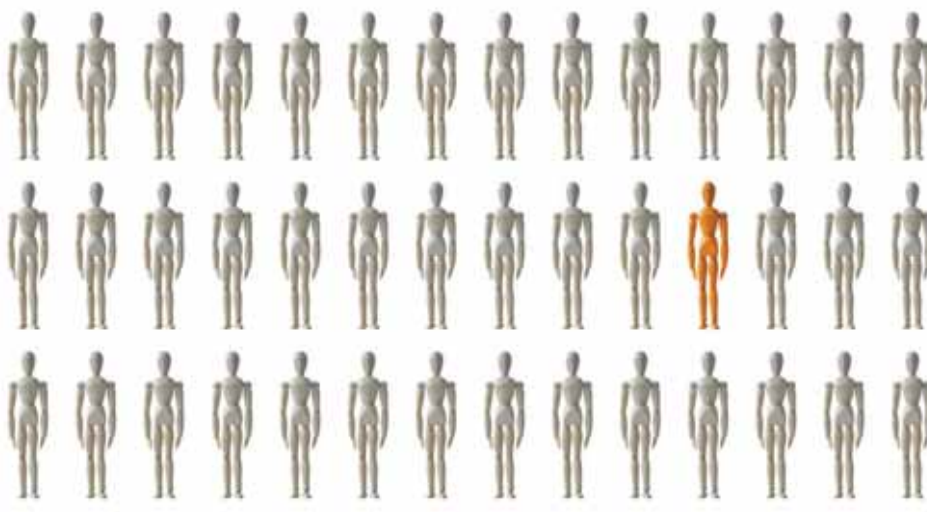
Optimierung der Assays in Bezug auf Spezifität, Sensitivität, Messgeschwindigkeit, Kosten

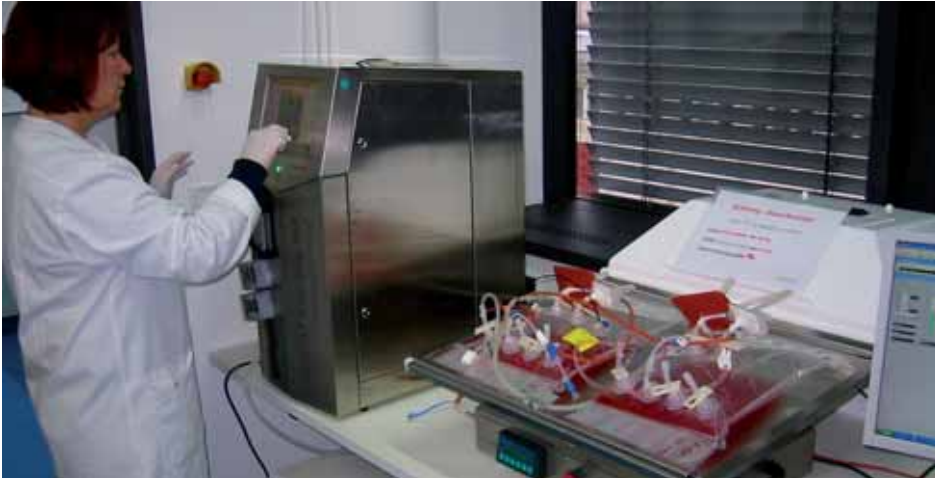
Evaluierung

Evaluierung des Assays mithilfe von Patientenproben im Labor im Vergleich zum Gold-Standard

Klinische Validierung

Validierung des Assays anhand von Patientenproben im klinischen Umfeld





GLP
»Good Laboratory Practice«

GMP
»Good Manufacturing Practice«

Das Fraunhofer IZI unterhält eine GMP-konforme Reinraumanlage.

Durch das flexible Design der Anlage ist die Herstellungstätte speziell für junge Biotechnologieunternehmen attraktiv, die neu entwickelte Wirkstoffe und Therapeutika im Rahmen klinischer Studien in die Klinik überführen wollen. Die Anlage ist in verschiedene Suiten unterteilt. Jede besitzt eigene Räume der Reinheitsklasse C (Vorbereitung), eigene Schleusen von C zu Reinheitsklasse B (Personal-, Materialwechsel) und jeweils 2 Räume der Reinheits-

klasse B (aseptische Produktion). Die Reinheitsklasse A wird durch in die B-Räume installierte Sicherheitswerkbenke gewährleistet. Der überwiegende Teil der zur Verfügung stehenden Reinraumsuiten ist auf die Durchführung von Prozessen für die Herstellung von humanen autologen bzw. allogenen Zelltherapeutika spezialisiert (z. B. Tissue-Engineering-Produkte, Stammzellpräparate, Tumorstoffe). Eine Suite ist für die Herstellung von therapeutischen rekombinanten Proteinen und Antikörpern im kleinen Maßstab ausgelegt



GCP
»Good Clinical Practice«

»Die Gute Laborpraxis (GLP) ist ein Qualitätssicherungssystem, das sich mit dem organisatorischen Ablauf und den Rahmenbedingungen befasst, unter denen nicht-klinische gesundheits- und umwelt-relevante Sicherheitsprüfungen geplant, durchgeführt und überwacht werden sowie mit der Aufzeichnung, Archivierung und Berichterstattung der Prüfungen.«

So lautet die Definition zur Guten Laborpraxis in den GLP-Grundsätzen der Organisation für Wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD), die nachfolgend in EG-Richtlinien und anschließend in deutsches Recht übernommen wurden und im Chemikaliengesetz verankert sind.

Durch die weltweite Implementierung und weitgehende gegenseitige Anerkennung von Prüfdaten hat die Gute Laborpraxis wie kaum ein

anderes Qualitätssicherungssystem zum Gesundheits- und Umweltschutz sowie zum Tierschutz beigetragen.

Das Fraunhofer IZI verfügt über einen separaten GLP-Laborbereich und entsprechend geschultes Fachpersonal. Integrierte Forschungs- und Entwicklungslösungen können vollständig durch die bestehende technische und personelle Ausstattung abgedeckt werden.

(Phase I bis frühe Phase II). Neben den Reinräumen und der technischen bzw. regulatorischen Infrastruktur bietet das Fraunhofer IZI Hilfe beim Aufbau und der Validierung GMP-konformer Herstellungsprozesse sowie bei der Erlangung einer behördlichen Herstellungserlaubnis nach §13 AMG.



GCP umschreibt ein international gültiges Regelwerk zur Durchführung klinischer Studien. Diese Regeln umfassen sowohl ethische als auch wissenschaftliche Aspekte. Klinische Studien werden in drei Phasen unterteilt.

- Phase I: Überprüfung der Sicherheit des neuen Medikaments/Therapeutika
- Phase II: Überprüfung der Wirksamkeit des neuen Medikaments/Therapeutika (Phase IIa) und Dosisfindung (Phase IIb)
- Phase III: Erbringung eines signifikanten Wirkungsnachweises (auch Pivotal-Studie genannt)

Erst nach erfolgreicher Phase III Studie können neuartige Substanzen zur Zulassung angemeldet werden. Alle Phasen der klinischen Entwicklung müssen unter den oben beschriebenen GCP-Richtlinien durchgeführt werden. Im Vordergrund steht immer der Schutz des Patienten oder Probanden. Wichtige Bestandteile sind die Einwilligungserklärung des Patienten, die Versicherung des Patienten sowie die exakte Dokumentierung der Untersuchungsergebnisse. Darüber hinaus regelt GCP die Rollenverteilung (Sponsor, Monitor, Prüfarzt, Auftragsforschungsinstitut sowie nicht zuletzt die Ethikkommission), das Qualitätsmanagement und

Meldepflichten bei unerwünschten Nebenwirkungen.

Das Fraunhofer IZI führt in Kooperation mit Ärzten und SMO (Site Management Organisation) Studien im Auftrag von Sponsoren durch. Im Fokus stehen hier vorwiegend Studien im ambulanten Bereich. Das Fraunhofer IZI ist ein verlässlicher Ansprechpartner im Bereich der Studienplanung, Erstellung von Prüfprotokollen und allen dazugehörigen Unterlagen zur Einreichung bei den regulatorischen Behörden sowie der Ethikkommissionen. Ebenso werden mit niedergelassenen Ärzten und SMOs die Prüfungen vor Ort durchgeführt.

Weiterbildungsangebote

Das Fraunhofer IZI legt großen Wert auf die Weiterbildung und Förderung seiner Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. Mit der Privatakademie WSR arbeitet das Fraunhofer IZI schon seit längerem erfolgreich zusammen. Der Raum und das moderne Ambiente im neuen Hauptgebäude des Instituts bieten ideale Voraussetzungen für diese ganz besondere Symbiose.

Die Dienstleistungen des WSR umfassen die gesamte betriebliche Weiterbildung mit Schwerpunkt in der internen und externen Kommunikation. Ergänzt wird das vielfältige Weiterbildungsangebot durch wissenschaftlich topaktuelle Seminare der Fraunhofer-Forscher.

Sowohl das Fraunhofer IZI als auch WSR arbeiten mit ausgewählten Trainerinnen und Trainern, die alle über eine abgeschlossene Hochschulausbildung verfügen und mehrere Jahre Praxis aufweisen können. So verfügen sie alle über fundierte Erfahrung und Kompetenz, vor allem auch in pädagogischer und psychologischer Hinsicht.

Engagement, Motivation und eigenverantwortliches Handeln jeder Mitarbeiterin und jedes Mitarbeiters sind die wichtigsten Erfolgsfaktoren Ihres Unternehmens.

Dabei möchten wir Sie gerne unterstützen.

Alle nachfolgenden Seminare können selbstverständlich nach Absprache als Inhouse-Seminar angeboten werden.



Nähere Informationen zu den Seminaren erhalten Sie in unserem Seminarkatalog oder über:

Christina Kühn
Telefon: +49 (0) 341 / 355 36-9322
Fax: +49 (0) 341 / 355 36-8 9300
christina.kuehn@izi.fraunhofer.de

www.izi.fraunhofer.de



Fachübergreifende Seminare

Kommunikation

- Kommunikationstraining
- Der gute Ton am Telefon –
Telefonkontakte als Visitenkarte
- Kommunikation für AssistentInnen
von Vorstand/Geschäftsleitung
- Kundenorientiertes Korrespondieren

Betriebswirtschaft

- Betriebswirtschaftliche Grundlagen
- Erfolgreiche Einwerbung von
Drittmitteln
- Existenzgründung (Basisseminar)

Recht

- Arbeitsrecht
- Handelsrecht
- Gesellschaftsrecht
- Geltendmachung und Durchsetzung
von Forderungen
- Vertragsrecht – Grundlagen
- Wissenschaftliches Patentrecht
- Der Tarifvertrag für den öffentlichen
Dienst (Angestellte)

Personalmanagement

- Führungsseminar I
- Führungsseminar II
- Besprechungsmanagement und
Moderation
- Arbeiten im Team
- Konflikttraining
- Zeitgemäße Personalarbeit

Methodik

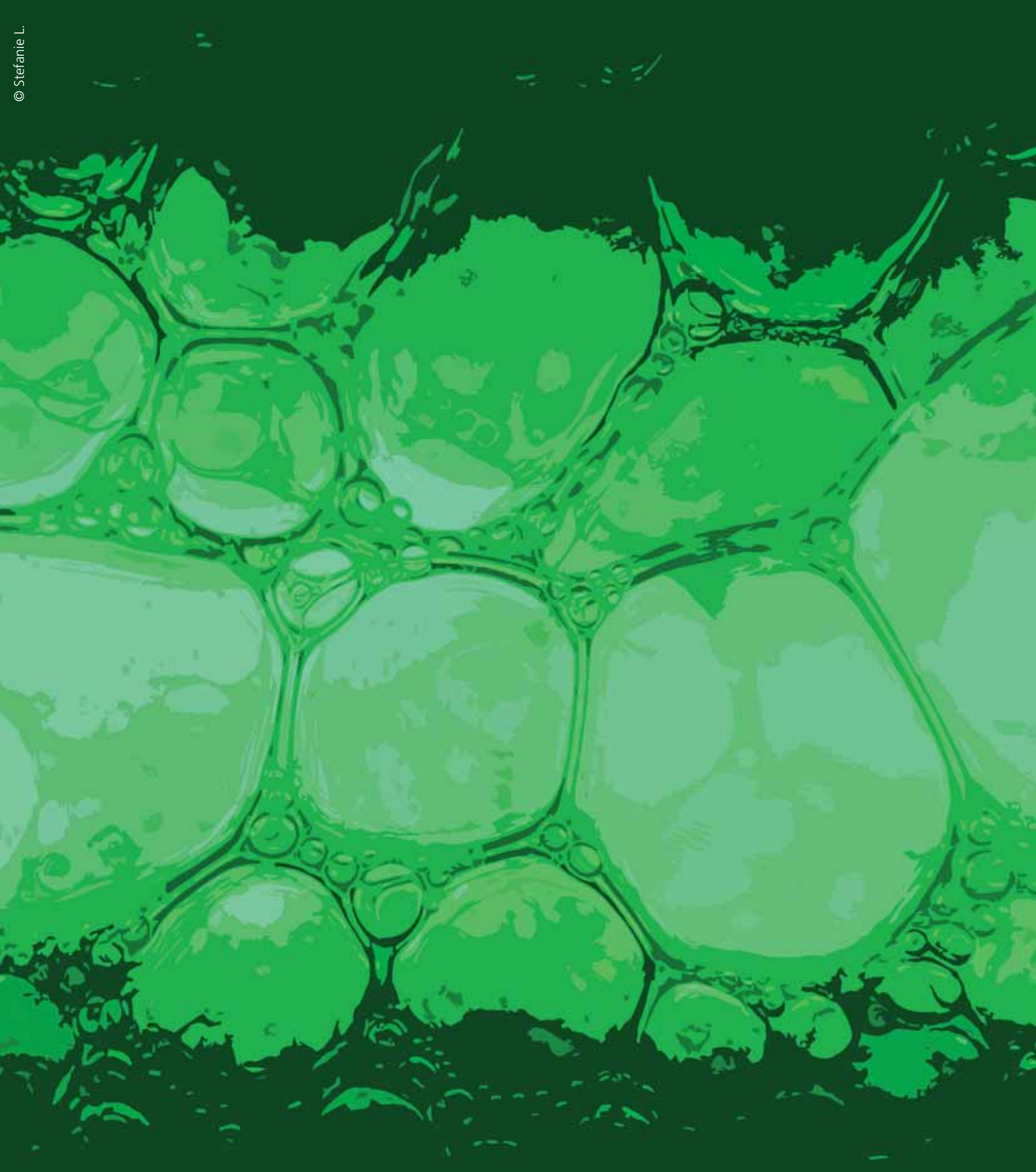
- Grundlagen des Marketing
- Projektmanagement (Basis)
- Projektmanagement (Aufbau)
- Erfolgreich verhandeln
- Verkaufstraining
- Präsentationstraining
- Kreativitätstraining

Selbst- und Zeitmanagement

- Der Umgang mit der Zeit
- Stressreduktion / Stressmanagement

Wissenschaftliche Seminare

- Wissenschaftliches Schreiben
- Good Clinical Practice für Prüfärzte
- Immunfluoreszenzmikroskopische
Anwendungen
- Radioaktivmarkierungen für
molekularbiologisch-und zell-
biologische Anwendungen



Arbeitsgruppen und ausgewählte Projekte



AG Zelltechnik GMP

Ansprechpartner

Dr. Gerno Schmiedeknecht

Telefon: +49 (0) 341/355 36-9705

gerno.schmiedeknecht@izi.fraunhofer.de

Kompetenzen

- pharmazeutische Reinraumanlage für die sterile GMP-Produktion mit Referenzen
- Qualitätskontrolllabor mit qualifizierten Analysegeräten
- reichhaltige Erfahrung bei der Prozessentwicklung
- hochqualifiziertes Personal für Herstellung, Qualitätskontrolle und Qualitätsmanagement

Eine Auswahl an Produkten und Leistungsangeboten der Arbeitsgruppe finden Sie auf den Seiten 28-29.

Kurzprofil

Die Arbeitsgruppe betreibt eine moderne Reinraumanlage für die Bereitstellung von klinischen Prüfpräparaten gemäß »Good Manufacturing Practice« (GMP). Die Expertise liegt in den Bereichen zellbasierte Therapeutika (z. B. Tissue-Engineering-Produkte), therapeutische rekombinante Glycoproteine und Antikörper. Dabei wird die gesamte Spanne von der Prozessentwicklung bis zur Produktion klinischer Prüfmuster abgedeckt.

Projekt: Herstellung eines Stammzelltherapeutikums zur Schlaganfallbehandlung

Ausgangssituation

Ein interessantes Projekt auf dem Gebiet der regenerativen Medizin, das sich in der fortgeschrittenen praktischen Umsetzung befindet, ist der Aufbau eines GMP-konformen Herstellungsprozesses für eine autologe Zelltherapie zur Behandlung des ischämischen Schlaganfalls. Dieser neuartige Therapieansatz, bei dem aus Patienteneigenem Knochenmark isolierte, stammzellhaltige Populationen in der akuten Phase des Schlaganfalls intravenös appliziert werden sollen, wurde

in den vergangenen Jahren durch die Arbeitsgruppe Neuroreparatur am Fraunhofer IZI entwickelt und bereits sehr erfolgreich im Klein- und Großtiermodell (Ratte, Schaf) präklinisch auf Wirksamkeit und Verträglichkeit getestet. Ischämische Schlaganfälle stellen heute neben Herz-Kreislauf-erkrankungen, Tumorleiden und Diabetes eine der Haupttodesursachen in den westlichen Industrienationen dar. Nach aktuellen Erhebungen ereignen sich in Deutschland jährlich etwa 165 000 Schlaganfälle. 40 Prozent



Blick auf die GMP-Anlage des Fraunhofer IZI.



Die Arbeitsgruppe Zelltechnik GMP.

der betroffenen Patienten versterben bereits im ersten Jahr nach dem Akutereignis, weitere 35 Prozent bleiben dauerhaft pflegebedürftig. Um die Bereitstellung dieser stammzellhaltigen Präparate für eine zukünftig geplante klinische Pilotstudie sicherzustellen, soll nach Abschluss der GMP-Prozessentwicklung und der Validierung aller Herstellungsschritte bzw. Qualitätskontrollen eine entsprechende Herstellungserlaubnis nach § 13 Arzneimittelgesetz (AMG) für die Herstellung von klinischen Prüfpräparaten beantragt werden.

Aufgabe

Das Hauptziel des Projektes ist die zukünftige Sicherstellung einer reproduzierbaren und sicheren Herstellung der klinischen Prüfpräparate zur Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls für eine erste klinische Pilotstudie am Menschen. Die offizielle Bestätigung für eine reproduzierbare und sichere Herstellung ist die Erteilung einer Herstellungsgenehmigung nach §13 Arzneimittelgesetz zur GMP-konformen Produktion von klinischen

Prüfpräparaten durch die zuständige pharmazeutische Überwachungsbehörde des Freistaates Sachsen in Koordination mit der Bundesoberbehörde Paul-Ehrlich-Institut. Eine der Voraussetzungen für die Erteilung einer solchen Herstellungserlaubnis ist u.a. auch die Qualifizierung der in die zukünftige klinische Studie involvierten klinischen Einrichtung zur Entnahme des Knochenmarks gemäß § 20b Arzneimittelgesetz. Die moderne GMP-Reinraumanlage des Fraunhofer IZI, die räumlich, gerätetechnisch und personell exakt auf die Herstellung und Qualitätskontrolle von solchen neuartigen Zelltherapien spezialisiert ist, stellt das geeignete technologische Umfeld für eine zügige und qualitativ hochwertige praktische Realisierung dieser Aufgabe dar.

Ergebnisse

Eine Reihe vom Meilensteinen auf dem Weg zur Herstellungserlaubnis konnten bereits absolviert werden. Nach der Vorstellung des Prozessdesigns bei den pharmazeutischen Überwachungsbehörden wurde großes Augenmerk darauf gelegt, das Standardprotokoll zur Isolierung der stammzellhaltigen mononukleären Zellfraktion (MNC) aus humanen Knochenmark (Dichtegradientenzentrifugation mittels Ficoll 1,077) zu verbessern. Durch die Nutzung bisher unpublizierter Methoden zur Separation humanen Knochenmarks konnte die Ausbeute an MNC auf das Zehnfache erhöht und der Verlust an Stammzellen minimiert werden. Eine weitere wichtige Aufgabe war die GMP-konforme Erstellung der Herstellungsvorschrift, von Standardarbeitsanweisungen (SOPs) für alle Herstellungs- und Verpackungsschritte mit Protokollen zur Dokumentation, einer Produktspezifikation für das Endprodukt, von SOPs für alle Qualitätskontrollen einschließlich Protokollen zur Dokumentation, von Spezifikationen für alle Ausgangsstoffe und von SOPs



Blick in das Durchflusszytometrie- und Qualitätskontrolllabor.

zur Stabilitätsstestung der Ausgangssubstanzen. Die Prozessentwicklung umfasste die Herstellung von ersten Testchargen in den Reinräumen, mit dem Ziel der Etablierung der Herstellungsschritte, der Qualitätskontrollen und des Personaltrainings. In Vorbereitung auf die Prozessvalidierung gemäß Anhang 15 des EG-GMP-Leitfadens und der Validierung der analytischen Methoden gemäß ICH Guideline Q2A/Q2B und des europäischen Arzneibuchs wurden detaillierte Validierungspläne fertiggestellt.

Ausblick

Der nächste Schritt ist die Herstellung der drei notwendigen Validierungschargen gemäß Anhang 15 des EG-GMP-Leitfadens und die Erstellung der damit zusammenhängenden Validierungsberichte. Darüber hinaus ist es notwendig, im geplanten klinischen Prüfzentrum Bedingungen zu implementieren, die eine Erteilung einer Erlaubnis zur Entnahme von Knochenmark gemäß § 20b Arzneimittelgesetz ermöglichen. Die Grundlagen dafür sind in der europäischen Richtlinie 2006/17/EG festgelegt. Nachfolgend wird die Herstellungserlaubnis gemäß § 13 Arzneimittelgesetz beantragt. Nach Erteilung dieser Herstellungserlaubnis durch die pharmazeutische Überwachungsbehörde des Freistaates Sachsen können erste klinische Prüfpräparate produziert und dem klinischen Prüfzentrum zur Verfügung gestellt werden.



Blick in den Reinraum (Klasse B) für die Produktion von Zelltherapeutika.

Mit der erfolgreichen Absolvierung dieses internen Entwicklungsprojektes qualifiziert sich das Team der Arbeitsgruppe Zelltechnik GMP des Fraunhofer IZI als kompetenter Partner für die GMP-konforme Realisierung zelltherapeutischer Projekte, auch über den Rahmen von auf Knochenmark basierenden Stammzelltherapien hinaus. Solche zelltherapeutischen Projekte sind durch die rasante Entwicklung der regenerativen Medizin und der Stammzellforschung zukünftig verstärkt zu erwarten.



Sichtkontrolle von Zellkulturen im Reinraum (Klasse B).



Arbeiten in der Reinraumanlage.

Fachliche Hintergrundinformation

Die Grundlagen für die GMP-Herstellung von Zelltherapeutika beschreibt der EG-GMP-Leitfaden für Human- und Tierarzneimittel mit seinen Anhängen. Aufgrund der aseptischen Herstellung ist dabei insbesondere der Anhang 1 »Herstellung von sterilen Arzneimitteln« zu berücksichtigen. Von großem Interesse sind weiterhin die europäischen Richtlinien 2004/23/EG, 2006/17/EG und 2006/86/EG, die einen ausführlichen Überblick über die Besonderheiten dieser Produktgruppe geben. Von herausragender Bedeutung ist »Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004«. Diese Verordnung wird zukünftig zu einer weitgehenden

europäischen Harmonisierung in Bezug auf Herstellung, Prüfung und Zulassung von Zelltherapeutika führen. Neben den europäischen Vorgaben ist die nationale Gesetzgebung zu beachten, wie z. B. das Arzneimittelgesetz (AMG), die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) und das »Gesetz über Qualität und Sicherheit von menschlichen Geweben und Zellen (Gewebegesetz)«.



AG Zelltechnik GLP

Ansprechpartner

Dr. Jörg Lehmann

Telefon: +49 (0) 341/355 36-1205

joerg.lehmann@izi.fraunhofer.de

Kompetenzen

- Antikörperherstellung, monoklonal oder polyklonal
- Proteomik
- Immuntoxikologie
- *in vitro* Assay- und Verfahrensentwicklung (z. B. ELISA)
- Tiermodelle (Maus: Infektionen, chronisch-entzündliche Darm-erkrankungen; Hund [Beagle]: Erprobung von Blutprodukten – GLP)

- Durchflusszytometrie
- Immunfluoreszenz, Immunzytochemie
- Zellsortierung (MoFlo, MACS, Dynabeads)

Eine Auswahl an Produkten und Leistungsangeboten der Arbeitsgruppe finden Sie auf den Seiten 28-29.

Kurzprofil

Die Arbeitsgruppe hat ein GLP-Labor zur Durchführung von immuntoxikologischen Prüfstudien (*in vitro*) sowie von differenziellen Proteomanalysen etabliert. Der zweite thematische Schwerpunkt betrifft die Identifizierung und Validierung neuer Biomarker für die Diagnostik und Therapie chronisch-entzündlicher Erkrankungen und Tumorerkrankungen mittels immunologischer, zellbiologischer und proteinbiochemischer Verfahren.

Projekt: Differenzielle Proteomanalysen von UVC-bestrahlten gegenüber unbestrahlten caninen Thrombozytenkonzentraten

Ausgangssituation

Für die Pathogeninaktivierung von Thrombozytenkonzentraten hat sich die Bestrahlung mit UVC in speziellen Beutelsystemen als vielversprechende Methode etabliert. Ungeklärt ist jedoch weitgehend noch, inwieweit es dabei zu einer nachhaltigen Veränderung der bestrahlten Thrombozyten kommt, die die Qualität der Thrombozytenkonzentrate einschränkt oder u.U. sogar zu adversen Effekten im Empfänger führen. Es wurde gezeigt, dass

UVC-Bestrahlung zur oxidativen Schädigung von Proteinen durch die Generierung reaktiver Sauerstoffspezies führen kann. Außerdem wurde die Photolyse von Disulfidbrücken nachgewiesen, was zur Modifikation von Cysteinyl-Thiolgruppen bei einer Reihe von Thrombozyten- und Plasmaproteinen führt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass solche Proteinmodifikationen ausreichen könnten, den Empfänger zu immunisieren. In diesem Zusammenhang werden solche Proteinveränder-



Arbeit im Hybridomlabor.



Die Arbeitsgruppe Zelltechnik GLP nach dem Umzug in das neue Fraunhofer IZI-Gebäude.

ungen auch als Neoantigene bezeichnet. Die mögliche Immunisierung des Empfängers durch UVC-induzierte Neoantigene wäre eine sehr ernste Transfusionskompli- kation, da sich Thrombozyten-spezifische Antikörper oder Thrombozyten-reaktive T-Zellen bilden könnten, die Ursache eines Refraktärzustandes oder einer Thrombozytopenie sein können. Ein weiteres potenzielles Risiko erwächst aus der Tatsache, dass Thrombozyten selbst Bestandteil des Immunsystems sind, da sie eine Reihe von Zytokinen und Chemokinen (z. B. TGF- β , PAF, löslicher CD40-Ligand, RANTES) ausschütten und dadurch immunmodulatorisch wirken.

Aufgabe

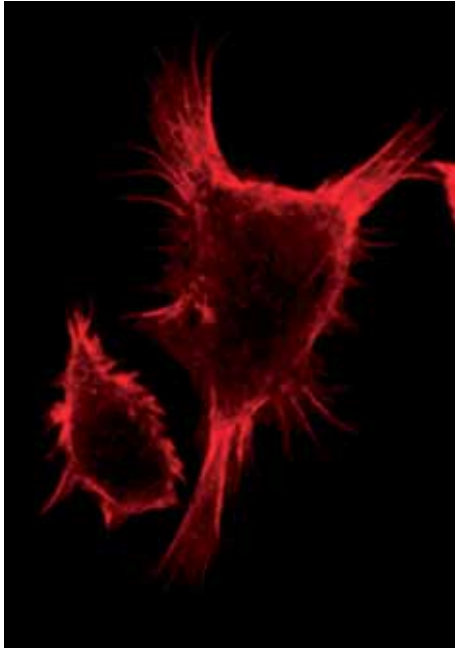
Im Rahmen einer präklinischen tierexperimentellen Studie im Auftrag und in Zusammenarbeit mit dem Blutspendedienst der Landesverbände des DRK Niedersachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen, Oldenburg und Bremen gGmbH Springe wurde im Hund (Beagle) geprüft, inwieweit die Reinfusion UVC-bestrahlter und unbestrahlter (Kontrolle) autologer caniner Thrombozytenkonzentrate zu erfassbaren Veränderungen im Plasma- und Thrombozytenproteom führen und die Bildung von Antikörpern hervorrufen kann.

Proteinmodifikationen werden mittels zweidimensionaler hochauflösender Gelelektrophorese von Plasmaproben und Thrombozytenlysaten von UVC-bestrahlten und unbestrahlten Thrombozytenkonzentraten analysiert.

Die Immunogenität wird mittels Western Blot unter Verwendung von Immunsereen behandelter Hunde analysiert. In Auswertung der Studie ist eine Abschätzung des toxikologischen Risikos für eine Routineanwendung der UVC-Bestrahlung zu formulieren.

Ergebnisse

In den bisherigen Untersuchungen konnten keine signifikanten Proteinmodifikationen nach UVC-Behandlung festgestellt werden. Derzeit laufen die Western-Blot-Analysen zur Feststellung von Autoantikörpern in den UVC-behandelten Versuchstieren.



Immunfluoreszenz: Zytoskelettfärbung der myeloiden Progenitorzelle MuSC-E8 mittels Phalloidin-TRITC.



Dr. Jens Knauer bei der durchflusszytometrischen Analyse von Zellen.

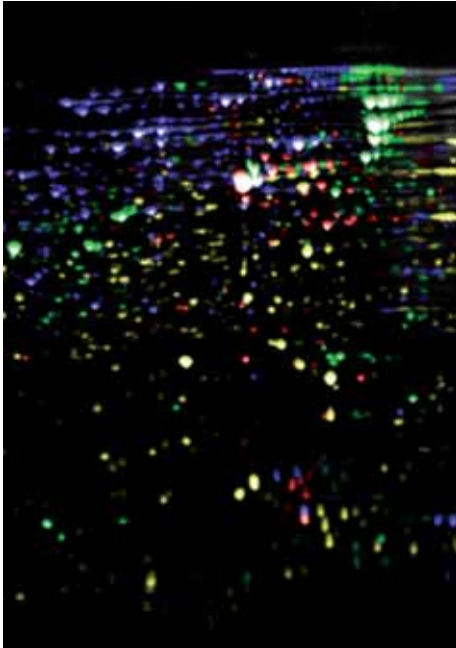
Ausblick

Sollte diese präklinische Studie im Beagle-Modell keine signifikanten adversen Effekte auf das Plasma und/oder Thrombozytenproteom erbringen, kann die neue Methode in einer klinischen Phase I Studie getestet werden.

Weitere Projekte

Ein wesentlicher Schwerpunkt unserer bisherigen Arbeit bestand in der Etablierung von Mausmodellen. Zum einen wurden Krankheitsmodelle für infektiös-immunologische Fragestellungen (Salmonella, Borrelia), für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (DSS-Kolitis, TNBS-Kolitis) und für Sepsis/SIRS etabliert, zum anderen wurde damit begonnen, in diesen Krankheitsmodellen experimentelle Therapieansätze (z. B. Nanopartikel-encapsulierte Kinaseinhibitoren) zu testen oder sie durch exogene immunmodulatorische Noxen (z. B. Schwermetalle) zu manipulieren.

Die Verwertbarkeit dieser Tiermodelle für F&E-Fragestellungen der Industrie konnte schon nach relativ kurzer Zeit eindrucksvoll unter Beweis gestellt werden. So ist das Salmonelleninfektionsmodell im Auftrag der norwegischen Biotechfirma PlasmAcute AS Bergen zur präklinischen Prüfung einer neuartigen, innovativen Methode zur Frühdiagnostik von gefährlichen Infektionskrankheiten eingesetzt worden. Das Borrelieninfektionsmodell ist im Auftrag der IXODES GmbH Zürich zur Prüfung einer neuartigen lokalen, bakteriziden Behandlung nach Zeckenbissen eingesetzt worden. Das DSS-Kolitismodell kommt seit Dezember 2008 zur Prüfung eines neuartigen Therapieansatzes zur Behandlung der Zöliakie im Auftrag der ZEDIRA GmbH Darmstadt zum Einsatz.



Differenzielle Proteomanalyse mittels DIGE-Technologie.



GLP-gerechte Produktion monoklonaler Antikörper im Labormaßstab im 20L-WAVE-Bioreaktor.

Der erfolgreiche Einsatz unserer Mausmodelle lässt auf die Akquise weiterer F&E-Aufträge hoffen.



AG Immunmodelle

Ansprechpartnerin

Dr. Manja Kamprad
Telefon: +49 (0) 341/97 25-830
manja.kamprad@izi.fraunhofer.de

Kompetenzen

- *in vitro/in vivo* Charakterisierung des hämatopoetischen Stammzellpotenzials
 - *in vitro/in vivo* Charakterisierung mesenchymaler Stammzellen einschl. immunmodulatorischer Eigenschaften
 - Darstellung des hämatopoetischen Rekonstitutionsvermögens von menschlichen Zellen im Tiermodell
 - Material- und Wirkstofftestung an hämatopoetischen und mesenchymalen Zellen
- Material- und Wirkstofftestung an Erythrozyten, Thrombozyten, Lymphozyten, Phagozyten
- Eine Auswahl an Produkten und Leistungsangeboten der Arbeitsgruppe finden Sie auf den Seiten 28-29.

Kurzprofil

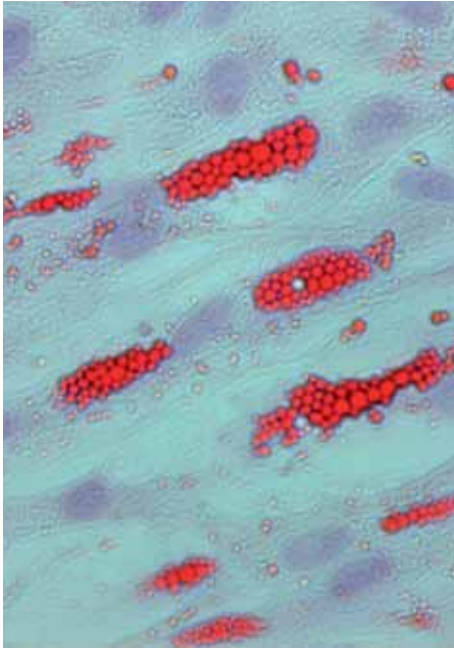
Die AG verfolgt die Isolierung und Kultivierung sowie phänotypische und funktionelle Charakterisierung von mesenchymalen und hämatopoetischen Stammzellen zur Entwicklung von regenerativen Therapien. Basierend auf der Ausbildung von funktionsfähigen, menschlichen immunkompetenten Zellen in einem Mausmodell wird die Entwicklung von Krankheitsmodellen und Therapieverfahren in Kooperation mit der Universität angestrebt.

Projekt: Neue Stammzellquellen

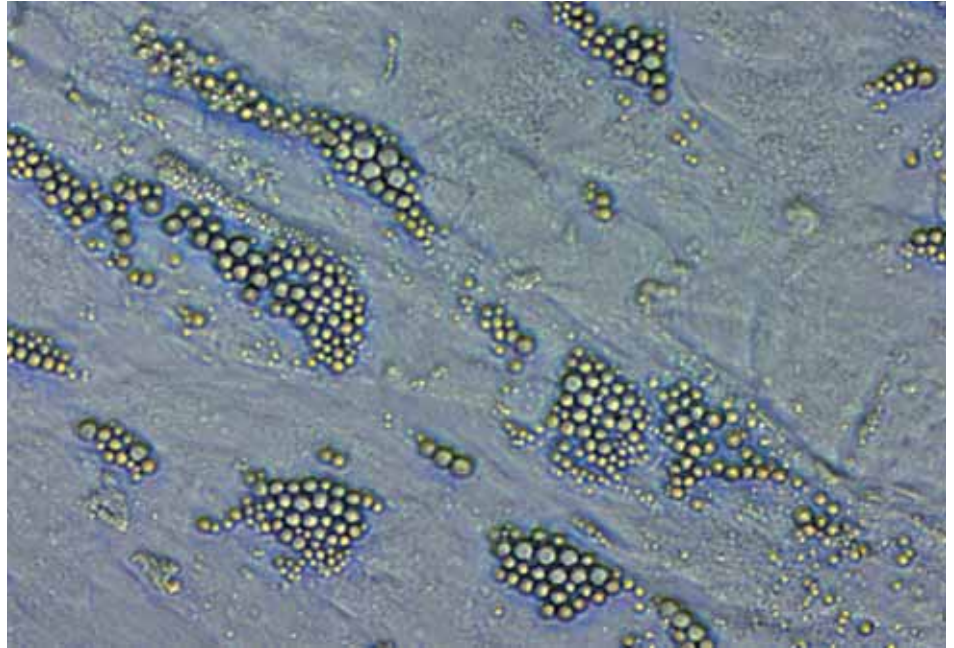
Ausgangssituation

Zellbasierende regenerative Therapien basieren auf der enormen funktionellen Plastizität von Stammzellen. In der Klinik gewinnt man diese Stammzellen aus den klassischen Stammzellquellen wie Knochenmark, peripheres Blut oder Nabelschnurblut. Diese Quellen enthalten einen geringen Anteil an hämatopoetischen und mesenchymalen Stammzellen. Die Gewinnung dieser

Zellen ist jedoch mit einem hohen operativen Aufwand (Knochenmark, peripheres Blut) verbunden oder nur einmalig möglich und mit einer für therapeutische Anwendungen oft ungenügenden Zellausbeute behaftet (Nabelschnurblut).



Adipozyten mit rot gefärbten Fettsinschlüssen, der Zellkern ist blau dargestellt.



Plastisches Durchlichtbild ungefärbter Zellen bei der Entwicklung von Fettzellen aus mesenchymalen Zellen.

Aufgabe

Für zellbasierende regenerative Therapien ist es von besonderem Interesse, ethisch unbedenkliche Gewebequellen zu erschließen, die Zellen mit Stammzelleigenschaften enthalten und die mit einem minimal-invasiven Aufwand gewonnen werden können. Die Zellpräparate alternativer Stammzellquellen müssen vergleichbare hämatopoetische oder mesenchymale Charakteristiken aufweisen wie die Stammzellen klassischer Quellen.

Ergebnisse

Zwei bisher für regenerative Therapien nicht genutzte Zellquellen wurden umfassend auf ein mesenchymales Stammzellpotenzial untersucht. So konnte für eine ohne invasiven Aufwand nutzbare Zellquelle gezeigt werden, dass die Anzucht und Expansion der primären Zellen aus einem Gewebestück unabhängig vom Alter der Spender möglich sind. Die angezogenen Zellen weisen zudem unabhängig von der Kulturdauer einen Phänotyp auf, der mit mesenchymalen Stammzellen vergleichbar ist. Mittels *in vitro* Differenzierungsansätzen konnte in allen Spenderkulturen ein ausgeprägtes chondrogenes Stammzellpotenzial nachgewiesen werden. Die Fähigkeit der Zellen in Knochen- oder Fettzellen zu differenzieren, war unter *in vitro* Bedingungen nicht nachweisbar.

Ausblick

Die Ergebnisse zeigen, dass neben den klassischen Stammzellquellen, Zellressourcen zur Verfügung stehen, die Zellen mit typischen mesenchymalen Stammzellcharakteristiken enthalten. Die Erschließung solcher Quellen, die mit nicht-invasiven Methoden gewonnen und zudem mehrfach genutzt werden können, ist von immensem therapeutischen Interesse. Die Möglichkeit bis ins hohe Alter Zellen mit regenerativem Potenzial zu isolieren, ist insbesondere für autologe regenerative Behandlungsstrategien von Bedeutung.



AG Impfstoff-Entwicklung

Ansprechpartner

Dr. Sebastian Ulbert (Laborleiter)
Telefon: +49 (0) 341/355 36-2106
sebastian.ulbert@izi.fraunhofer.de

PD Dr. Matthias Giese (AG-Leiter)
matthias.giese@izi.fraunhofer.de

Kompetenzen

- Plattform-Technologie für die Entwicklung und Validierung von DNA-Vakzinen für veterinärmedizinische Anwendung (prophylaktisch und speziesabhängig auch therapeutisch)
- Potenzial für die Entwicklung gleichartiger DNA-Vakzine für die Humanmedizin
- Zoonoseforschung
- Parasitenforschung

Eine Auswahl an Produkten und Leistungsangeboten der Arbeitsgruppe finden Sie auf den Seiten 28-29.

Kurzprofil

Die Gruppe entwickelt Markerimpfstoffe für die Veterinärmedizin. Im Vordergrund der Aktivitäten stehen dabei DNA-Impfstoffe, Vektor- und Subunitimpfstoffe gegen virale Infektionen im Schwein, Pferd und bei Haustieren. Im Januar 2007 startete ferner ein umfangreiches Projekt zum West-Nil-Virus, gefördert vom BMELV. Die Entwicklung eines entsprechenden Humanimpfstoffes gegen diesen zoonotischen Erreger ist geplant.

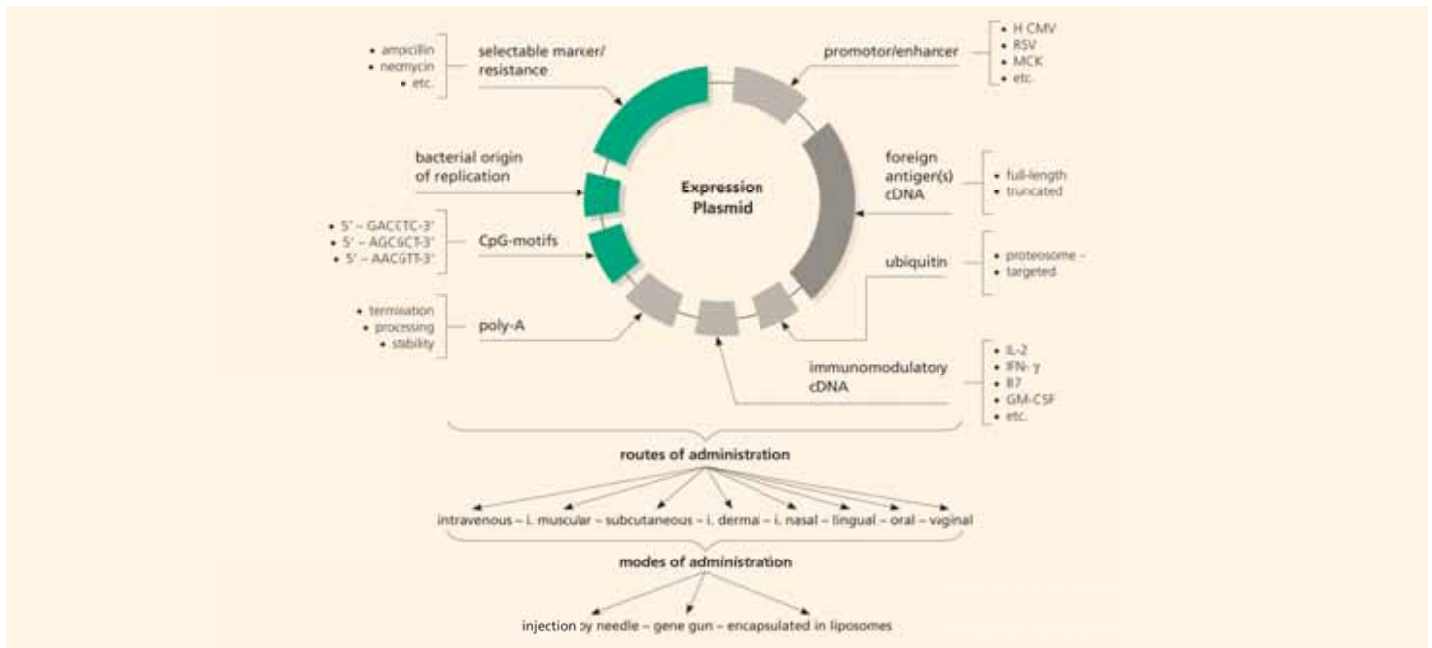
Projekt: West Nil Virus: Impfstoff- und Diagnose-Entwicklung

Ausgangssituation

WNV, erstmals 1937 im West Nile District von Uganda isoliert, ist ein zoonotischer neuropathogener Erreger, der neben Vögeln auch Pferde und eine Reihe weiterer Säugetiere, aber auch den Menschen befallen kann. Eine Infektion mit WNV kann in Mensch und Tier zu einer Enzephalitis führen. Auf Säuger wird WNV durch Stechmücken übertragen. Dabei sind Vögel offensichtlich das natürliche Reservoir für WNV und die Stechmücken nehmen

das Virus über die Blutmahlzeit aus infizierten Vögeln auf. Zugvögel, die zwischen Afrika, Asien und Europa ziehen, können zur Verbreitung von WNV aus Endemiegebieten beitragen.

1999 ist WNV erstmalig in den USA ausgebrochen und hat binnen von nur 5 Jahren Nordamerika flächendeckend infiziert. Zahlreiche Menschen und Tiere erkrankten; ein Teil der Erkrankten verstarb. Nachdem insbesondere in den Jahren 2002 und 2003 ein drastischer



DNA-Vakzine: Schematisches Diagramm eines Expressionsplasmids für die DNA-Vakzinierung. Das Antigen steht unter der Kontrolle von Promotor/Enhancer und der Poly A-Sequenz. Koexpression verschiedener Zytokine sowie von Ubiquitin dienen der Immunmodulation. CpG Motive unterstützen die unspezifische Immunreaktion und sind Teil des bakteriellen Rückgrats des Plasmids.

Anstieg tödlich verlaufender WNV-Infektionen des Menschen in den USA beobachtet worden war (9862 Erkrankungen im Jahr 2003, davon 264 Fälle tödlich), ist in den Jahren 2004 und 2005 die Zahl der Erkrankten zurückgegangen.

Im Gegensatz zu den USA ist über die Verbreitung von WNV in Europa so gut wie nichts bekannt. Das Virus wurde über die letzten Jahre hinweg in mehreren europäischen Ländern nachgewiesen. Einer aktuellen Studie zufolge ist WNV, vermutlich durch Zugvögel, bereits nach Großbritannien gelangt. In Frankreich gibt es seit 2000 regelmäßige WNV-Funde. Im Jahre 2006 wurde es zum ersten Mal in der Region Pyrenées-Orientales nachgewiesen. Untersuchungen über die Prävalenz von WNV in Deutschland fehlen völlig. Weltweit gibt es für die Humanmedizin keinen zugelassenen Impfstoff gegen die WNV-Infektion. In der Tiermedizin ist lediglich in Nordamerika ein Impfstoff für Pferde zugelassen. Einen speziesübergreifenden Impfstoff gibt es nicht.

Aufgabe

Ziel des Projektes ist es, die Verbreitung des West Nil Virus (WNV) in Deutschland zu untersuchen und einen speziesübergreifenden Impfstoff gegen das Virus für den weltweiten Einsatz zu entwickeln. Dies soll über drei Teilprojekte erreicht werden: epidemiologische Studien an Wildvögeln und Pferden, Etablierung eines murinen Infektionsmodells mit diagnostischem Marker und Entwicklung eines DNA-Impfstoffes, der zunächst an Pferden erprobt werden soll.

Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurde erfolgreich ein DNA-Impfstoff gegen eine virale Infektion beim Pferd (EAV, equine arteritis virus) entwickelt und bereits prophylaktisch und therapeutisch in klinischen Studien eingesetzt.

Potenziale

DNA-Impfstoffe werden auch als die dritte Generation der Impfstoffe bezeichnet. Es sind zukunftsweisende, moderne, hocheffiziente und biologisch sichere Impfstoffe, die zudem kostengünstig produziert werden können. Die Herstellung selbst erfolgt GMP-gerecht und kann am Fraunhofer IZI durchgeführt werden.

Fachliche Hintergrundinformation

Unter DNA-Vakzinierung versteht man die Applikation von reiner Plasmid-DNA in einem eukaryotischen Expressionsvektor, mit dem Ziel, eine komplette Immunantwort zu aktivieren. Diese Plasmid-DNA, ein Antigen des Pathogens tragend, wird in aller Regel intramuskulär, subkutan oder intravenös appliziert, aber auch andere Darreichungsformen, z. B. *per os*, sind effektiv.



AG Immuntoleranz

Ansprechpartner

Dr. Stephan Fricke

Telefon: +49 (0) 341/355 36-2205

stephan.fricke@izi.fraunhofer.de

Kompetenzen

- experimentelle Therapiemodelle am Kleintier (Maus): xenogene und allogene GvHD
 - experimentelle Zellkulturmodelle zur Testung von therapeutisch relevanten, monoklonalen Antikörpern
 - Chemotherapie im Tiermodell
 - Histologie/Immunhistologie
 - Zelltransplantationen am Kleinnager
 - Anfertigung und Auswertung histologischer Präparate im Tiermodell
 - Herstellung regulatorischer T-Lymphozyten
 - ELISPOT
 - vollautomatische, quantitative Fluoreszenzmikroskopie
- Eine Auswahl an Produkten und Leistungsangeboten der Arbeitsgruppe finden Sie auf den Seiten 28-29.

Kurzprofil

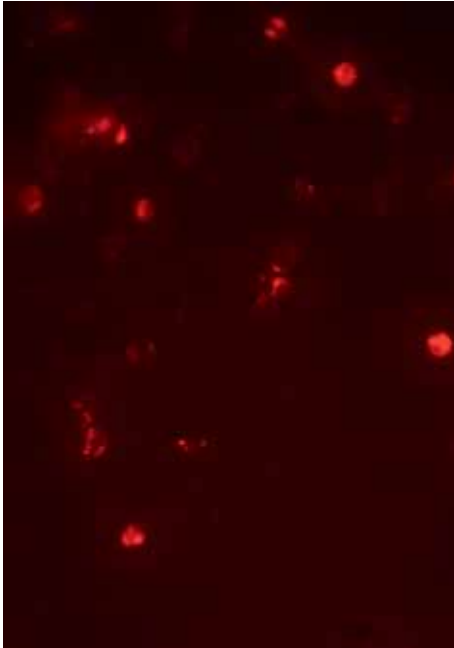
Ziel der Arbeitsgruppe ist die Entwicklung von zelltherapeutischen und Antikörper-basierten Therapiestrategien zur Behandlung von Komplikationen nach hämatopoetischen Stammzelltransplantationen. Neue Konzepte immunologischer Toleranz unter Berücksichtigung immunologischer und therapieassoziierter Komplikationen (z. B. GvHD) werden in neuartigen, selbst entwickelten Tiermodellen geprüft.

Projekt: Hämatopoetische Stammzelltransplantationen

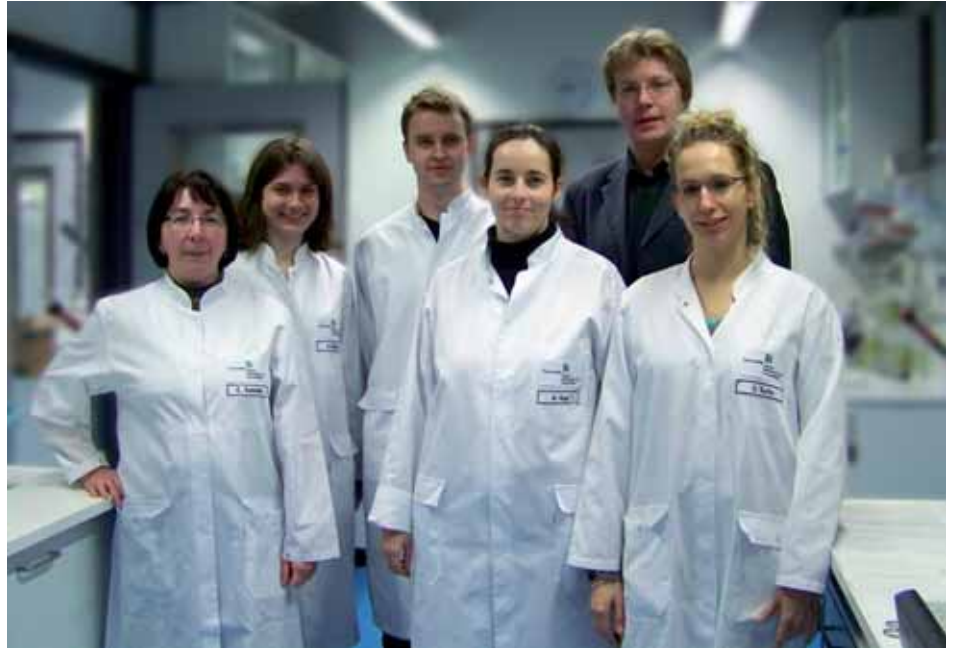
Ausgangssituation

Hämatopoetische Stammzelltransplantationen (weltweit über 60 000 pro Jahr) stellen für eine Vielzahl von hämatologisch-onkologischen Patienten die einzige kurative Behandlungsoption dar. Trotz beachtlicher Erfolge in der Therapie sind die Patienten neben der Grunderkrankung auch von einer Reihe behandlungsassoziierter Komplikationen bedroht. Besonders Infektionen, die Organtoxizität von Chemotherapie Bestrahlung oder Supportivtherapie sowie die Graft versus Host Disease

(GvHD) führen zu erheblichen Problemen. Die akute GvHD tritt bei bis zu 78 Prozent der Patienten auf, in 64 Prozent der Fälle verläuft die Erkrankung chronisch. Für die Reparatur von Konditionierungsschäden müssen somit Stammzellen transplantiert werden, die das hämatologische System unter schnellem Wiedererlangen der immunologischen Kompetenz erneuern, ein hohes Reparaturpotenzial an Organen aufweisen und das Empfängergewebe tolerieren, um das Auftreten der GvHD effizient



Phänotyp peripherer Blutzellen von triple-transgenen Mäusen. Detektion des humanen MHC-II (HLA-DR3)-Moleküls durch Immunfluoreszenzmikroskopie.



Die AG Immuntoleranz (v.l.n.r.): Ellen Svanidze, Katherina Rothe, Daniel Uhlemann, Nadja Hilger, Dr. Stephan Fricke, Stephanie Tuche.

zu senken. Bisherige therapeutische Verfahren (Immunsuppressiva) müssen häufig lebenslang eingenommen werden, sind nebenwirkungsreich und nur begrenzt erfolgreich. Die Behandlung dieser Komplikationen verursacht zudem erhebliche Kosten (über 140 000 Euro pro Patient).

Aufgabe

Es gibt einen dringenden Bedarf an neuartigen Therapieverfahren, mit denen Komplikationen nach Stammzelltransplantationen kontrolliert werden können. Diese müssen sich an der Verhinderung oder Reduktion dieser Komplikationen messen lassen. Anhand eines in der Gruppe entwickelten human CD4+, murin CD4-, human DR+ transgenen Mausstammes werden Transplantationsmodelle zur präklinischen Testung von Therapieverfahren entwickelt. Die triple-transgene Maus exprimiert ein humanes CD4- und MHC-II-Molekül bei gleichzeitiger

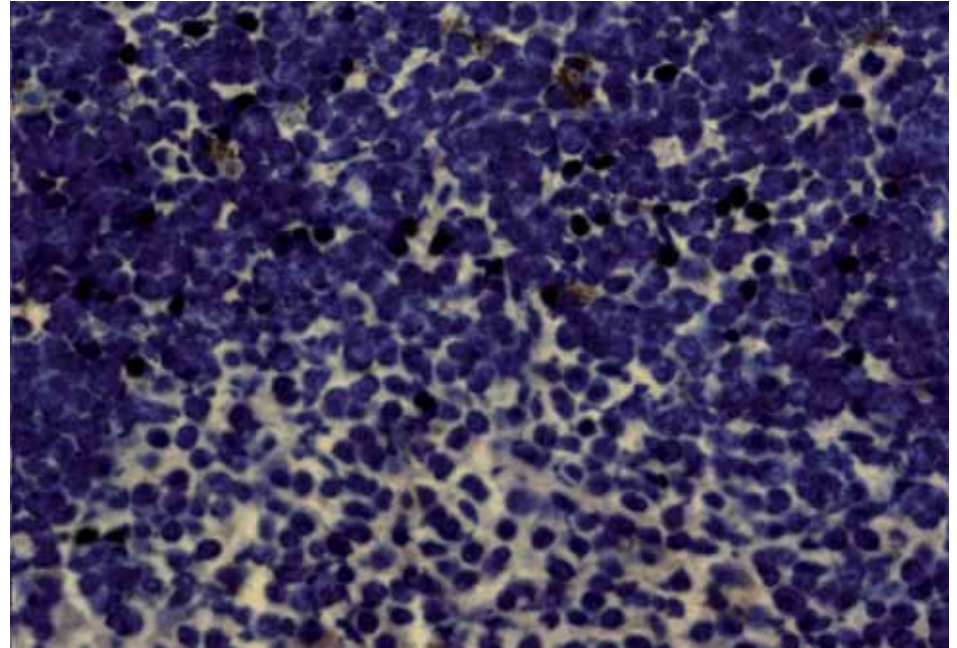
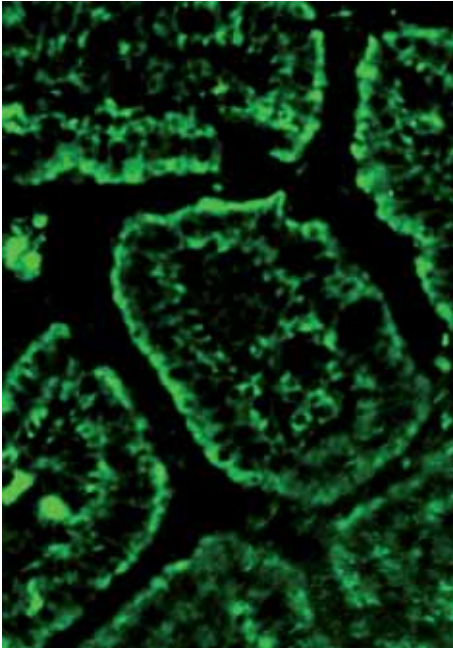
Ausschaltung des murinen CD4-Moleküls. Dadurch ist es möglich, die Interaktion von humanen Molekülen im Tiermodell zu simulieren und therapeutisch zu beeinflussen. Zelltherapeutische Strategien und Induktionsbehandlungen mit Anti-T-Zellantikörpern sollen dabei in kliniktaugliche Behandlungsverfahren münden.

Ergebnisse

Unter Bestätigung der Ergebnisse des Vorjahres konnten die Ergebnisse um Folgende erweitert werden (*in vivo* und *in vitro*):

1. Der Vergleich der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSCs), mesenchymaler Stammzellen (MSCs) und Knochenmarkzellen (KMZ) in transgenen und Wildtyp-Mäusen und Charakterisierung der therapeutischen Effekte und der GVHD
2. Etablierung eines chronischen GVHD Modells (C57Bl/6 [H-2b] in C57Bl/6 x BALB/c [H-2b x d]) in Wildtyp-Mäusen

3. Etablierung einer objektiven Untersuchungstechnik für die Diagnose einer GVHD durch vollautomatische, quantitative Fluoreszenzmikroskopie
4. Erweiterung der PCR-, FACS-Assays und Immunhistologie bezüglich spezieller Marker zur Subklassifizierung, Quantifizierung und Chimärismusanalyse transplantierte Zellen (Mensch/Maus) in verschiedenen Organen der Rezipienten
5. Herstellung von therapeutischen, chimären Anti-CD4 Antikörpern aus Hybridomzellen und deren Wirksamkeitsnachweis in dreifach transgenen Mäusen
6. Der Nachweis eines konzentrationsabhängigen therapeutischen Effekts einer anti CD4 Therapie in triple-transgenen Mäusen *in vitro* und *in vivo*
7. Expansion regulatorischer T-Lymphozyten



Automatische Fluoreszenzmikroskopie des Dünndarms von C57Bl/6 Wildtyp-Mäusen Direkte Immunfluoreszenz mit AlexaFluor405 gekoppeltem anti-CD8 Antikörper.

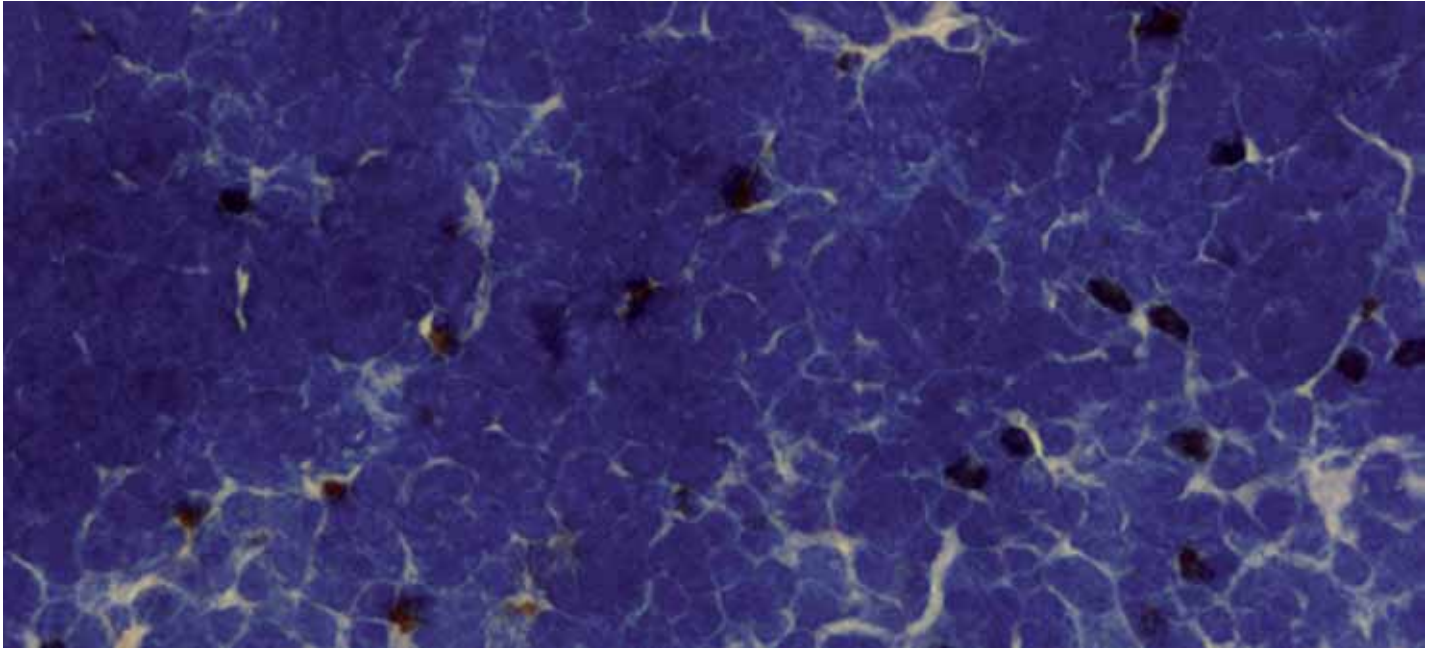
Immunhistologische Darstellung regulatorischer T-Lymphozyten in Milzgewebe von C57Bl/6 Wildtyp-Mäusen.

8. Der Nachweis eines konzentrationsabhängigen, supprimierenden Effekts regulatorischer T-Lymphozyten (CD4+, CD25+, FoxP3+) *in vitro*
9. Die flowzytometrische Charakterisierung mesenchymaler Progenitoren und Beschreibung deren Engraftmentverhaltens nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation

Ausblick

In den letzten Jahrzehnten wurden immer anspruchsvollere Therapiestrategien in der Hämatologie/Onkologie entwickelt. Die optimierten Therapieformen haben aber ebenso zur Folge, dass therapieassoziierte kurz-, mittel- oder langfristige Komplikationen verstärkt auftreten. Um diese Komplikationen kontrollieren zu können, müssen optimale Techniken und Anwendungen noch erarbeitet werden, um für Patienten die Aussicht auf Heilung zu verbessern. Die Testung neuartiger Therapieverfahren benötigt die Entwicklung geeigneter *in vitro* und *in vivo* Modelle, um aussichtsreiche Verfahren schneller in die klinische Anwendung überführen zu können. Die dargestellten Ergebnisse zeigen, dass im transgenen Mausmodell die Transplantation von verschiedenen murinen und humanen Zellfraktionen möglich ist und deren therapeutische Wirkung im Modellsystem genauer charakterisiert

werden kann. Der verwendete anti-CD4-Antikörper könnte als therapeutische Option bei hämatologischen Stammzelltransplantationen die T-Lymphozyten kontrollieren. Erkenntnisse durch das verwendete Transplantationsmodell können für weitere immunologisch- und onkologisch basierte Krankheitsbilder genutzt werden, bei denen z. B. GvHD-Reaktionen beteiligt sind.



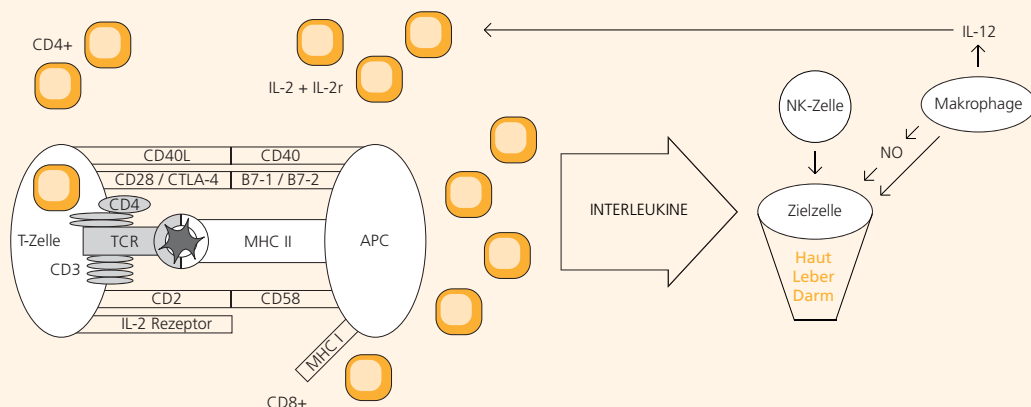
Immunhistologische Darstellung regulatorischer T-Lymphozyten in Thymi von C57Bl/6 Wildtyp-Mäusen.

Fachliche Hintergrundinformation: Graft versus Host Disease

Die Graft versus Host Disease (GvHD) ist die Hauptkomplikation nach hämatopoetischen Stammzelltransplantationen. Im Transplantat enthaltene T-Lymphozyten reagieren gegen Gewebe des Transplantatempfängers und erkennen diese als fremd. Pathophysiologisch handelt es sich um einen in mehreren Stufen ablaufenden Prozess. Durch Chemotherapie und Bestrahlung werden im Empfängergewebe

proinflammatorische Zytokine freigesetzt und antigenpräsentierende Zellen (APCs) aktiviert. Diese aktivieren die im Transplantat enthaltenen T-Zellen, die durch nachfolgende Sekretion zahlreicher Zytokine zytotoxische T-Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen und natürliche Killerzellen rekrutieren. Aufgrund dieser Effektorzellen und fortlaufender Zytokinfreisetzung kommt es zu pathophysiologischen Prozessen, die

sich im Sinne einer positiven Rückkopplung wechselseitig beeinflussen und die GvHD verstärken. Dadurch entsteht ein systemisches Krankheitsbild mit spezifischer Einbeziehung von Haut, Leber, Darm und Auge. Eine moderate Form der GvHD kann für die Patienten aber auch nützlich sein, da T-Lymphozyten des Transplantats auch verbliebene Tumorzellen des Wirtes zerstören können (Graft versus Leukemia Effect).





AG Virus-Wirt-Interaktion

Ansprechpartner

Dr. Jörg Baumann
 Telefon: +49(0)341/355 36-2505
 joerg.baumann@izi.fraunhofer.de

Dr. Sabine Breun
 Telefon: +49(0)341/355 36-2506
 sabine.breun@izi.fraunhofer.de

Kompetenzen

- molekulare Mechanismen retroviraler Infektionen, *in vitro* Analyse antiviraler Impf- und Wirkstoffe
- verschiedenste Zellkultursysteme für die Untersuchung viraler Infektion und deren Prävention, mukosales HIV Transmissionssystem
- Mutationsanalysen, molekularbiologische, zellbiologische, immunologische und biochemische Untersuchungen
- Nachweis der Aktivierung endogener Retroviren

- realtime- PCR-Quantifizierung intrazellulärer retroviraler Produkte
- *in vitro* Differenzierung hämatopoetischer Zellen
- Modulation von Immunzellen
- Durchflusszytometrie inkl. Sortiermöglichkeit unter S2-Bedingungen
- virale und nichtvirale Transduktion verschiedenster Zellsysteme
- Versuchsdurchführung unter S3-Bedingungen

Eine Auswahl an Produkten und Leistungsangeboten der Arbeitsgruppe finden Sie auf den Seiten 28-29.

Kurzprofil

Die Arbeitsgruppe untersucht die vielfältigen Aspekte der Interaktionen von Viren mit ihren Wirtsorganismen. Schwerpunkt ist dabei die Entwicklung vollkommen neuartiger antiviraler Präventions- und Behandlungsstrategien. Dazu werden bislang wenig bekannte intrazelluläre Abwehrmechanismen und der Einfluss von zelleigenen Kofaktoren untersucht. Des Weiteren wird auf eine Modulation der Immunantwort abgezielt.

Projekt: Entwicklung neuer antiviraler Strategien und Werkzeuge

Ausgangssituation

Weltweit sind etwa 33 Mio Menschen mit HIV infiziert. Heute tragen global ein Prozent der Erwachsenenbevölkerung dieses Virus; dazu kommen 2 Mio Kinder unter 15 Jahren. Allein 2007 wurden 370.000 Kinder mit HIV infiziert. Jährlich sterben 2,7 Mio Menschen an der von HIV verursachten erworbenen Immunschwächekrankheit AIDS, die mittlerweile weit mehr als

20 Mio Menschenleben gekostet hat (UNAIDS Report 08).

Zwei Dutzend Medikamente sind gegen HIV/AIDS zugelassen, die in Kombinationstherapien das Virus für mehrere Jahre in Schach halten können. Allerdings ist es nur eine Frage der Zeit bis das Virus durch seine immense Mutationsrate eine resistente Population entwickelt. Anstatt das Virus selbst in einer

Vektor Entwicklung	Nanotechnologie & Biomedizin	Virus-Wirt-Interaktion	Immunmodulation	Service & Auftragsforschung
Entwicklung oder Modifikation von Expressionssystemen	Entwicklung von Diagnostik, Monitoring und <i>in vivo</i> Therapieansätze	Neue Ansatzpunkte für Therapien und antivirale Strategien	Gezielte Veränderung / Manipulation immunologischer Reaktionen	In Bezug zu den Plattformen siehe links: 1) Analyse molekularer Mechanismen 2) Testen von potentiellen antiviralen Wirkstoffen
1) Für versch. Zelltypen (Bsp. Stammzellen, Neurozellen etc.) 2) Für best. Gewebe 3) Mit best. Eigenschaften 4) Für gez. Anwendungen	Nanomaterialien in Kombination mit 1) Pathogenen 2) Zellen (-kulturen) 3) Geweben 3) oder als Transporter	1) Prävention 2) Entdeckung neuer intrazellulärer Angriffspunkte für spätere Therapien	Gezielte Veränderung: 1) der T-Zellantwort 2) von Immunzellen	3) Zellkultursysteme 4) Screeningsysteme 5) Herstellung von Zelllinien und Zellpopulationen 6) Transfektionen, Transfektionskit 7) Infektionen von Zellen 8) Produktion von Retroviren und retroviralen Vektoren 9) Herstellung von komplexen cDNA Bibliotheken aus unterschiedlichen Zellen und Geweben 10) State of the art Techniken in Molekularbiologie, Immunologie, Virologie, Zellbiologie und Biochemie 11) Consulting
interessant für:	HIV-Isolationskit	1) Hochkomplexe cDNA-Bibliotheken 2) Screening zur Identifikation neuer zellulärer Ansatzpunkte (für verschiedenste Pathogene)	Antigen-spezifische Toleranzinduktion	
Grundlagenforschung Angewandte Forschung	Grundlagenforschung Angewandte Forschung	Grundlagenforschung	Grundlagenforschung Angewandte Forschung	Kooperationen Auftragsforschung
Akademische Partner Industriepartner	Akademische Partner Industriepartner	Akademische Partner Industriepartner	Akademische Partner Industriepartner	Akademische Partner Industriepartner

Virus-Wirt-Interaktion: Plattformen.

Therapie zu attackieren, sucht die AG nach Zielen im Wirtsorganismus, die für das Virus essentiell sind. So kann eine Vermehrung des Virus im Körper unterbunden werden, ohne dass dem Virus eine einfache Mutation ausreicht, um den neuartigen Replikationsblockaden zu entgehen. Gleichzeitig werden durch diese Untersuchungen neue Erkenntnisse über das Immunsystem und dessen Regulationsmechanismen gewonnen. Dies wird zu einer gezielten Modulation der Immunantwort verwendet. Unter Verwendung von HIV, retroviralen Vektoren, Zellen des Immunsystems und Nanotechnologie hat die AG mehrere Plattformen entwickelt, die zur Entwicklung antiviraler Strategien, der gezielten Veränderung der Immunantwort, Entwicklung neuer Diagnostika, sowie zur Erstellung von Krankheitsmodellen dienen.

Aufgabe

Die Arbeitsgruppe Virus-Wirt-Interaktion wurde 2006 am Fraunhofer IZI gegründet. Nach einem fünfjährigen Forschungsaufenthalt von Jörg Baumann und Sabine Breun am National Cancer Institute, HIV Drug Resistance Program, in Maryland, USA, werden nun eigene Ideen und Forschungsziele umgesetzt. Forschungsk Kooperationen im In- und Ausland (v. a. USA und Afrika) bieten der Arbeitsgruppe die Möglichkeit, neue Strategien gegen HIV/AIDS und andere virale Pathogene zu entwickeln – angefangen in der Grundlagenforschung. Die Arbeitsgruppe hat dazu folgende Plattformen sehr intensiv entwickelt, die Möglichkeiten für Kooperationen und Auftragsforschung geben:

Virus-Wirt-Interaktion

Isolierung und Charakterisierung bisher unbekannter Kofaktoren und Resistenzfaktoren; Untersuchung der Rolle von C-Typ Lektinen in der Pathogenese von HIV und anderen Krankheitserregern.

Vektor Entwicklung

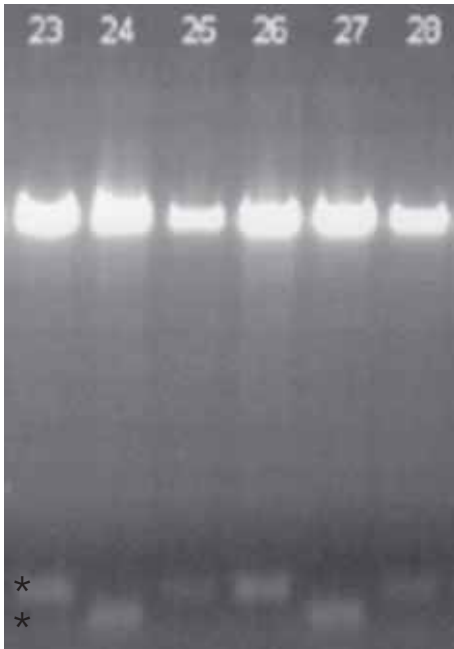
Maßgeschneiderte Vektorsysteme zur Transduktion verschiedener Zelltypen *in vitro* und *in vivo*.

Nanotechnologie und Biomedizin

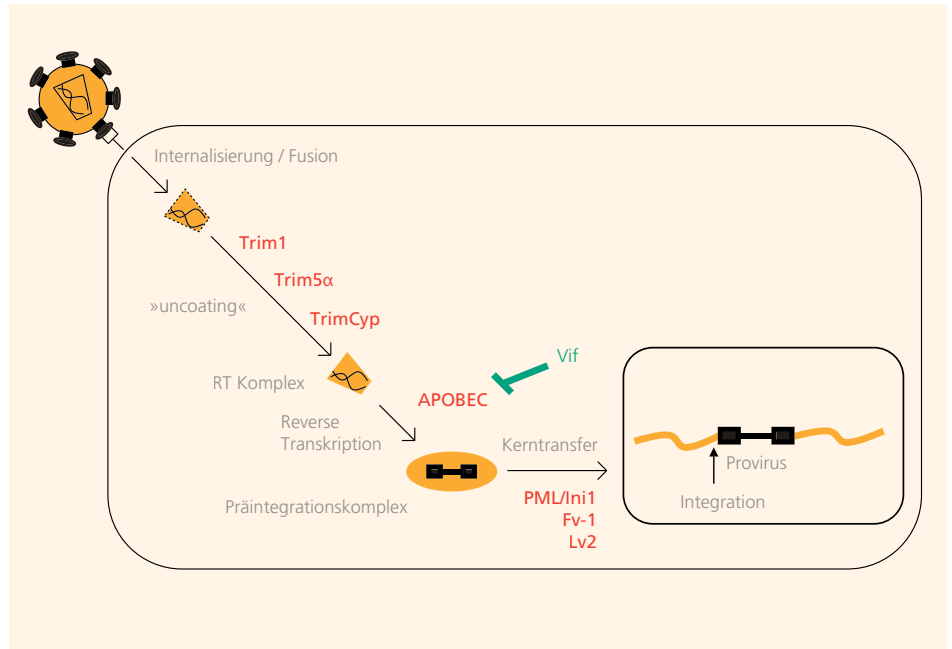
Verwendung von Nanomaterialien zur Entwicklung von neuen Methoden der Diagnostik und Therapie.

Immunmodulation

Gezielte Veränderung von Immunreaktionen.



Isolation von Kofaktoren (*).



Bekannte intrazelluläre Restriktionsfaktoren gegen Retroviren: Im Rahmen der angeborenen Immunität bieten Restriktionsfaktoren Schutz gegen retrovirale Infektionen, indem sie den Weg des Virus innerhalb der Zelle an mehreren Stellen unterbrechen können. Sie verhindern beispielsweise das Uncoating, also die Freisetzung der viralen Erbsubstanz nach dem Eindringen in die Zelle (Trim-Proteine). Andere Faktoren verursachen Hypermutationen bei der Reversen Transkription des retroviralen Genoms in DNA (APOBEC). Das virale Protein Vif dient als Gegenspieler von APOBEC. Gelangt die erzeugte virale DNA in den Kern der infizierten Zelle, wird sie als Provirus in das zelluläre Genom integriert und damit am Ort fixiert. Der Transfer in den Kern kann ebenfalls von Restriktionsfaktoren gehemmt werden (z. B. Fv-1). RT Komplex, reverser Transkriptase Komplex.

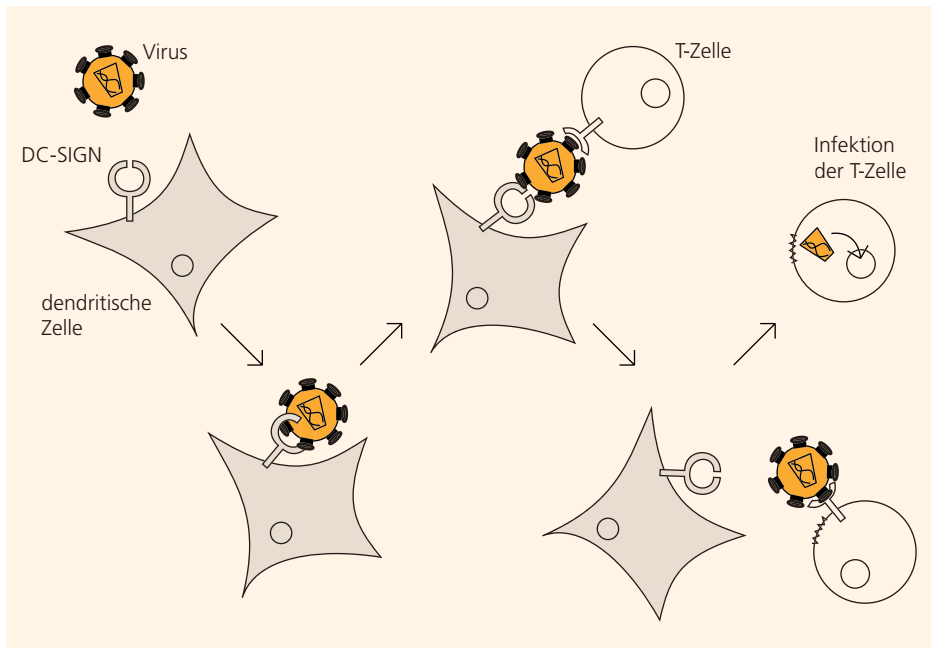
Ergebnisse

Die Untersuchung intrazellulärer Voraussetzungen einer HIV-Infektion wurde auf ein genetisches Screeningverfahren ausgedehnt. Dieses Verfahren wurde am Fraunhofer IZI in einem von der Europäischen Union geförderten Projekt erfolgreich dazu verwendet, einen neuen zelleigenen Kofaktor der HIV-Infektion zu identifizieren. Dieses bislang unbekanntes zelluläres Protein wird nun eingehend charakterisiert und geprüft, inwieweit es therapeutisch verwendet werden kann: Der Entzug eines solchen Faktors kann dazu dienen, eine HIV-Infektion auf zellulärem Weg zu blockieren.

In Zusammenarbeit mit dem HIV Drug Resistance Program des National Cancer Institute in den USA wurde ein weiterer Faktor (mCPFS6-358) charakterisiert. Er dient nicht als Kofaktor, sondern im Gegenteil als ein starker Inhibitor einer HIV-Infektion. Damit sind zwei neue, komplementäre Ansatzpunkte für zukünftige therapeutische Strategien zur Hand.

Mit Hilfe von ausgesuchten Nanomaterialien wurde ein neuer Kit entwickelt, der es ermöglicht, HIV schonend und einfach (ohne Ultrazentrifugation) zu isolieren. Damit kann nicht nur der Verlauf einer Therapie untersucht werden. Das isolierte Virus kann so auch in Folgeuntersuchungen eingesetzt werden. Dieses Projekt wurde durch die Stiftung Industrieforschung gefördert.

Eine erfolgreiche Modulation der T-Zellantwort wurde mit Hilfe von antigenspezifischen regulatorischen T-Zellen erreicht. Diese am Fraunhofer IZI neu entwickelte Methode wurde international zur Patentierung angemeldet.



Mukosaler Übertragungsweg von HIV (vereinfachte Darstellung): HIV gelangt über die Mukosa in den Organismus. Im peripheren Gewebe sind unreife dendritische Zellen lokalisiert, die den Rezeptor DC-SIGN exprimieren. HIV bindet an DC-SIGN und lässt sich von den dendritischen Zellen in einen nahe gelegenen Lymphknoten »schmuggeln«. Im Lymphknoten befinden sich T-Zellen, die sowohl CD4, als auch Korezeptoren exprimieren, die das Virus für eine erfolgreiche Infektion benötigt. Die an DC-SIGN gebundenen Viruspartikel werden den T-Zellen präsentiert. HIV interagiert mit der T-Zelle und das Virus kann so gezielt die T-Zelle infizieren.

Ausblick

AIDS ist seit über 25 Jahren bekannt und bis heute unheilbar, obwohl HIV das am besten untersuchte Virus weltweit darstellt. Erfolgreiche antivirale Behandlung in Form von Kombinationstherapien ist möglich, allerdings kann damit das Virus nur aufgehalten werden. Eine Heilung kann bis heute nicht erreicht werden. Dies liegt vor allem an der hohen Mutationsrate des Virus, die es ihm mit der Zeit erlaubt, jedem Therapeutikum zu entweichen. Auch die Suche nach einem Impfstoff war bislang ohne Erfolg. Neue Ansatzpunkte sind deshalb notwendig, um die AIDS-Pandemie aufzuhalten.

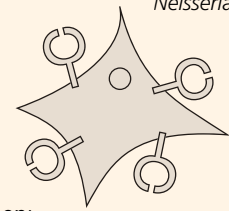
Das Wechselspiel zwischen dem Virus und seinen Wirtszellen ist ein hochkomplexer Vorgang. Einen Aspekt bilden zelluläre Abwehrmechanismen gegen Krankheitserreger, die in Millionen von Jahren einer Co-Evolution mit den Pathogenen entstanden sind. Diese können ausgenutzt werden, um Zellen gegen das Virus zu wappnen. Ein zweiter Aspekt wird von den Kofaktoren gebildet. Dies sind Faktoren, die von HIV zweckentfremdet werden, um ihm bei seiner Replikation zu helfen. Ohne diese Faktoren kann sich das Virus nicht vermehren. Beide Klassen von Faktoren können als Basis für völlig neue antivirale Strategien gegen Pathogene eingesetzt werden, denn mit ihnen wird nicht das Virus selbst, sondern sein zellulärer Gegenspieler therapeutisch beeinflusst.

Viren:

Retroviren
(HIV-1, HIV-2, SIV, FIV)
Cytomegalievirus
Hepatitis B und C
Coronaviren
Filoviren (Ebola)
Dengue Virus
Alphaviren
Masern Virus
West Nil Virus

Bakterien:

Mycobacterium tuberculosis
Helicobacter pylori
Streptococcus pneumoniae
Neisseria meningitidis



Protozoen:

Schistosoma mansoni
Leishmania amastigotes,
pifanoi

Pilze:

Candida albicans
Aspergillus fumigatus
Keratinophile Pilze

DC-SIGN, ein C-Typ Lektin auf der Oberfläche dendritischer Zellen, bindet eine große Anzahl von Krankheitserregern. Gezeigt ist eine Auswahl unterschiedlicher Pathogene, die mit DC-SIGN interagieren.

Ein weiterer Fokus der Gruppe ist der Schlüssel der mukosalen HIV-Transmission. Hier hat das Virus ein zelluläres Protein für seine eigenen Zwecke missbraucht, um effizienter an seine Zielzellen, die T-Zellen, zu gelangen. Die Aufklärung des zugrundeliegenden Mechanismus bildet die Grundlage für eine mögliche Prävention der HIV-Infektion. Dies wäre einer Therapie vorzuziehen, die sich als sehr schwer erwiesen hat, sobald das Virus sich im Körper eingenistet hat.

Die gezielte Beeinflussung der T-Zellantwort ermöglicht eine gezielte Modulation des Immunsystems. Die Möglichkeiten und das Potenzial dieser am Fraunhofer IZI entwickelten Technik sind sehr vielfältig und befinden sich in der Testphase.



AG Immuntherapie – Onkologie

Ansprechpartner

Dr. Christoph Schimmelpfennig
Telefon: +49 (0) 341/355 36-3105
christoph.schimmelpfennig@
izi.fraunhofer.de

Kompetenzen

- Expansionstechniken unterschiedlicher Effektorzellsysteme einschließlich der Cytokine-induced-killer-cells-Expansionstechnik (CIK cells) (human und murin)
- Zellkultur, Zytotoxizitätsassays, Kryokonservierung
- Molecular Imaging Facility (Fluoreszenz und Biolumineszenz Imaging)
- Hochgeschwindigkeits-Zellsorting
- Luziferase transgene Zelllinien

- Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und internistische Onkologie
- Luziferase transgene Mäuse (Balb/C NFkB-Luc)
- Luziferase basierte Tumor- und Sepsismodelle
- FACS

Eine Auswahl an Produkten und Leistungsangeboten der Arbeitsgruppe finden Sie auf den Seiten 28-29.

Kurzprofil

Der wissenschaftliche Fokus der Arbeitsgruppe liegt in der Entwicklung und Testung neuartiger Therapiestrategien für die Behandlung von Patienten mit bösartigen Tumorerkrankungen.

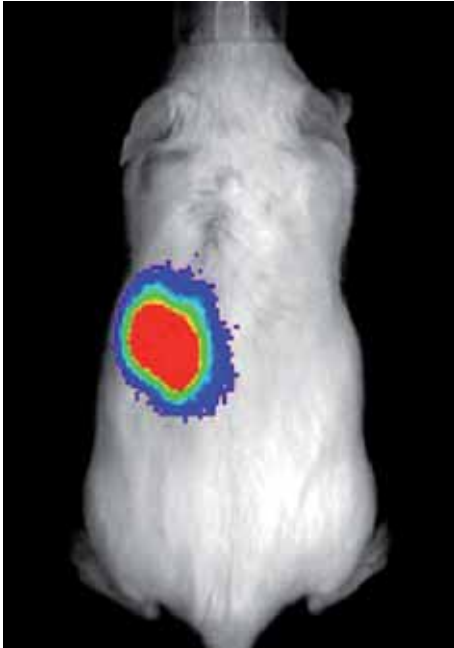
Projekt

Ausgangssituation

Bösartige Tumore sind in fortgeschrittenem Stadium nicht mehr heilbar und sind in der Regel nur mit einer kurzen Überlebenszeit verbunden. Chemotherapeutische Verfahren können in dieser Situation das Überleben zwar verlängern, aber keine Heilung mehr erzeugen. Außerdem können diese Verfahren schwere Nebenwirkungen wie z. B. Infektionsgefahr mit Fieber, Aplasie, Übelkeit und Haarverlust auslösen.

Daher ist die Entwicklung neuartiger Therapiestrategien notwendig.

Immunologische Mechanismen können maligne Erkrankungen kontrollieren und stellen daher zunehmend eine Ergänzung zu den bislang etablierten onkologischen Therapieansätzen dar.



Visualisierung und Quantifizierung eines Tumors mittels Biolumineszenz Imaging.



Die Arbeitsgruppe Immuntherapie – Onkologie (v. l. n. r.): Juliane Wagner, Dr. Christoph Schimmelpfennig, Ulrike Ehlert, Katja Landgraf, Moritz Weiher, Natalia Shurawel, Martin Bach.

Aufgabe

Die zentrale Aufgabe der Arbeitsgruppe ist die Entwicklung und Testung neuer Medikamente und Therapieverfahren für die Behandlung maligner Erkrankungen. Dies schließt alle notwendigen Versuche von ersten *in vitro* Experimenten, über tierexperimentelle Untersuchungen, Produktionsoptimierungen bis hin zur Planung und Durchführung klinischer Studien ein.

Ergebnisse

Im vergangenen Jahr wurden Herstellungsmethoden für humane und murine Zytokin induzierte Killer Zellen und Dendritische Zellen für zelltherapeutische Fragestellungen etabliert und optimiert. Zusätzlich wurden Testverfahren für die Bestimmung der Zytotoxizität *in vitro* aufgebaut und verschiedene murine Tumormodelle (humanes Colonkarzinom in NOD SCID, ein murines Lymphommodell in BalbC Mäusen u. a.) etabliert. Als Messsystem verwenden wir überwiegend Biolumi-

neszenz Imaging. In Ergänzung besteht die Möglichkeit in Kooperation mit Partnern CT- oder MRT-Untersuchungen einzusetzen. Es wurde eine Mauszucht etabliert, in der Luziferase transgene Tiere (Luc-NFkB als Sepsismodell oder Onkologiemodell) gezüchtet werden.

Ausblick

Mit Hilfe unserer innovativen Maus- und Tumormodelle untersuchen wir zur Zeit im Auftrag, in Kooperationen und in Eigenforschung neuartige Substanzen für die Behandlung von Krebserkrankungen.

Fachliche Hintergrundinformation

Biolumineszenz Imaging (BLI) ist eine extrem sensitive Technik, die es erlaubt, Größenveränderungen z. B. von Luziferase positiven Tumoren, die Migration und das Überleben von Effektorzellen oder die Aktivität bestimmter Luziferasegekoppelter Gene im lebenden Tier zu beobachten. BLI basiert auf der Messung von Licht-Photonen, die durch das Enzym Luziferase oder durch Fluorochrom-markierte Zellen aus dem lebenden Tier heraus emittiert werden. Da diese Untersuchung nicht-invasiv ist, können mehrfache Untersuchung immer des gleichen Tieres über einen längeren Zeitraum erfolgen und ggf. durch gezielte histopathologische Untersuchungen ergänzt werden. Verschiedene Reportergene, die Licht auf unterschiedlichen Wellenlängen absondern, können von einander getrennt werden, sodass die Beobachtung mehrerer Effektorzellen in einem Tier möglich ist.



AG Neuroreparatur

Ansprechpartner

Dr. Johannes Boltze
Telefon: +49 (0) 341/97 25-814
johannes.boltze@izi.fraunhofer.de

Kompetenzen

- multimodales und modulares tierexperimentelles Evaluierungssystem für Zelltherapien nach Schlaganfall
- Großtiermodell für Langzeittherapiestudien nach Schlaganfall
- Einsatz modernster bildgebender Verfahren, auch in Kombination
- umfangreiche histologische und stereologische Gewebeanalyse
- Umsetzung der STAIR-Kriterien zur Therapieentwicklung bei Schlaganfall

- SNP-Analyse im humanen Genom
- enge Kontakte zu klinisch tätigen Schlaganfall-Experten

Eine Auswahl an Produkten und Leistungsangeboten der Arbeitsgruppe finden Sie auf den Seiten 28-29.

Kurzprofil

Unser Fokus ist die Entwicklung von Therapien für den ischämischen Schlaganfall. Hierfür werden Klein- und Großtiermodelle sowie Zellkulturtechniken eingesetzt. Neben zell- und molekularbiologischen, histologischen und verhaltensphysiologischen Untersuchungen kommen moderne bildgebende Verfahren (MRT/PET) zum Einsatz. Weiterhin werden pathophysiologische Mechanismen der zerebralen Ischämie, der Regeneration sowie Grundlagen der Legasthenie erforscht.

Projekt: Schlaganfall – Angewandte Behandlungsstrategien unter Nutzung von Zellen aus Fettgewebe

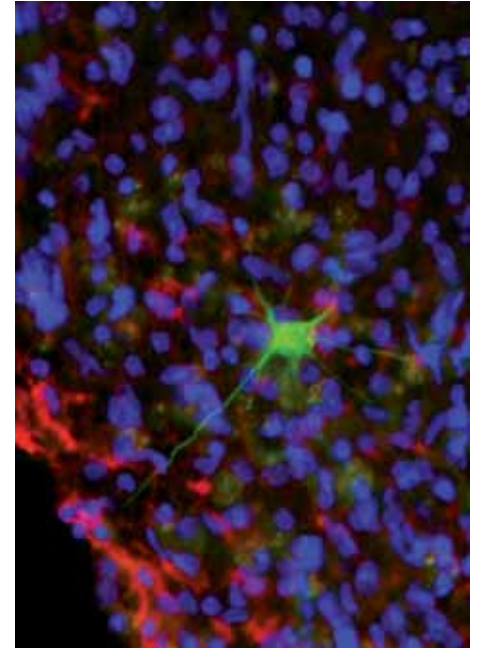
Ausgangssituation

Der Schlaganfall ist die dritthäufigste Todesursache und der wichtigste Grund für bleibende Behinderungen im Erwachsenenalter. Neben enormem Leidensdruck für die Patienten und Kostendruck für das Gesundheitswesen sind vor allem häufig anzutreffende Risikofaktoren ein enormes Problem der Erkrankung. Trotz intensiver Forschung

gelang es bisher nicht, neben der Thrombolyse weitere effiziente Therapien zu etablieren. Die Thrombolyse ist an ein enges Zeitfenster von nur 4,5 Stunden gebunden, so dass insgesamt weniger als 10 Prozent aller Patienten effektiv behandelt werden können. Mit Hilfe einer neuartigen Technolo-



Die Arbeitsgruppe Neuroreparatur.



Vereinzelte, nestinpositive, durch grüne Fluoreszenz visualisierte Zelle in der Grenzzone des Infarkts. Blau sind die Kerne umgebender Zellen dargestellt (DAPI), während rote Fluoreszenz GFAP, ein Markerprotein reaktiver Astrozyten zeigt. Reaktive Astrozyten formen die Glianarbe um den Infarkt kern.

gie, die bei der Cytori Inc., San Diego entwickelt wurde, können regenerative Zellen aus autologem Fettgewebe isoliert werden. Diese Zellen befinden sich für die Indikation Herzinfarkt bereits in der klinischen Überprüfung und könnten auch beim ischämischen Schlaganfall dazu beitragen, die funktionelle Erholung zu verbessern.

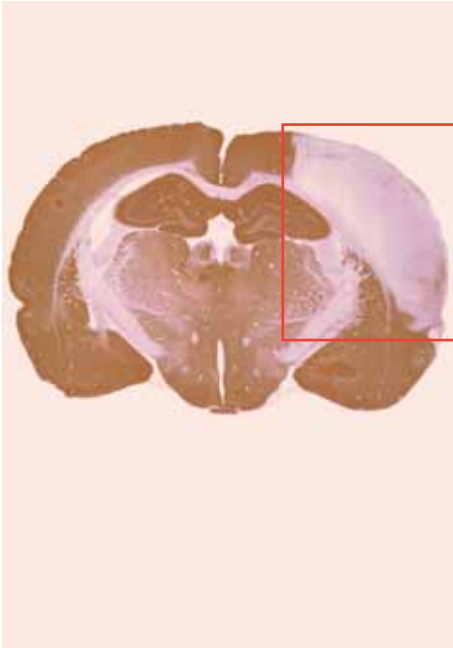
Aufgabe

Die Arbeitsgruppe Neuroreparatur hat die Aufgabe, innerhalb von 30 Monaten die Wirksamkeit der regenerativen Zellen beim ischämischen Schlaganfall zu untersuchen. Dabei muss eine Untersuchung unter Anwendung der STAIR-Kriterien zwingend erfolgen. Diese Kriterien, die regelmäßig von einem internationalen Expertenteam publiziert werden, gelten als harte Qualitätsmaßstäbe bei der präklinischen

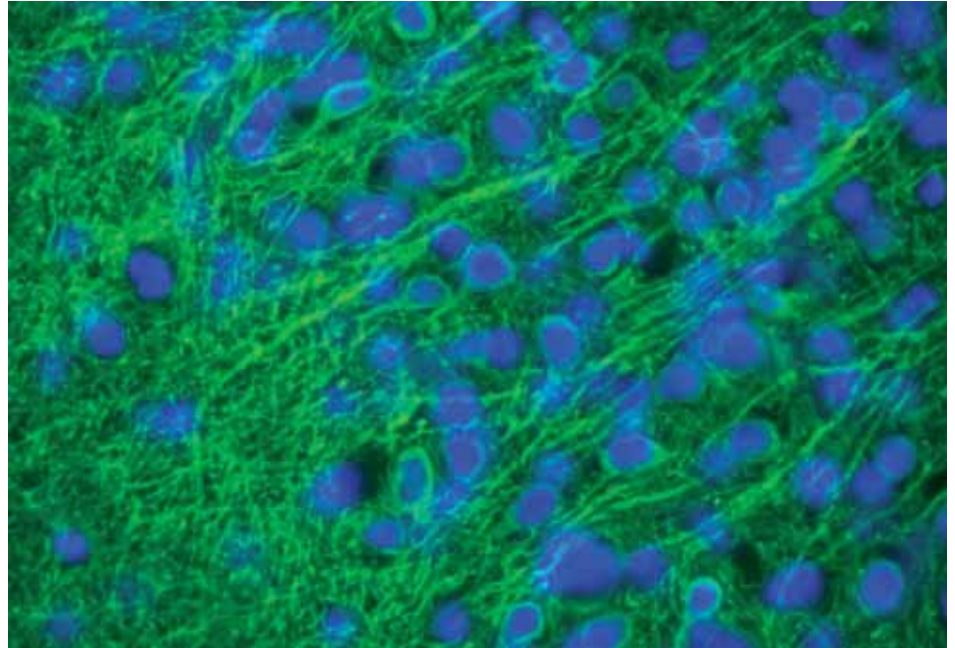
Entwicklung von Schlaganfalltherapien. Die Arbeitsgruppe untersucht die Effizienz der Zellgabe zu verschiedenen Zeitpunkten in variablen Konzentrationen in zwei Kleintiermodellen. Danach erfolgt eine Überprüfung der Ergebnisse im Großtiermodell. Neben verhaltensphysiologischen Untersuchungen und einer detaillierten Histologie ist insbesondere die bildgebende Kontrolle des Regenerationseffekts mittels MRT und PET eine zentrale Stütze des Projektvorhabens.

Ergebnisse

In einem ersten Schritt erfolgte die Etablierung der von Cytori patentierten Isolationstechnologie für die zu untersuchenden Zellen aus autologem Fettgewebe am Fraunhofer IZI. Dabei wurden sehr strenge, vom Industriepartner vorgegebene Qualitätsmaßstäbe etabliert, die während des Gesamtprojekts kontinuierlich zur Anwendung kommen. Innerhalb weniger Wochen erfolgte dann die Initiierung zweier vollständig verblindeter, parallel ablaufender Untersuchungsvorhaben. Zeitgleich wurden bereits vorbereitende Untersuchungen im Großtiermodell vorgenommen. In beiden Modellsystemen erfolgt die bildgebende Kontrolle des Regenerationseffekts und ein kontinuierliches Verhaltensmonitoring.



Schädigungsareal nach permanentem Verschluss der rechten mittleren Zerebralarterie.



Neuropil im gesunden Rattenhirn – Darstellung mittels mikrotubulassoziierter Proteine. Blau sind Zellkerne dargestellt.

Ausblick

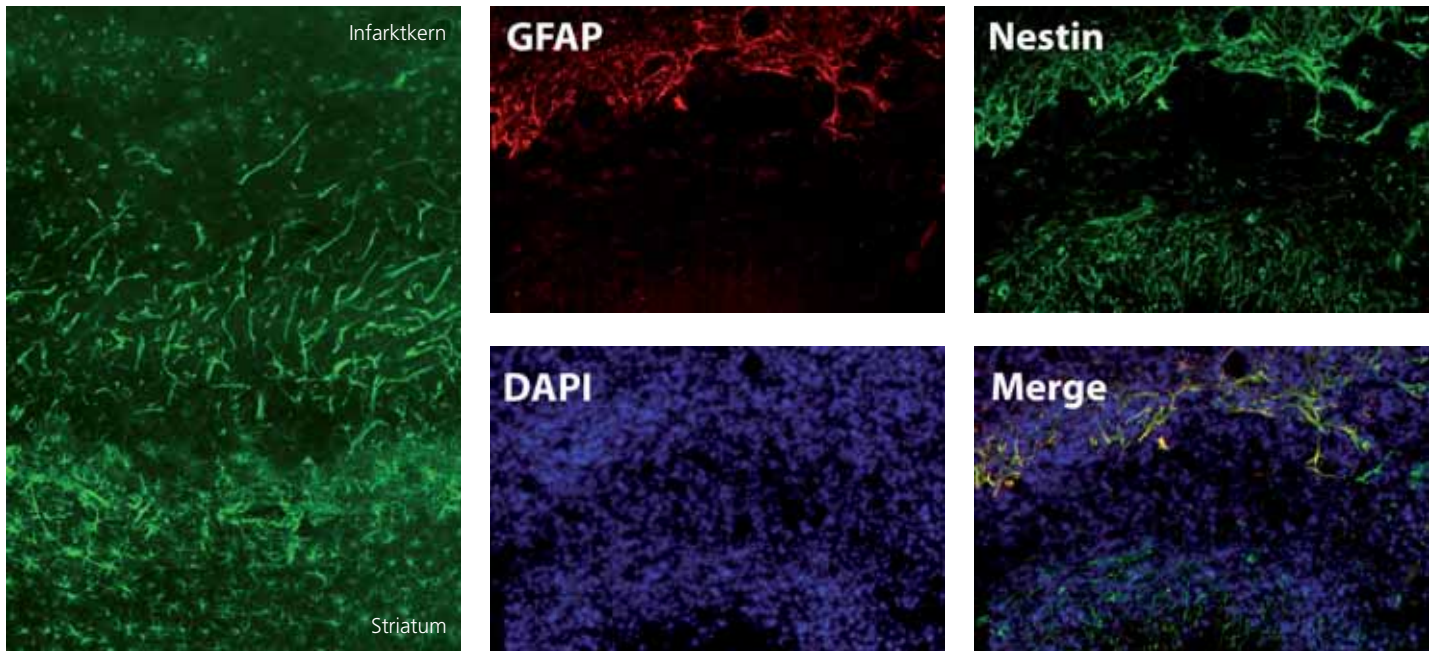
Im Falle eines Effektivitätsnachweises für regenerative Zellen aus autologem Fettgewebe werden alle zentralen Qualitätskriterien nach STAIR kontinuierlich erfüllt, um eine zügige Überleitung des therapeutischen Konzepts in eine klinische Studie zu ermöglichen. Dies ist vor allem in Hinblick auf diverse regulatorische Aspekte von Relevanz. Die Evaluierung der Therapie im Fraunhofer IZI-eigenen Großtiermodell hätte in dieser Form Modellcharakter in der Auftragsforschung zur Therapieentwicklung beim ischämischen Schlaganfall.

Weitere Projekte

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich weiterhin mit der Untersuchung der Altersabhängigkeit eines regenerativen Effekts adulter, stammzellhaltiger Populationen (ADUCCELL). Dabei werden sowohl Einflüsse des Alters der Zellpopulationen und der Versuchstiere (juvenil gegen senil) sowie der Konservierungsdauer vorgenommen. In mehreren Projekten werden darüber hinaus synergistische Therapieentwicklungen (z. B. Stammzell-Stammzell- oder Stammzell-Pharmakon-Kombinationen) untersucht. Dies geschieht mit namhaften Partnern der Stanford University (SIRIUS) sowie im Rahmen eines translationalen BMBF-Projekts (MARS).

Ein weiteres Großforschungsprojekt widmet sich der Untersuchung der genetischen Grundlagen der Legasthenie (PLUTO).

Darüber hinaus hat die Arbeitsgruppe Dienstleistungsprojekte in Form von Schulungen und Unterstützung in aufwendigen Großtierexperimenten realisiert.



Reaktive Astrozytose und Gefäßneubildung im Randbereich eines kortikalen ischämischen Defekts.

Kortikale Grenzzone nach ischämischem Schlaganfall. In rot ist GFAP, ein Marker für reaktive Astrozyten dargestellt, während die grüne Fluoreszenz teilungsaktive Zellen, z. T. mit Stammzellcharakter zeigt. Blau: Zellkerne.



AG Stammzelltechnologie

Ansprechpartnerin

Prof. Dr. Nicole zur Nieden

Telefon: +49 (0) 341/355 36-3305

nicole.zurnieden@izi.fraunhofer.de

Kompetenzen

- *in vitro* Screening Modelle
- Embryotoxizität und Teratogenität
- Substanztestung unter REACH
- Bioreaktortechnologien
- Technologien für embryonale und frühe Stammzellen
- Signaltransduktionswege und Targetgenaktivierung

- Reporter-ES Zelllinien zur Targetgenüberprüfung
- *in vivo* Modelle für Knochenregeneration

Eine Auswahl an Produkten und Leistungsangeboten der Arbeitsgruppe finden Sie auf den Seiten 28-29.

Kurzprofil

Die Anwendung von embryonalen und frühen Stammzellen bietet ein einzigartiges Potenzial für die Ausbildung aller bekannten Gewebe und Organe. Die Arbeitsgruppe konzentriert sich daher auf die Entwicklung von Zellkulturtechniken, die die Expansion von Stammzellen im großen Maßstab sowie die Optimierung der gerichteten Differenzierung zu verschiedenen reifen Zelltypen ermöglichen.

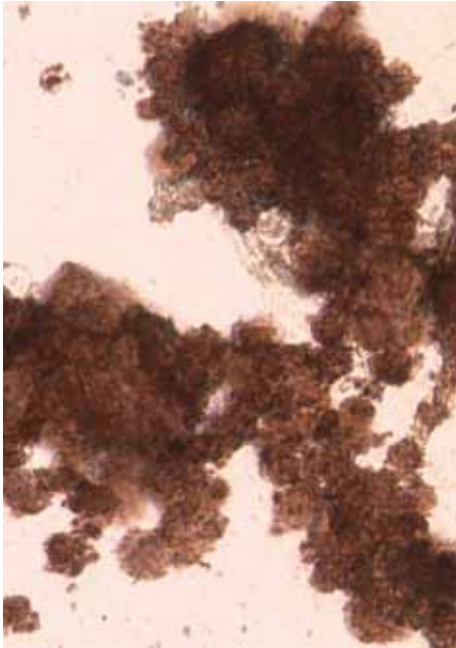
Projekt: Pluripotente Stammzellen in der automatisierten Vorhersage von toxischen Einflüssen auf die Knochenentwicklung

Ausgangssituation

Angeborene Defekte zählen bei Neugeborenen zur häufigsten Todesursache im ersten Lebensjahr. Da kongenitale Anomalien durch Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft hervorgerufen werden können, ist der erste Schritt bei der Pharmaentwicklung embryotoxische Eigenschaften von lead Substanzen aufzudecken, wobei tierexperimentelle, toxikologische Studien nach OECD-Richtlinien die Grundlage bilden. Leider sind vorhandene *in vitro* Assays selten definitiv, da

sie ein niedriges Prädiktionspotenzial aufweisen oder immense Kosten mit sich bringen.

Embryonale Stammzellen (ES-Zellen) stellen auf Grund ihres unlimitierten Potenzials zur Selbsterneuerung und ihrer Pluripotenz eine potenziell unerschöpfliche Quelle von Zellen dar, die für präklinisches screening von Medikamenten eingesetzt werden könnten. Sie finden bereits Anwendung in der Industrie im Embryonalen Stammzelltest (EST), der in einer internationalen



Von Kossa Färbung für mineralisiertes Kalzium. Embryonale Stammzellen werden mit Vitamin D₃, Vitamin C und einer Phosphatquelle zu Knochenzellen differenziert. Ausgereifte Knochenzellen kann man als bräunlich/schwarze Zellen sichtbar machen.



Die Arbeitsgruppe Stammzelltechnologie (v. l. n. r.): Prof. Dr. Nicole zur Nieden, Susanne Trettner, Huawei Ding, Susann Horvat, Beatrice Kuske, Anke Dienelt, Dr. Vuk Savkovic, Alexander Seeliger, Dorota Kaniowska.

Validierungsstudie beurteilt wurde. Eine Unzulänglichkeit des ESTs ist allerdings, dass bisher nur die Kardiogenese als Endpunkt zur Verfügung steht und dass ein metabolisierendes System und Automation fehlen.

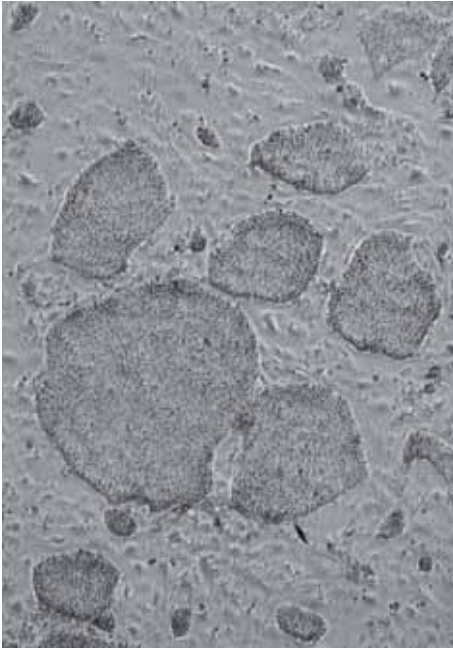
Aufgabe

Ungefähr die Hälfte der derzeitigen Tierversuche wird durchgeführt, um das osteotoxische Potenzial von neuen Wirkstoffen aufzudecken. Das Ziel der Gruppe ist es, der Industrie einen funktionellen, automatisierten *in vitro* Osteotoxizitätstest bereitzustellen, der routinemäßig benutzt werden kann, bevor neue Substanzen in den Markt eingeführt werden oder alte erneut evaluiert werden sollen. Die industrielle Akzeptanz eines *in vitro* Assays ist abhängig von drei Variablen: der Test muss ein hohes prädiktives Potenzial besitzen, kostengünstig sein und sich durch eine kurze Dauer auszeichnen. Die Gruppe entwickelt daher ein automatisiertes Osteotoxizitätsmodell

unter Nutzung von pluripotenten Stammzellen zur Risikoabschätzung von potenziell knochenschädigenden Substanzen. Die Prädiktivität des neuen Modells gegenüber dem etablierten klassischen EST soll dadurch erhöht werden, dass pluripotente embryonale Stammzellen von Primaten und humane Progenitoren eingesetzt werden. Die Einführung eines automatisierten Systems in den *in vitro* Assay soll zur Reduktion von potenziellen Fehlerquellen beitragen, die durch menschliche Handhabung nicht auszuschließen sind und die Verlässlichkeit des Modells beeinträchtigen können.

Ergebnisse

Die Arbeitsgruppe hat mehrjährige Erfahrung auf dem Gebiet der gerichteten Differenzierung von Stammzellen aufzuweisen. Differenzierungsprotokolle zu Osteoblasten aus murinen embryonalen Stammzellen wurden vor einigen Jahren etabliert und konnten nun im ersten Schritt des Projekts auf die Primatenzellen übertragen werden. Obwohl die humanen Progenitoren (MLPCs) grundsätzlich auch mit der Initiierung der Osteogenese auf die Differenzierungsinduktion antworten, ist damit zu rechnen, dass auf Grund ihrer längeren Populationsverdopplungszeiten und ihrer Seneszenz in Kultur Zellen nicht in ausreichender Menge und in adäquater Zeit zur Verfügung stehen, um Bioreaktoren zu inokulieren. Im weiteren Verlauf des Projekts soll nun die Differenzierungseffizienz weiter verbessert werden und geeignete Endpunkte festgelegt werden. Erste toxikologische Daten sind bald zu erwarten.



Embryonale Stammzellen vom Weißbüschelaffen (*Callithrix jacchus*) werden auf einer sogenannten Feederschicht aus Mausfibroblasten unter Zugabe von bFGF im pluripotenten Zustand gehalten.



Bioreaktor zur Expansion von Stammzellen.

Ausblick

Die Verkürzung der Testdauer, die durch die Auswahl neuartiger Endpunkte unweigerlich folgt, erhöht die Attraktivität des Verfahrens für die Industrie. Durch Nutzung von Stammzellen von Primaten und humanen Progenitorzellen steigt die Prädiktivität weiter. Ziel ist der komplette Ersatz der *in vivo* Osteotoxizitätsstudien mit dem automatisierten *in vitro* Assay.

Fachliche Hintergrundinformation:

Definition von Stammzellen

Alle Arten von Stammzellen werden durch zwei Eigenschaften beschrieben: ihre Kapazität zur Selbsterneuerung und ihr Differenzierungspotenzial.

Selbsterneuerung:

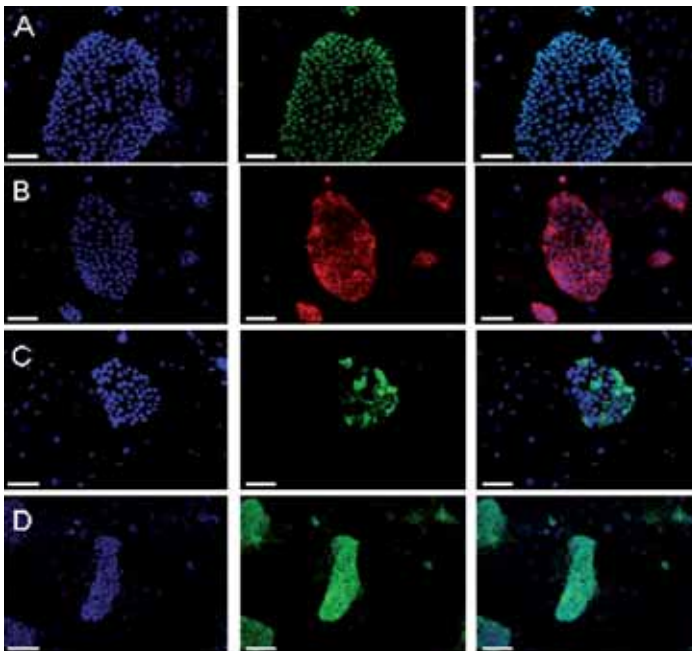
Stammzellen haben das Potenzial, ständig neue Tochterzellen mit gleichbleibenden Eigenschaften hervorzubringen und sich so selbst zu erhalten. Dies geschieht durch asymmetrische Teilung, bei der einerseits Tochterzellen mit Stammzeleigenschaften und andererseits differenzierte Tochterzellen entstehen.

Kapazität zur Differenzierung in spezialisierte Zelltypen:

Stammzellen sind Körperzellen, die noch nicht ausdifferenziert sind. Das heißt, sie liegen noch nicht in einer Form vor, die sie für ihre Verwendung im Organismus spezialisiert.

Arten von Stammzellen

Stammzellen werden vor allem durch ihre Herkunft und ihr Differenzierungspotenzial unterschieden: die ontogenetisch frühesten Stammzellen sind die totipotenten embryonalen Stammzellen, aus denen später die primitiven Keimstammzellen sowie die somatischen Stamm- und Progenitorzellen (oder Vorläuferzellen) hervorgehen, die man in fast jedem Gewebe des adulten Körpers finden kann.



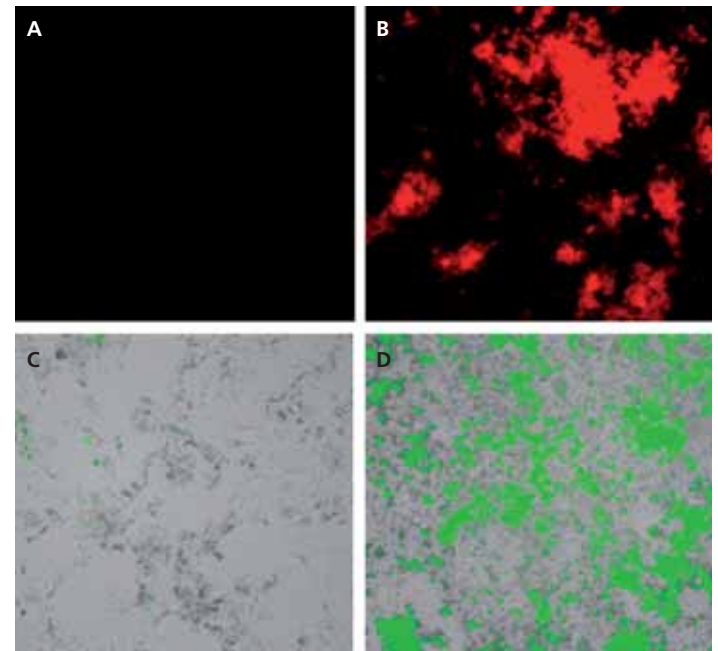
Die Pluripotenz der Callithrix ESCs wird regelmäßig über Antikörperfärbungen überprüft.

Links: Kernfärbung mit DAPI.

Mitte: (A) Oct4; (B) SSEA4; (C) TRA-1-60; (D) CatnB.

Rechts: Überlagerung.

Balken = 100 μm .



Differenzierte Callithrix ESCs. (A) und (C) Kontrollmedium, (B) und (D) Osteoinduktionsmedium. Mineralisierte Knochenzellen können über Färbung mit Alizarin Red S (oben) sichtbar gemacht werden. Neu synthetisierte Matrix lagert Tetrazyklin ein, welches eine Autofluoreszenz besitzt und so die Knochenzellen anzeigt. Auffällig ist, dass fluoreszierende Zellen nur und ausschließlich in Osteoinduktionsmedium zu erkennen sind.



AG Stammzellbiologie

Ansprechpartnerin

Dr. Alexandra Stolzing
Telefon: +49 (0) 341/355 36-3405
alexandra.stolzing@izi.fraunhofer.de

Kompetenzen

- Altersforschung: Evaluierung zellulärer Alterung
- Altersforschung: Manipulation zellulärer Alterung
- Stammzellbiologie
- Reprogrammierung
- Kryokonservation

Eine Auswahl an Produkten und Leistungsangeboten der Arbeitsgruppe finden Sie auf den Seiten 28-29.

Kurzprofil

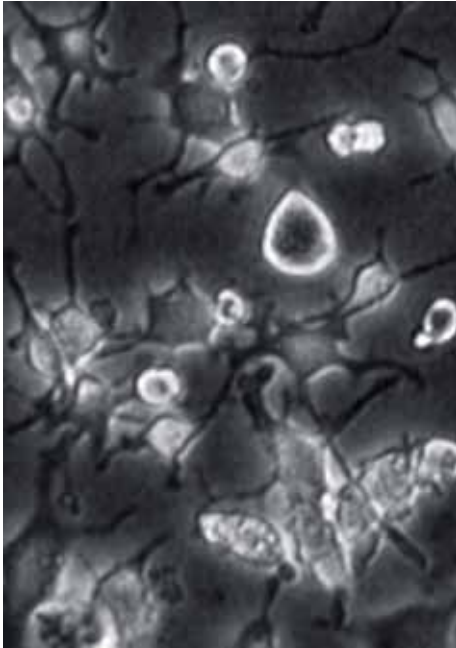
Die Arbeitsgruppe kombiniert Erkenntnisse aus der Stammzell- und Altersforschung zu neuen Strategien für die Geweberegeneration. Untersucht werden verschiedene innovative Ansätze um adulte Stammzellen *in vitro* und/oder *in vivo* zu »verjüngen«, sodass diese Zellen insbesondere in älteren Patienten ihre Rolle als treibende Kraft in regenerativen Prozessen erneut aufnehmen können.

Projekt: Maßgefertigte Organreplikation – Tissue Engineering nach Bedarf

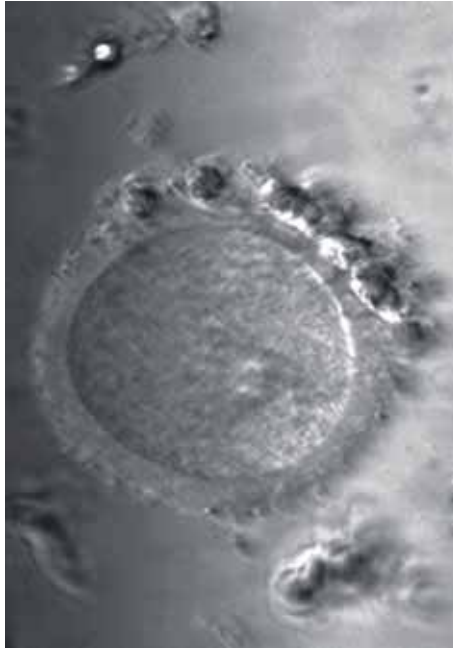
Ausgangssituation

Der Paradigmenwechsel von der symptomatischen Behandlung von Erkrankungen zur Therapie der Ursache bis hin zum Organersatz mittels Tissue Engineering ist ein zukunftssträchtiges Forschungsfeld. Die Züchtung funktionsfähiger Organe wie der Leber ist derzeit noch eine Zukunftsvision, da grundlegende Fragen zur Zelldifferenzierung und der Blutgefäßversorgung dreidimensionaler Gewebestrukturen nach wie vor ungeklärt sind. Im Projekt sollen wesentliche Weiterentwick-

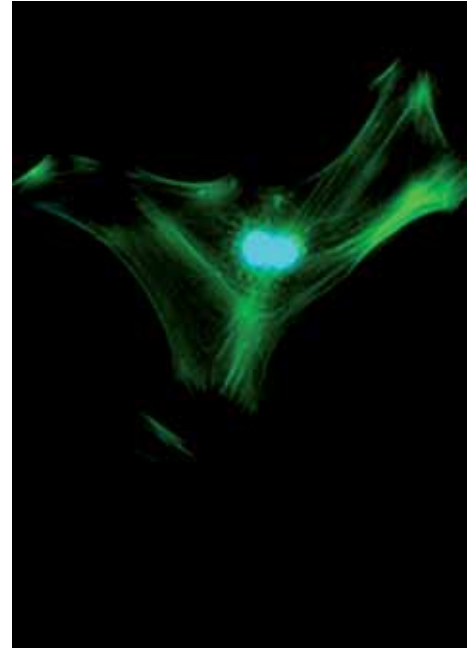
lungen zur Lösung dieser Probleme erarbeitet werden. Hierbei liegt es nahe, auf dem Weg hin zu einem mittels Tissue Engineering hergestellten bioartifiziellen Organersatz das am wenigsten komplexeste Organ, die Haut, zu betrachten. Diese Hautmodelle können dann als Testsysteme eingesetzt werden. Dabei werden sicherheitstoxikologische Prüfungen und schädliche Einflüsse von Substanzen auf die Haut untersucht.



Mikroglia aus Maus-Stammzellen, differenziert.



Maus Oozyten für die partielle Reprogrammierung.



Zellfusion als Studienobjekt der Zellreprogrammierung.

Fachliche Hintergrundinformation: Induzierte Pluripotente Stammzellen (iPS)

Induzierte Pluripotente Stammzellen (iPS) sind aus Körperzellen hergestellt wurden, welche im Labor künstlich verjüngt und in ein ähnliches Stadium wie embryonale Stammzellen versetzt worden. Daraus resultiert ein enormes Potenzial für die medizinische Forschung. Da die Herstellung von iPS ethisch unbedenklich ist, gilt die Technologie besonders in Ländern mit strengen Restriktionen bei der

Forschung mit embryonalen Stammzellen als Hoffnungsträger. Hergestellt werden die iPS bisher mit der Hilfe von Viren, die dazu dienen, diverse Gene in eine Körperzelle, beispielsweise eine Hautzelle, einzuschleusen. Die eingebrachten Gene erzeugen in der Zelle ein Expressionsmuster, welches denen von embryonalen Stammzellen stark ähnelt. Die so erzeugten Stammzellen können dann zum Beispiel zu Kera-

tinozyten differenziert werden. Wir haben in unserem Projekt auf jede Art der Virusverwendung verzichtet. Es besteht ein enormer Forschungsbedarf im Bereich der iPS-Zellen. Das Potenzial dieses spannenden Forschungsthemas wurde unlängst mit dem Titel »größte wissenschaftliche Errungenschaft 2008« gewürdigt, welcher alljährlich durch das renommierte wissenschaftliche Journal »Science« verliehen wird.

Aufgabe

Die erste Aufgabe in diesem Projekt ist die Herstellung einer alternativen Zellquelle für die automatisierte Produktion von Haut. Es sollen induzierte Pluripotente Stammzellen (iPS) hergestellt und getestet werden.

Die zweite Aufgabe befasst sich mit der Kryokonservierung von Zellen für die Hautproduktion. Eine Lagerung von

Zellen ermöglicht es, flexibel auf Anforderungen des Marktes zu reagieren.

Ergebnisse

Die ersten induzierten Pluripotenten Stammzellen sind hergestellt worden und werden zur Zeit analysiert.

Kryopreservierungslösungen für humane Keratinozyten und Fibroblasten wurden entwickelt.

Ausblick

Wir werden versuchen, die Herstellung von iPS-Zellen zu beschleunigen und von diesen Zellen stabile Zelllinien herzustellen.

Kryokonservierungslösungen und alternative Temperaturverläufe werden getestet.



AG Kardioreparatur

Ansprechpartner

Dr. Alexander Deten
Telefon: +49 (0) 341/355 36-3505
alexander.detten@izi.fraunhofer.de

Kompetenzen

- Kleintierchirurgie
- funktionelle und molekulare Analysen
- Kardiophysiologie
- Messung relevanter funktioneller Parameter der Herz-Kreislauf-Funktion (Herzkatheter, Echokardiographie)
- Zellmarkierung, Immunhistochemie
- Analyse von Gen- und Proteinexpression

Eine Auswahl an Produkten und Leistungsangeboten der Arbeitsgruppe finden Sie auf den Seiten 28-29.

Kurzprofil

Ziel der Arbeitsgruppe ist die Entwicklung zellbasierter sowie kardioprotektiver Therapiestrategien für ischämische Herzerkrankungen. Die Wirksamkeit hinsichtlich relevanter funktioneller Parameter und die zugrundeliegenden molekularbiologischen Mechanismen werden in *in vivo* Kleintiermodellen von Herzinfarkt, Ischämie/Reperfusion und ischämischer Präkonditionierung untersucht.

Projekt: Zellbasierte Therapie- strategien zur Behandlung ischämischer Herzerkrankungen

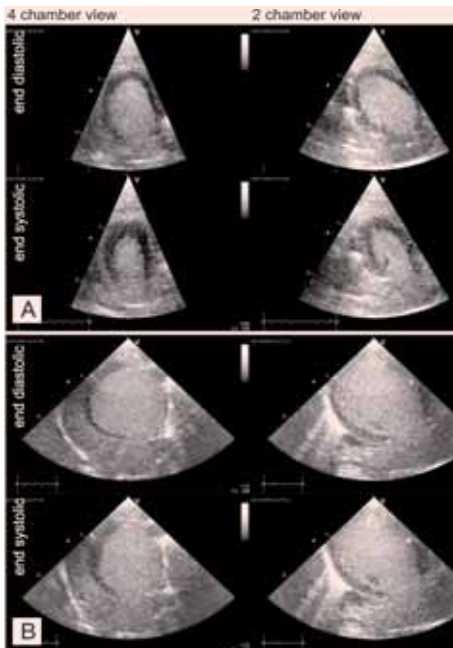
Ausgangssituation

Herz-Kreislauf-Erkrankungen und insbesondere der Koronararterienverschluss und der daraus resultierende Herzinfarkt zählen weltweit zu den führenden Todesursachen. Neben einer hohen Mortalität nach dem akuten Ereignis führt der irreversible Untergang von Herzmuskelzellen sowie der sich anschließende Umbau des Herzmuskels zu einer chronischen Pumpschwäche mit fortschreitender Herzinsuffizienz. Obwohl durch Fortschritte in Früherkennung und -therapie in den letzten

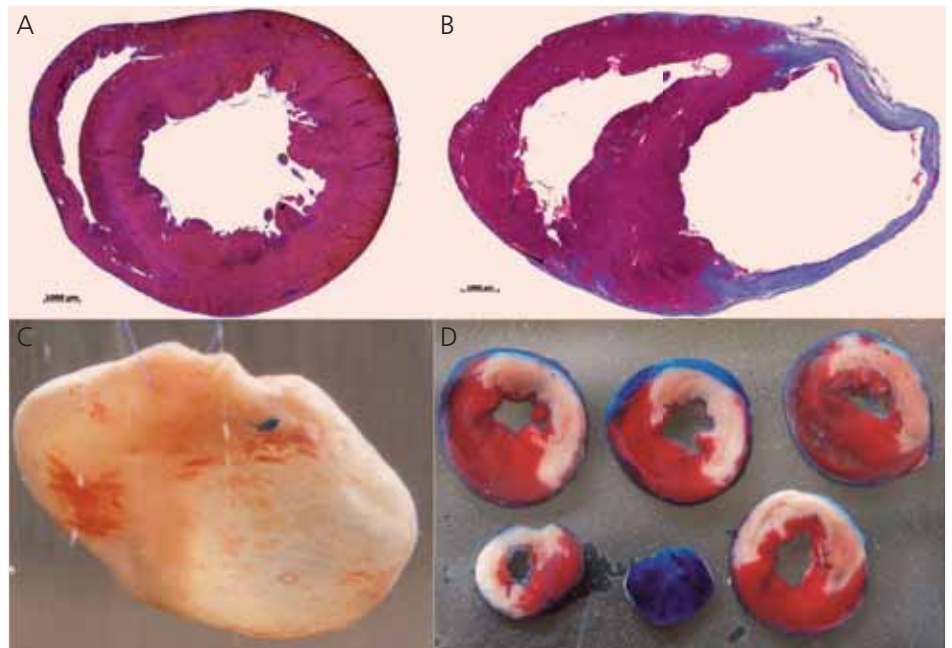
Jahren die akute Sterblichkeit nach Koronararterienverschluss gesenkt werden konnte, bestehen weiterhin nur limitierte Möglichkeiten, die progrediente Einschränkung der kardialen Pumpfunktion effektiv zu behandeln.

Aufgabe

Ein Ziel der Arbeitsgruppe ist die Entwicklung zellbasierter Therapiestrategien für ischämische Herzerkrankungen im Kleintiermodell von Myokardinfarkt und Ischämie/Reperfusion. Dabei sollen insbesondere zugrundeliegende



Echokardiographische Funktionsanalyse mit Kontrastmittelapplikation im apikalen 4-Kammer- (links) und 2-Kammer-Blick (rechts) 12 Wochen nach Scheinoperation (oben) oder Myokardinfarkt (unten) in Ratten.



Histologische Untersuchung von Rattenherzen (Masson Trichrome; blau = kollagene Infarkttnarbe) 8 Wochen nach Scheinoperation (A) oder Myokardinfarkt (B) durch permanenten Koronararterienverschluss. Ansicht eines Mäuseherzens 4 Wochen nach Koronararterienligatur (C). Darstellung des geschädigten Myokards im Rattenherz durch TTC-Färbung (weiß = Ischämiegebiet, rot = vitales Myokard) nach 60-minütiger Ischämie und anschließender Reperfusion für 24 h (D).

Wirkmechanismen untersucht und das Behandlungsprotokoll hinsichtlich einer Verbesserung der kardialen Pumpfunktion optimiert werden.

Ergebnisse

Ein experimentelles System für die Applikation von Zellen, Zellprodukten und kardioprotektiven Agenzien zur Untersuchung ihrer Wirksamkeit hinsichtlich relevanter funktioneller, zellulärer und molekularer Parameter bei ischämischen Herzerkrankungen im Kleintier wurde entwickelt.

Die bisherigen zelltherapeutischen Befunde deuten darauf hin, dass deren Wirkung nach Myokardischämie auf überwiegend parakrinen Mechanismen und Wechselwirkungen beruht. Dabei ist weiterhin zu vermuten, dass zellspezifische Faktoren sowie Art und Zeitpunkt der Zellapplikation wesentlichen Einfluss auf die Wirksamkeit der Therapie haben. Eine ausgedehnte

Differenzierung der lokal oder systemisch applizierten Zellen konnte nicht nachgewiesen werden. In weiteren Studien wird über eine kontinuierliche Verbesserung des Behandlungsprotokolls eine gezielte Steuerung des kardialen Umbaus nach ischämischer Schädigung angestrebt.

Ausblick

Die verwendeten *in vivo* Modelle ischämischer Herzerkrankungen bilden die Grundlage zur Untersuchung von Mechanismen und Wirksamkeit vielfältiger zellbasierter sowie kardioprotektiver Therapiestrategien. Darüber hinaus sind sie geeignet zur Analyse neuartiger drug delivery Technologien sowie zur Erprobung von diagnostisch-therapeutischen Markersubstanzen.

Weitere Projekte

Weiterhin werden kardioprotektive Mechanismen der ischämischen Präkonditionierung analysiert sowie Strategien zur effektiven Applikation kardioprotektiver Wirkstoffe überprüft. Ziel ist ein verbesserter Schutz der Kardiomyozyten gegenüber ischämischen oder stressbedingten Schädigungen.

Außerdem erfolgt in anderen Studien die *in vitro* Differenzierung muriner embryonaler Stammzellen in Kardiomyozyten für eine nachfolgende *in vivo* Applikation. Zusammen mit isolierten adulten Kardiomyozyten sollen diese Zellen weiterhin zur Untersuchung der Wirksamkeit kardioprotektiver Wirkstoffe oder der Toxizität anderer Substanzen verwendet werden.



AG Tumorstammzellen

Ansprechpartner

Dr. Peter Ruschpler

Telefon: +49 (0) 341/355 36-2605

peter.ruschpler@izi.fraunhofer.de

Kompetenzen

- immunologische Separation (MACS-Bead, Zellsorting) und Charakterisierung (FACS-Analytik) von Primärzellen und Zelllinien
- Durchflusszytometrie: FACS-Analytik
- Testplattform zur Sensibilitäts-
testung von Tumorstammzellen
- gemischte Lymphozytenkulturen: MLTC (Tumorstammzelle vs. CD8+ T-Zelle)
- Entwicklung und Produktion von Donorlymphozytenkonzentraten

- EliSpot-Assay: funktionelle Darstellung von spezifischer Immunreaktivität
- ³H-Thymidin-Proliferations-Assay
- ⁵¹Cr-Release-Assay: Zytotoxizitätstestungen
- Chemotherapie im Tiermodell
- SCID-Maus Modell

Eine Auswahl an Produkten und Leistungsangeboten der Arbeitsgruppe finden Sie auf den Seiten 28-29.

Kurzprofil

Ziel der Arbeitsgruppe ist die Entwicklung von zell- und wirkstoffbasierten Therapiestrategien zur Behandlung neoplastischer Erkrankungen, auf der Grundlage der Elimination oder Modifikation von Tumorstammzellen (TSZ) des entsprechenden Malignoms. Mit dem TSZ-Konzept sollen TSZ von weiteren Tumorentitäten beschrieben und therapeutische Innovationen im Bereich der internistischen Onkologie ermöglicht werden.

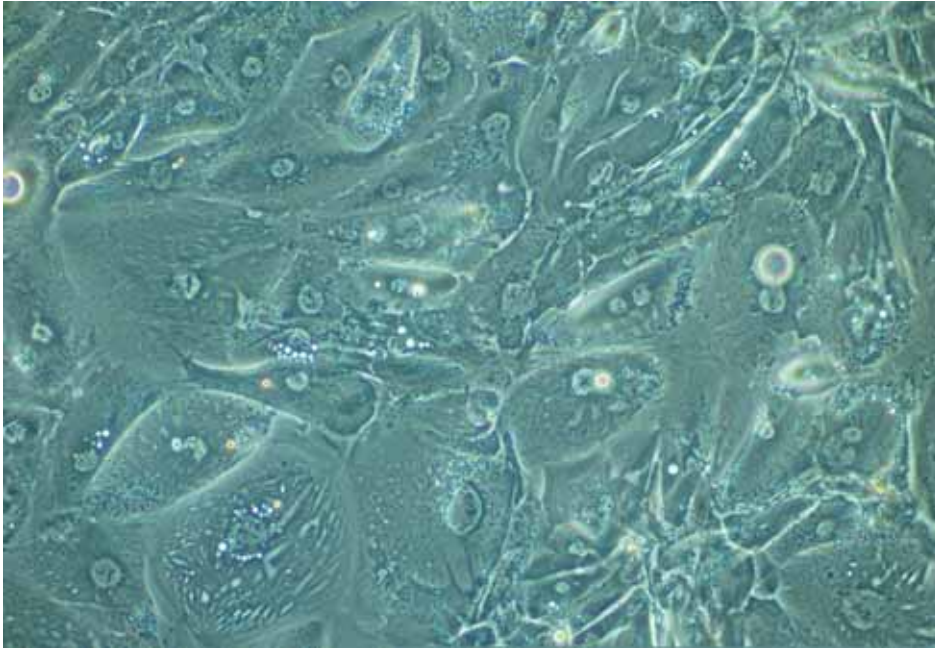
Projekt: Neuer Ansatz zur Krebstherapie durch Fokussierung von Tumorstammzellen

Ausgangssituation

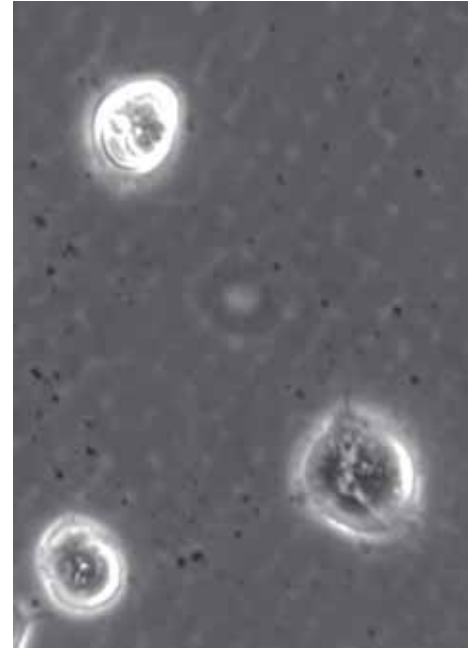
Bis heute stellt die adjuvante Chemotherapie – neben der Chirurgie – den Mittelpunkt der Behandlungsstrategien bei zahlreichen neoplastischen Malignomen dar. Dennoch bleiben fortgeschrittene Stadien verschiedener solider Tumore – unter Behandlung mit konventionellen Zytostatika und Bestrahlung – sehr oft therapieresistent. Daher wurden in jüngster Zeit neue Methoden entwickelt, die auf die molekularen

Mechanismen einer malignen Konversion sowie auf die Tumorprogression abzielen.

Innerhalb eines Tumors existieren wenige Tumorzellen, die Tumorstammzellen, die sich asymmetrisch teilen und durch ihre Selbsterneuerung den Tumor immer wieder erneuern. Diese These wird durch die Tatsache bekräftigt, dass sich eine maligne Neoplasie durch die Akkumulation multipler Mutationen in einer



Neoplastische Tumorzelllinie des Nierenzellkarzinoms mit typischer Pflastersteinarchitektur (RCC; Passage 40).



Nichtadhärente Tumorstammzellen (TSZ) des Mamakarzinoms.

Einzelzelle ergibt, teilweise über eine Periode von einigen Jahren. Da Stammzellen die einzigen langlebigen Zellen in vielen Geweben darstellen, sind sie die natürlichen Kandidaten, in denen sich frühe transformierende Mutationen akkumulieren können.

Aufgabe

Der Arbeitsgruppe kam es in diesem Projekt darauf an, zytotoxisch- und schlussendlich zytostatische Eigenschaften verschiedener Radiochemikalien – in niedermolekularer Verbindungen – mit spezifischem Zellfindungsmodus für die TSZ des Mamma-, Ovarial- und Nierenzellkarzinoms zu diskriminieren. Aufgrund der Selbsterneuerungseigenschaften und der spezifischen Akkumulation von Mutationen innerhalb einer TSZ-Entität bildet diese die Grundlage für *in vitro* Untersuchungen zu einer innovativen Pharmakaentwicklung. Die sich anschließenden tierexperimentellen Studien mit der Analyse von Aufnahme und Retention der getesteten Substanz bildet den

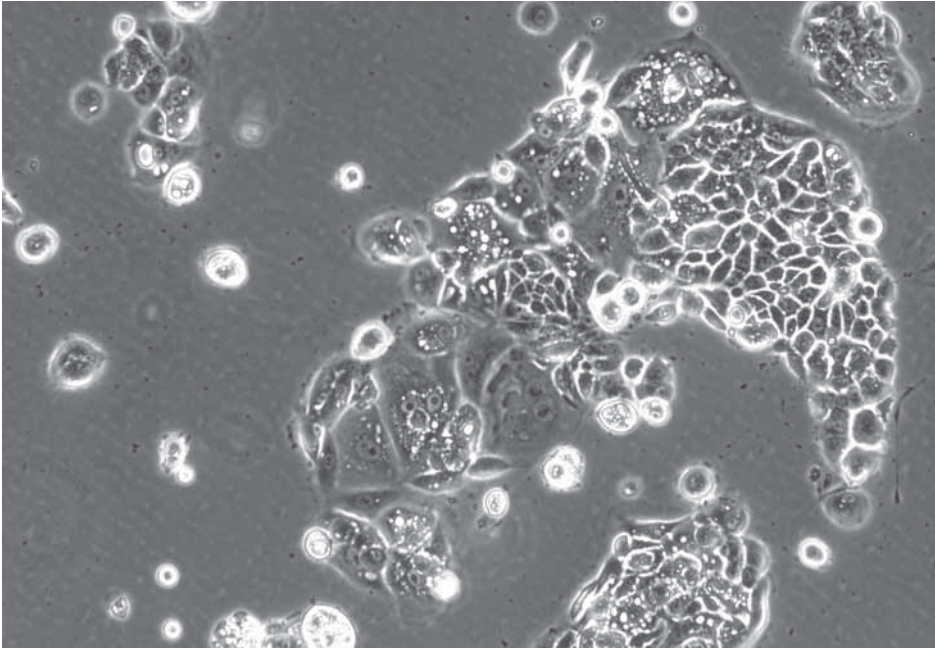
zweiten Schritt, welcher mit einer initialen Tumorgenese in der Maus unter Zuhilfenahme der entsprechenden Tumorstammzellen eingeleitet wird.

Die Zielstellung der mit dem Projekt verbundenen Untersuchungen besteht in der Entwicklung eines standardisierten Testverfahrens (Testplattform), welches das zytostatische Potenzial neuer Therapeutika gegenüber spezifischen TSZ-Populationen darstellt. Dabei ist davon auszugehen, dass ein solches Verfahren eine hohe Spezifität aufzuweisen hat, ökonomisch vernünftig ist und in seiner Durchführung innerhalb eines angemessenen Zeitfensters kalkuliert werden kann. In diesem Zusammenhang wird ein Testverfahren zur Identifikation neuer zytostatischer Wirkstoffe entwickelt, deren Zellfindungspotenzial zu einer hochselektiven Zytotoxizität gegenüber den TSZ der entsprechenden Tumorentitäten beiträgt.

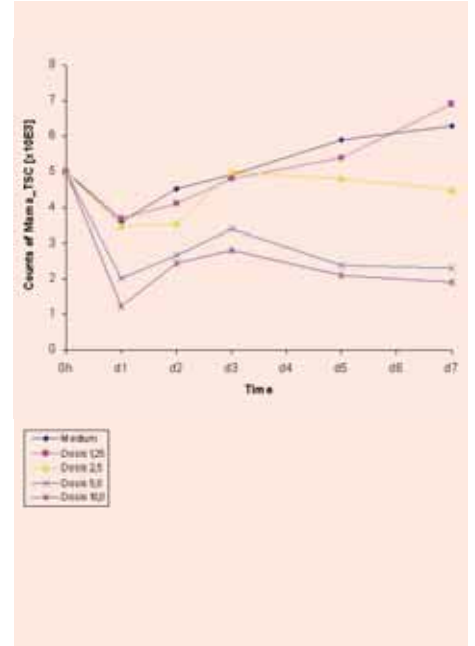
Ergebnisse

Seit bestehen der Arbeitsgruppe am 1. Juni 2008, konnten in den letzten 6 Monaten folgende Ergebnisse generiert werden:

- 1) Aufarbeitung von 14 Explantaten des Mamakarzinoms – als PE nach OP – zu Primärkulturen und die daraus resultierende Etablierung von 3 immortalen Mamakarzinomzelllinien.
- 2) Isolierung und Kultivierung von TSZ des Mamakarzinoms aus den Einzellsuspensionen der Primärkulturen
- 3) Testung der zytotoxischen Wirkung der Substanz ACD-101 auf Tumorstammzellen des Mamakarzinoms
- 4) Flowzytometrische Charakterisierung von Tumorstammzellen des Nierenzellkarzinoms
- 5) Expansion TSZ-spezifischer CD8+-CTL zur weiteren Herstellung von therapeutischen Donorlymphozytenkonzentraten
- 6) Sensibilitätsuntersuchungen von TSZ des Mamma-, Ovarial- und Nierenzellkarzinom gegenüber dem Wirkstoffkandidaten RP-101



Sphäroidbildung von TSZ des Mamakarzinoms.



Dosisabhängige Reduktion von Mama-TSZ mit einem radioaktiven Wirkstoffkandidaten.

- 7) Herstellung und Beschreibung eines konditionierten Mediums der Nierenkarzinomzelllinie RU_RCC_001
- 8) Flowzytometrische Charakterisierung mesenchymaler Stammzellen nach Manipulation mit dem konditionierten Medium RU_RCC_001.

Ausblick

In der Zukunft geht es uns um die Identifikation, Isolierung, Charakterisierung und die Expansion undifferenzierter Tumorstammzellen verschiedener Tumorentitäten.

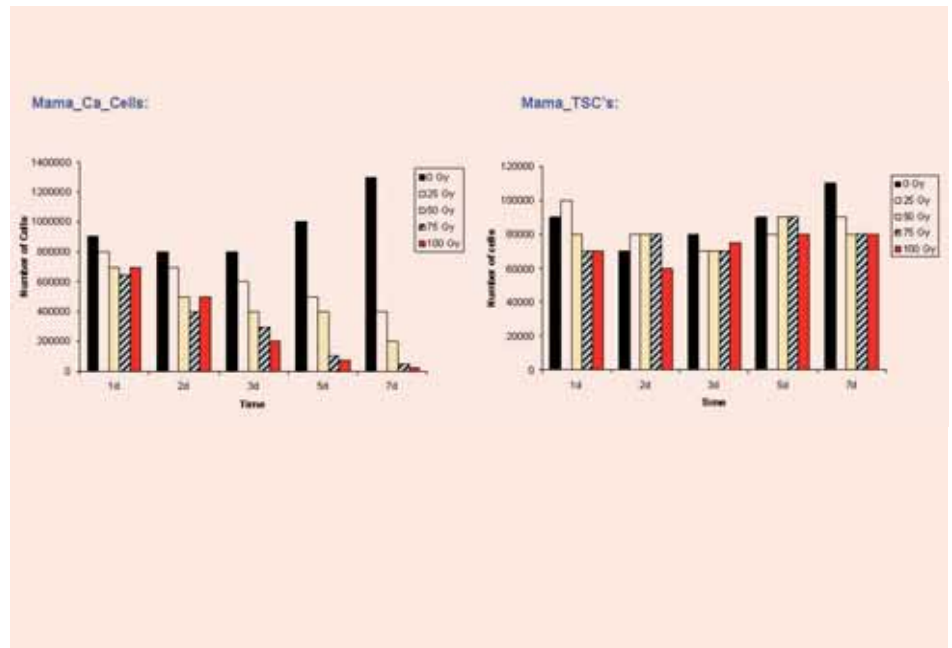
Ein erster Fokus liegt auf der Entwicklung einer Testplattform als wissenschaftlich-kommerzialisierte Dienstleistung, wobei wir TSZ-Linien – innerhalb optimierter Testsysteme – gewerblichen Partnern zur Entwicklung innovativer Wirkstoffkandidaten verfügbar machen wollen.

Im Mittelpunkt der wissenschaftlichen Arbeiten steht die prospektiv spezifisch-medikamentöse sowie zellbasierte (CD8+-CTL) Intervention gegen die jeweilig tumorspezifischen Tumorstammzellen. Es werden in diesem Zusammenhang Zellkulturtechniken

entwickelt, die tumorstammzellassoziierte Antigene, welche die Tumorstammzellen dieser Tumore tragen, offenlegen. Dies geschieht über die Ko-Kultivierung der Tumorstammzellen einer Tumorentität mit gewebsspezifisch exakt übereinstimmenden (HLA ge-matched) Spenderlymphozyten (mixed lymphocyte tissue culture; MLTC). Daraus werden nach einer »immunologischen Prägungsphase« die CD8+ zytotoxischen T-Zellen gewonnen. Im Ergebnis erhalten wir eine tumorstammzellspezifisch-zytotoxische CD8+-T-Zelllinie, die zum Screening von tumorstammzellassoziierten Antigenen und zur Tumorintervention – zunächst im Tiermodell – eingesetzt wird.



Etablierung tumorstammzellspezifischer CTL gegen das Mama-CA (IFN- γ -ELISPOT-Assay).



Reduktion der TSC des Mamakarzinoms mit einem radioaktiven Wirkstoffkandidaten.

Fachliche Hintergrundinformation

Vor dem Hintergrund einer brusterhaltenden Therapie stellt der Einsatz von additiver und ablativer Hormontherapie (hochdosierte Gestagene, Antiöstrogene, GnRH-Agonisten, Aromatasehemmer) sowie adjuvanter Chemotherapie heute – neben der Chirurgie – den Mittelpunkt der Behandlungsstrategien beim Mamakarzinom dar. Dennoch bleibt das fortgeschrittene Stadium des Mamakarzinoms bei Behandlung mit konventionellen Zytostatika und Bestrahlung sehr oft therapieresistent. Dabei bedeutet die Erkenntnis des inneren Zusammenhanges – von Progression, Remission und Rezidivierung – einer Tumorerkrankung, deren Behandlung und ihrer Korrelation mit der Existenz von spezifischen TSZ ein Meilenstein für die Therapie. Innerhalb eines Tumors existieren wenige Tumorzellen (TSZ), die die Fähigkeit zur Selbsterneuerung haben und somit die phänotypische diverse Tumorzellpopulation sowie die Tumorgenese selbst immer wieder triggern.

Eine TSZ-Population kann durch drei Beobachtungen definiert werden:

- 1) Nur eine Minorität von Tumorzellen sind »tumorgen« = TSZ (ca. 1 - 10 Prozent).
- 2) TSZ tragen ganz spezifisch bestimmte Oberflächenmarker und können so aus Gesamttumoren durch Immunoselektion isoliert werden.
- 3) Tumore wachsen ausgehend von TSZ und stellen die volle phänotypische Heterogenität des parentalen Tumors wieder her, da die sie konventionellen Therapien (zytostatisch/radiologisch) ausweichen können.



AG Vaskuläre Biologie

Ansprechpartner

Dr. Andreas Schubert
Telefon: +49 (0) 341/355 36-5105
andreas.schubert@izi.fraunhofer.de

Kompetenzen

- Mikrobiologie von aeroben und anaeroben Bakterien
- Kultivierung von kariogenen Bakterien in Biofilmen
- Strömungstechnik (Rheologie) und strömungstechnischer Prüfstand
- Technologien zur Bestimmung genetischer Expressionsprofile

Eine Auswahl an Produkten und Leistungsangeboten der Arbeitsgruppe finden Sie auf den Seiten 28-29.

Kurzprofil

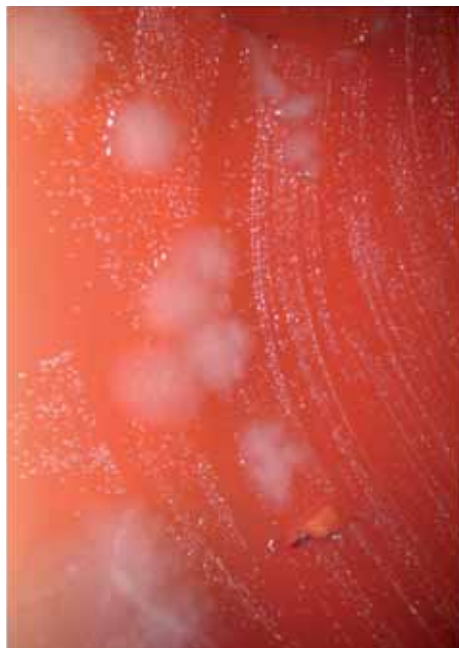
Das Ziel der Arbeitsgruppe liegt in der Entwicklung einer präventiven und zumindest teilweise kurativen Gentherapie für die Atherosklerose. Anhand von Gefäßmodellen werden Gene und Promotoren identifiziert, die durch biomechanische Kräfte wie Strömung und Dehnung aktivierbar sind. Da Herz-Kreislauferkrankungen oft durch Zahnerkrankungen (Karies, Parodontitis) induziert werden, liegt ein weiterer Schwerpunkt in der Etablierung einer Therapie gegen orale Streptokokken.

Projekt: Antimikrobielle Peptide zur Bekämpfung peridentaler Erkrankungen

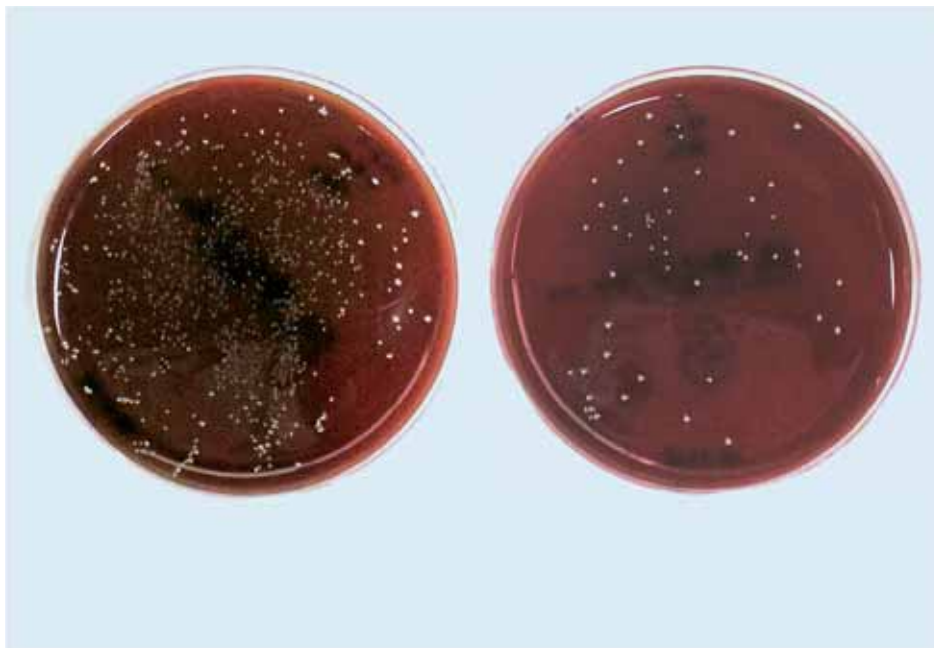
Ausgangssituation

Die Zahnkaries ist die meistverbreitete Infektionskrankheit in den westlichen Industriestaaten. Nach einer Schätzung der WHO von 2004 sind weltweit 80 Prozent der Menschen und je nach Land zwischen 60-90 Prozent der Schulkinder von Karies betroffen. Allein in Deutschland leiden über 95 Prozent der Bevölkerung an Karies. Lediglich 0,8 Prozent der deutschen Bevölkerung haben ein primär gesundes Gebiss. In

Deutschland erleiden schätzungsweise 5-15 Prozent (in niedrigen sozio-ökonomischen Schichten bis zu 35 Prozent) der Kinder im Alter zwischen 12-60 Monaten eine Schädigung des Milchzahngebisses durch das Nursing-Bottle-Syndrom (Saugflaschen-Karies). Durch die Karietherapie wurden in Deutschland allein für die Krankenkassen im Jahre 1997 Kosten von 24 Mrd. DM verursacht. Dabei ist die individuelle Zuzahlung der Patienten noch



AMP-produzierende Kolonien lösen die *Streptococcus-mutans*-Kolonien auf.



Kontrollzellen nach 12h Inkubation ohne Zusatz antimikrobieller Peptide (links) und *Streptococcus-mutans*-Kolonien nach Inkubation mit dem Medienüberstand AMP-produzierende Bakterien nach 12h Inkubation.

nicht berücksichtigt. Die Behandlung von Karies ist damit die weitaus kostenintensivste Infektionserkrankung. Auch angesichts der prekären finanziellen Situation der gesetzlichen Krankenkassen wäre die Etablierung einer kostengünstigen Therapie kariöser Erkrankungen von enormer Bedeutung. Interessant in diesem Zusammenhang ist auch, dass die Keimflora der Mundhöhle häufig zu einer Progression weiterer, ebenfalls sehr kostenintensiver Erkrankungen (Arteriosklerose, Verkalkung von Herzklappen etc.) involviert ist.

Aufgabe

In der AG Vaskuläre Biologie wurden in Zusammenarbeit mit der Klinik für Konservierende Zahnheilkunde für alle bisher bekannten oralen Keime, die in die Entstehung von Karies und Parodontose involviert sind Testsysteme und -verfahren für die *in vitro* Testung von pharmakologischen Substanzen entwickelt. Die Zielstellung des Projektes besteht darin, diese Erkenntnisse in noch zu etablierenden Rattenmodellen auch unter *in vivo* Bedingungen zu überprüfen. Gegenwärtig

werden zunächst *in vitro* drei unabhängige Wege zu gezielter Bekämpfung kariogener Bakterien schwerpunktmäßig bearbeitet. Darüber hinaus werden die Wechselwirkungen von besonders aggressiven Formen der Spezies *Streptococcus mutans* und *Streptococcus sobrinus* mit dem Zahnschmelz untersucht. Weiterhin scheint die Analyse der Wechselwirkungen dieser pathogenen Keime mit weiteren, auch apathogenen Keimen der Mundflora sinnvoll für das Verständnis über die Entstehung und Progression von Karies und Parodontose. Ausgangspunkt für die Untersuchung kariogener Mikroorganismen ist die Etablierung einer Methode zur massenspektrometrischen Analyse von oralen Biofilmen. Dazu wurden zunächst die Einzelspektren an isolierten Einzelkolonien, deren Identität parallel durch die Sequenzierung ihrer 16S rRNA exakt ermittelt wurde, in einer Datenbank erfasst. Anhand dieser Datenbank soll bestimmt werden, ob besonders aggressive Verlaufsformen dentaler Erkrankungen wie Karies und Parodontose mit bestimmten Proteinmustern oraler Keime korrelieren.

Ergebnisse

Es wurden mehrere verschiedene antimikrobielle Peptide isoliert, die an oralen Streptokokken getestet wurden. Darüber hinaus wurden zwei unabhängige Sequenzbibliotheken erstellt, die die Sequenzen von mehreren Milliarden verschiedenen potenziellen antimikrobiellen Peptiden enthalten. Um sicherzustellen, dass die letale Wirkung der antimikrobiellen Peptide nicht schon den Expressionsstamm abtötet, wurden sowohl ein prokaryotisches als auch ein eukaryotisches Expressionssystem etabliert.

Ausblick

Die Untersuchungen werden planmäßig in den nächsten Jahren weitergeführt. Zur Zeit werden zusätzlich zu den o. g. Experimenten Klonierungsarbeiten begonnen, mit dem Ziel, antimikrobielle Peptide zu identifizieren, die kariogene und parodontopathogene Mikroorganismen gezielt abtöten können. Dies wäre ein erster Meilenstein in der wirksamen Bekämpfung von Karies und Parodontose.



AG RNomics

Ansprechpartner

Dr. Antje Kretzschmar
Telefon: +49 (0) 341/355 36-5206
antje.kretzschmar@izi.fraunhofer.de

Dr. Jörg Hackermüller
Telefon: +49 (0) 341/355 36-5205
joerg.hackermueller@izi.fraunhofer.de

Kompetenzen

- microRNA und ncRNA Transkriptomik
- Molekular- und Zellbiologie von ncRNAs
- Bioinformatik
- Microarray-Technologien
- Chromatin-Immunpräzipitation-on-Chip

Eine Auswahl an Produkten und Leistungsangeboten der Arbeitsgruppe finden Sie auf den Seiten 28-29.

Kurzprofil

Die RNomics-Gruppe identifiziert und charakterisiert krankheitsassoziierte nicht-Protein-kodierende RNAs (ncRNAs) zur Entwicklung neuer diagnostischer Marker und therapeutischer Targets. Die Gruppe entwickelt die dafür benötigten Methoden und Strategien, wobei hier besonderes Augenmerk auf deren allgemeine, krankheits- und systemunabhängige Anwendbarkeit gelegt wird.

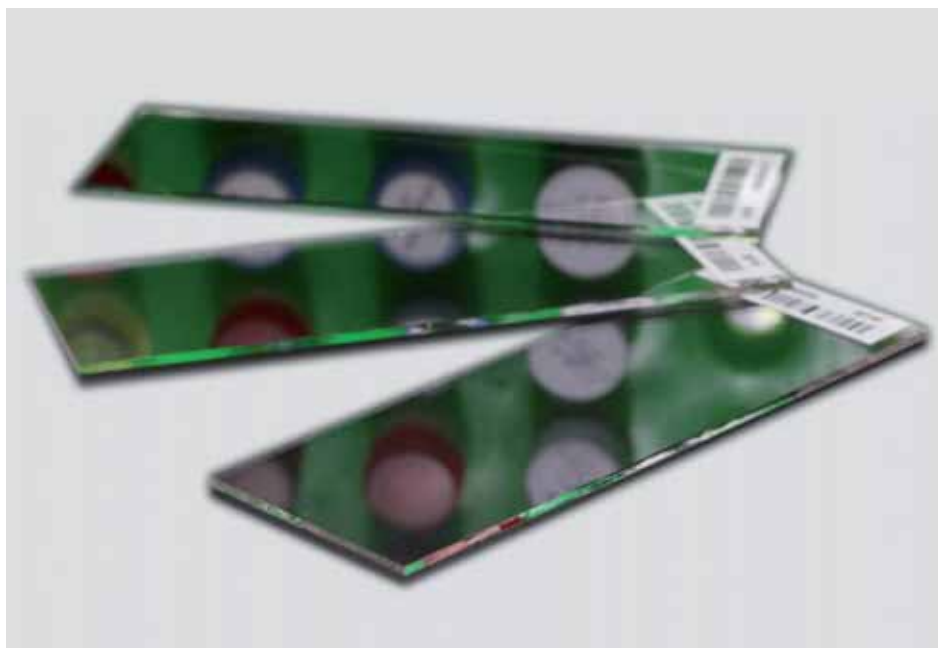
Projekt: Nicht-protein kodierende RNA – eine neue Klasse von Biomarkern und potentiellen therapeutischen Targets

Ausgangssituation

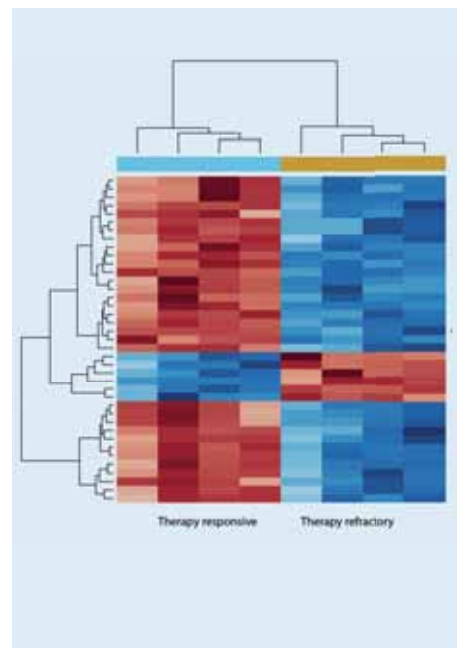
Onkologische und chronisch entzündliche Erkrankungen führen in einer alternden Bevölkerung zu zunehmenden Belastungen des Gesundheitshaushalts. Die Früherkennung von Erkrankungen und die Personalisierung ihrer Therapie als Lösungsstrategien versprechen sowohl Kostenreduktion als auch erhebliches Marktpotenzial. Biomarker als Indikatoren spielen für beide Strategien eine tragende Rolle, wobei die zentrale Herausforderung in ihrer Identifizierung und Validierung liegt. Ebenso relevant

ist in beiden Krankheitsgruppen die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien. So ist beispielsweise für fortgeschrittene Stadien des Prostatakarzinoms, das stark altersabhängige Inzidenz zeigt, derzeit keine heilende Therapie vorhanden.

Unser innovativer Lösungsansatz zur Identifizierung neuer Biomarker, wie auch therapeutischer Targets, besteht darin, den vermeintlich informationslosen Großteil (98 Prozent) des menschlichen Genoms in systematische Studien



Der nONCOchip™ – effiziente und effektive Entwicklung von ncRNA Biomarkern für die Onkologie.



nONCOchip™ ncRNAs sind in der Lage unterschiedliche Tumorstadien zu unterscheiden.

miteinzuschließen. Bisherige Prozesse zur Entwicklung von Biomarkern und therapeutischen Targets fokussieren fast ausschließlich auf Proteine und proteinkodierende RNA, sowie für Biomarker auf genetische Variation in den zugehörigen Genombereichen (ca. 2 Prozent). Dadurch wird eine wesentliche Informationsquelle ignoriert, denn nicht-proteinkodierende Regionen im Genom werden aktiv in RNA übersetzt. Diese ncRNAs stellen exzellente Biomarker-Kandidaten dar; ihre Bildung ist wesentlich spezifischer reguliert als die von mRNAs, es existiert eine Unzahl verschiedener ncRNAs und sie sind kaum patentrechtlich abgedeckt. Für mehrere ncRNAs konnte eine kausale Rolle in der Krankheitsentstehung nachgewiesen werden, sodass diese auch neue therapeutische Angriffsmöglichkeiten erlauben.

Aufgabe

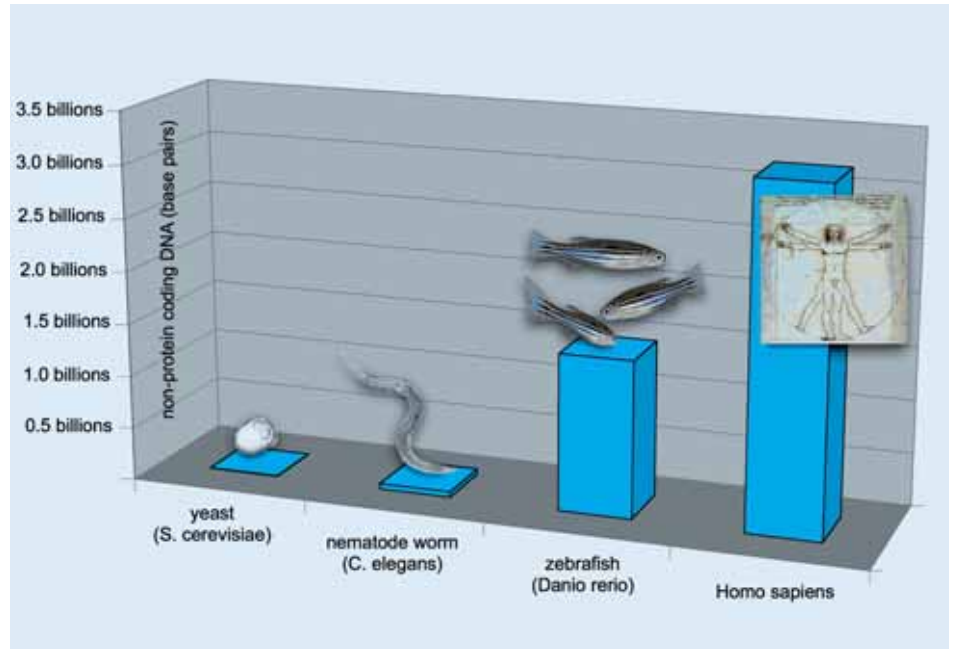
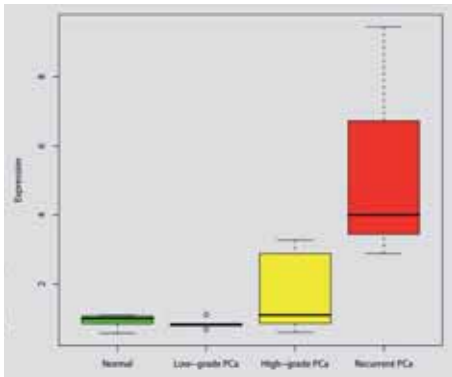
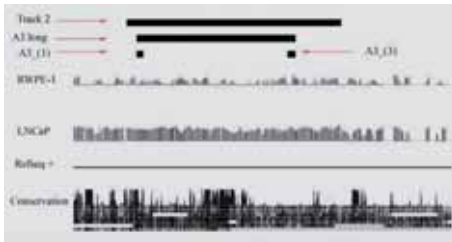
Der Großteil des menschlichen Genoms wird in RNA übersetzt, jedoch wurde der überwiegende Teil der ncRNAs bisher nicht charakterisiert. Im ENCODE Projekt (ENCODE Project Consortium, Nature 2007) und Folgeprojekten konnte mit Beteiligung unserer Gruppe gezeigt werden, dass Tiling Arrays und Ultra-Hochdurchsatz-Sequenzierung gut zur Identifizierung neuer Transkripte geeignet sind. Für größere Studien, wie sie beispielsweise für die Biomarker-Entwicklung notwendig sind, sind diese Verfahren jedoch zu material- und kostenintensiv. Um ncRNAs für biomedizinische Anwendungen nutzbar zu machen, werden daher effiziente und effektive Verfahren für deren Quantifizierung benötigt.

Als Modellsystem für die Etablierung von ncRNAs als therapeutische Targets wurde mit dem Prostatakarzinom eine Erkrankung mit hoher Inzidenz gewählt, für deren hormonunabhängige, metastasenbildende Formen derzeit keine heilenden Therapien existieren.

Dabei wurde zunächst auf eine kleine Subgruppe der ncRNAs fokussiert, deren Wirkmechanismus bereits gut verstanden ist, die sogenannten mikroRNAs (miRNAs). Ziel war die Identifizierung von miRNAs, die zwischen Tumor und gesundem Gewebe unterschiedlich stark gebildet werden und Einfluss auf Wachstum oder programmierten Zelltod der Tumorzellen haben.

Ergebnisse

Mit dem nONCOchip™ konnte ein Werkzeug entwickelt werden, das die effiziente und effektive Identifizierung von ncRNA Biomarkern für onkologische Erkrankungen erlaubt. Der nONCOchip basiert auf der Strategie, zunächst krankheitsrelevante Signalwege in Tumorzelllinien zu manipulieren. Mit Hilfe genomweiter Verfahren, wie beispielsweise Tiling Arrays, werden ncRNAs identifiziert, deren Spiegel in der Zelle durch diese Manipulation verändert wird. Diese, wie auch bereits bekannte



Eine nONCOchip™ RNA als potentieller Marker für metastasierendes Prostatakarzinom.

Der Anteil nicht kodierender Sequenzen im Genom wächst mit der Komplexität der Organismen.

und bioinformatisch vorhergesagte ncRNAs und mRNAs werden vom nONCOchip™, einem Microarray, erfasst. Als Proof-of-Concept für die Leistungsfähigkeit des nONCOchip™ wurden zwei nahe verwandte Stadien eines aggressiven Gehirntumors, mit jedoch sehr unterschiedlicher Prognose, untersucht. Mit Hilfe des nONCOchip™ wurden eine Reihe von ncRNAs identifiziert, die eine Trennung beider Gruppen erlauben.

In Zellkulturmodellen und klinischen Proben des Prostatakarzinoms konnten mehrere miRNAs identifiziert werden, die im Tumor verlorengehen. In Kooperation mit dem Department Proteomik des Helmholtz Zentrums für Umweltforschung wurden Proteine ermittelt, deren Bildung von diesen miRNAs reguliert wird. Mehrere Proteine scheinen von allen untersuchten

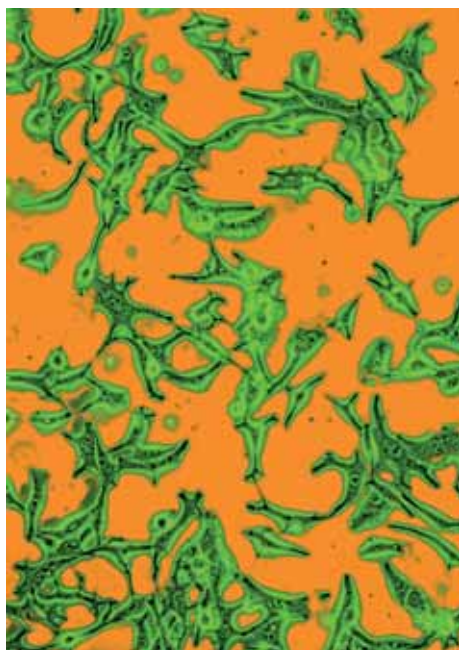
miRNAs reguliert zu werden. Darüber hinaus wirken diese Proteine auf einen, für die Entstehung von Prostatakarzinom bedeutenden Signalweg ein. Im Zellkulturmodell scheint ein Einbringen der verlorengegangenen miRNAs in die Tumorzellen zu langsamerem Wachstum und erhöhtem programmierten Zelltod zu führen.

Ausblick

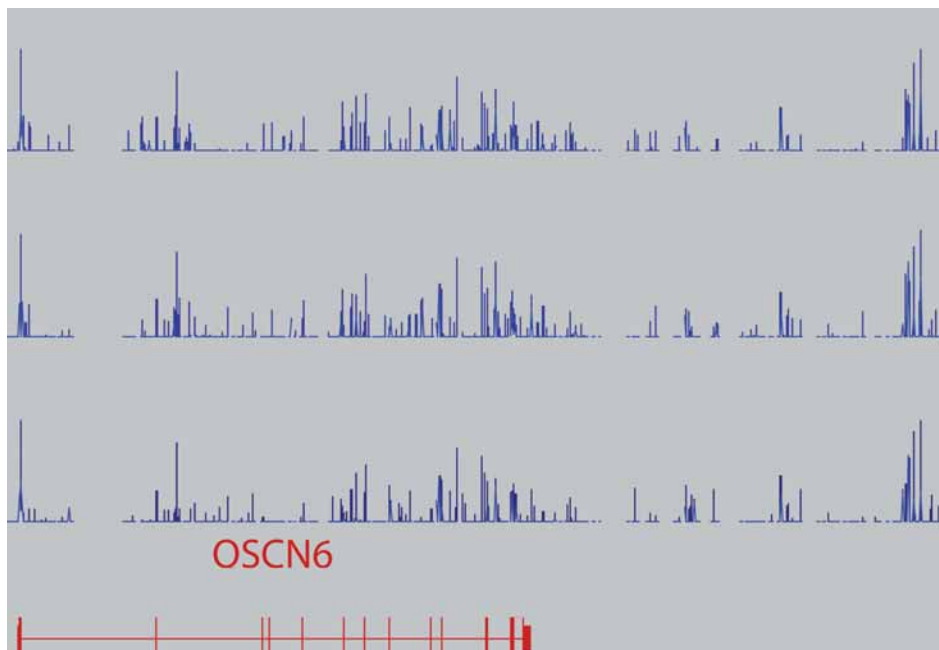
Für die Entwicklung von ncRNA Biomarkern wurde 2008 ein wesentlicher Proof-of-Concept erbracht: (i) Für die Biomarkerentwicklung sinnvolle ncRNA Kandidatenmengen können durch Manipulation von Signalwegen in Modellsystemen und nachfolgende genomweite Verfahren zur Identifizierung gewonnen werden. (ii) Mit Hilfe des, auf diesen ncRNAs basierenden, nONCOchip™ können Biomarker-Kandidaten identifiziert werden, die in der Lage sind zwischen prognostisch relevanten Stadien einer Tumorerkrankung zu unterscheiden. In Kooperation

mit unterschiedlichen Partnern aus Industrie und Klinik sollen mit dem nONCOchip™ für diffizile diagnostische, wie prognostische Fragestellungen in der Onkologie ncRNA Biomarker entwickelt werden. Zusätzlich soll durch Untersuchung weiterer Signalwege das Anwendungsspektrum des nONCOchip™ erweitert und eine mögliche Übertragung des Konzepts auf andere Erkrankungsgruppen geprüft werden.

Mehrere Kandidaten für therapeutische ncRNA Targets konnten im Prostatakarzinom identifiziert werden, die an einem gemeinsamen Mechanismus beteiligt zu sein und *in vitro* das Wachstum von Tumorzellen wesentlich zu beeinträchtigen scheinen. Das Verständnis des Wirkprinzips soll nun erweitert und eine Eignung als therapeutisches Target weiter geprüft werden.



Prostatakarzinomzellen ändern nach der Überexpression von miRNAs ihre Morphologie.



Genomweite Tiling-Arrays identifizieren neue ncRNAs.

Sowohl für die Biomarker-Entwicklung als auch für die Identifizierung von therapeutischen Targets auf Basis von ncRNAs verfolgt die RNomics Gruppe ein Plattform Konzept. Neben der exemplarisch verfolgten Fragestellung, beispielsweise therapeutische Targets für Prostatakarzinom zu finden, steht vor allem die Entwicklung von Methoden und Strategien allgemeiner Anwendbarkeit im Vordergrund. Für solche Strategien wurden 2008 wichtige Proof-of-Concepts erreicht, sodass künftig für Partner oder Auftraggeber eine Umlegung auf andere Fragestellungen möglich ist.

Fachliche Hintergrundinformation

ncRNAs bilden jenen Teil des Transkriptoms einer Zelle, der keine Information für eine Übersetzung in Proteine trägt. Von den ca. 3,3 Mrd Basen des humanen Genoms kodieren nur etwa 1,5 Prozent für Proteine. In jüngsten Studien wurde gezeigt, dass der überwiegende, nicht-Protein-kodierende Teil des Genoms ebenfalls mit großer Aktivität in RNA übersetzt wird, wobei dieser Prozess sehr spezifisch reguliert ist und in überraschend vielen Fällen solche nicht-kodierenden Transkripte mit Krankheiten assoziiert auftreten.

Seit Ihrer Gründung widmet sich die RNomics Gruppe nicht nur der Krankheitsrelevanz von ncRNAs, sondern im Rahmen von internationalen Verbundprojekten auch grundlegenden Fragen – beispielsweise zu Ausmaß und Vielfalt der nicht-kodierenden Transkription

im ENCODE Projekt (ENCODE Project Consortium, Nature, 2007; Washietl, Genome Research, 2007), zur Relevanz kleiner RNAs (Kapranov, Science 2007), strukturierten ncRNAs in Modellorganismen (Rose, BMC Genomics, 2007), oder der bioinformatischen Annotation von neuen ncRNAs (Athanasius F Bompfünewerer Consortium, Journal of Experimental Zoology, 2007).



AG Molekulare Diagnostik

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Ulrich Sack
Telefon: +49 (0) 341/97 25-506
ulrich.sack@izi.fraunhofer.de

Kompetenzen

- Genanalysen
- Zellkulturtechniken
- Durchflusszytometrie
- zelluläre Funktionstests
- Multiplexmessungen von Zytokinen und Mediatoren
- automatisierte Mikroskopie

Eine Auswahl an Produkten und Leistungsangeboten der Arbeitsgruppe finden Sie auf den Seiten 28-29.

Kurzprofil

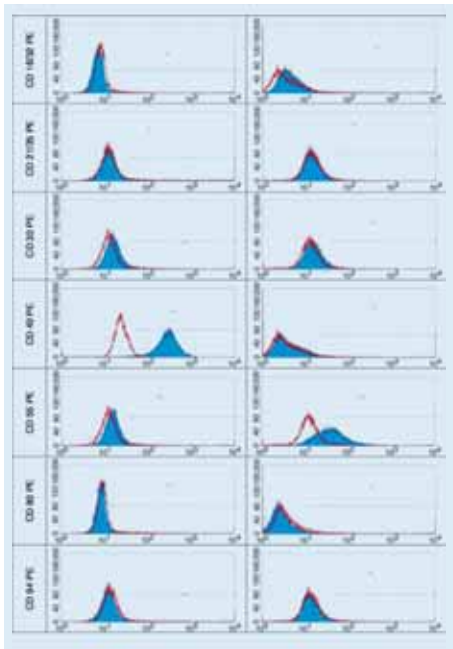
Die AG beschäftigt sich mit dem Aufbau schneller, unkomplizierter immunologischer, zellbiologischer und genetischer Analyse- und Modellsysteme für die Felder Transplantatabstoßung, Entzündungsforschung und Tumorbio- logie, insbesondere für Lungen- und Gelenkerkrankungen. Dabei kommen innovative Immunoassays, genetische Analysen, komplexe Zellkulturmodelle und tierexperimentelle Ansätze zum Einsatz.

Projekt: *In vitro* Knorpel- zerstörungstest

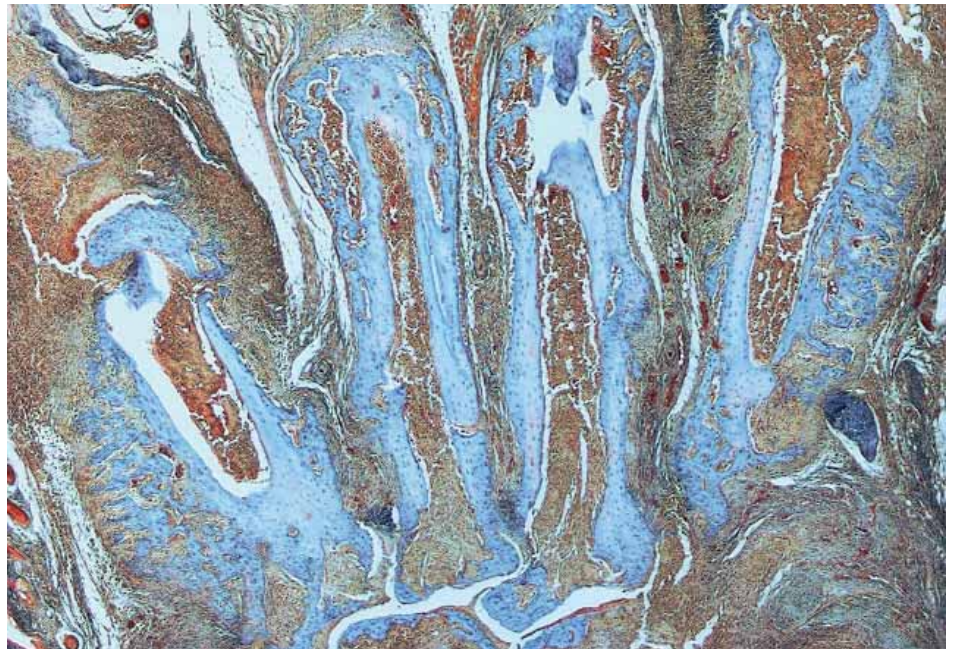
Ausgangssituation

Für die Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) steht heute eine Vielzahl von Medikamenten zur Verfügung. Obwohl es starke Hinweise darauf gibt, dass TNF-Blocker die Knorpelzerstörung aufhalten können, sind die offensichtlichen Therapieeffekte antientzündlich. Im Gegensatz zu den antiinflammatorischen Effekten sind die Ursachen antidestruktiver Wirkungen noch nicht völlig klar. Die Suche nach hier wirksamen Medika-

menten stellt eine Herausforderung dar. Es ist bekannt, dass Zytokinmuster, Zellfunktionen und Regulationsmechanismen verändert sind. Dennoch bleibt zu klären, in welcher Art und Weise diese in der entzündlichen Antwort bei Arthritiden mitwirken.



Durchflusszytometrischer Vergleich von invasiven (links) und nicht-invasiven (rechts) Fibroblasten im Mausmodell.



Dichte zelluläre Infiltration entzündeter Gelenke bei Kollagen-induzierter Arthritis der Maus.

Aufgabe

Um die antidestruktiven Effekte neuer Medikamente zu untersuchen, können wir anstelle der ebenfalls in unserer Gruppe verfügbaren Tiermodelle wie Kollagen-induzierte Arthritis, Transferarthritis und Fibroblasteninduzierte Arthritis einen *in vitro* Ansatz offerieren, der die direkte Untersuchung der antidestruktiven Wirkungen von Medikamenten und die Aufklärung ihrer Wirkungsmechanismen zulässt. Anhand neuartiger Medikamente und bekannter Substanzen mit antidestruktiver Wirkung wurde die Aktivität im Modell untersucht. Durch ein vereinfachtes Readout-System eignet sich das Verfahren auch als komplexes zellbiologisches Hochdurchsatzverfahren.

Ergebnisse

Das vorhandene murine System konnte in ein menschliches überführt werden. Damit ist es möglich, antikörperbasierende Medikamente in diesem Modell direkt zu untersuchen. Das macht das Modell für kommerzielle Partner besser nutzbar.

Ausblick

Wir können in diesem Modell neuartige Therapien und Wirkstoffe auf ihre antidestruktive Wirksamkeit, die Veränderung der Zytokinexpression und die Beeinflussung zellulärer Aktivierungen hin untersuchen. Im Screening wird es damit möglich sein, gezielt unter Nutzung multipler Parameter nach neuen Compounds zu suchen. Kandidaten sind dabei unter anderem Glyoxalaseinhibitoren und Wirkstoffe, die über das alpha2-Makroglobulin wirken. Wir erwarten in der kommenden Zeit die Identifizierung weiterer erfolgversprechender Pharmakandidaten und neuartiger Therapieprinzipien.



Standortsituation



Innenhof der BIO CITY.



Das neue Institutsgebäude.

BIO CITY

Mit Mitteln des Freistaates Sachsen und der Stadt Leipzig ist am Rande des ehemaligen Messegeländes im Südosten von Leipzig die BIO CITY entstanden, ein Gebäudekomplex für 100 Mio Euro, der auf 20000 m² das Biotechnologisch-Biomedizinische Zentrum (BBZ) der Universität beherbergt und daneben Flächen für Industrieansiedlungen vorhält, die bereits mit mehr als 25 Unternehmen nahezu voll belegt sind. Darunter finden sich viele Zelltechnik-Unternehmen wie VITA34, International AG, Haemabank AG, Curacyte AG und Neuroprogen GmbH. Das Gebäude liegt in unmittelbarer Nähe der Deutschen Nationalbibliothek am Deutschen Platz und neben dem Max-Planck-Institut für Evolutionäre Anthropologie sowie gegenüber den Instituten und Kliniken der Veterinärmedizinischen Fakultät Leipzig. Nur wenige Minuten entfernt von diesem Gebäudekomplex liegen die Kliniken und Institute der Medizinischen Fakultät, der Chemischen Fakultät, der Physikalischen Fakultät und der Fakultät für Biowissenschaften, Pharmazie und Psychologie. Das Gelände ist hervorragend erschlossen, nur zehn Pkw-Minuten vom Stadt-

zentrum entfernt und mit öffentlichen Verkehrsmitteln (Straßenbahn, Bus) leicht zu erreichen. Derzeit beträgt der Vermietungsstand der BIO CITY 99 Prozent. Viele Unternehmen werden durch die Tatsache angezogen, dass die BIO CITY universitäre und industriennahe Forschung mit innovativen Firmen unter einem Dach vereint. In den Jahren 2008 bis 2010 soll die BIO CITY aus diesem Grund ihren gewerblichen Teil erweitern. Der dritte Bauabschnitt wird vom Freistaat Sachsen und von der Leipziger Gewerbehofsgesellschaft (LGH) finanziert. Der geplante Neubau verfügt über 5500 m² zusätzliche Gewerbefläche für bereits ansässige Firmen oder für Ausgründungen und Neuansiedlungen.

In diesem interessanten wissenschaftlichen und unternehmerischen Umfeld konnte durch Anmietung eines Flügels der BIO CITY die Aufbauorganisation des Fraunhofer IZI etabliert werden. Konferenzräume und Kantine werden mitgenutzt, wie auch die reichhaltigen Veranstaltungsangebote der Bionet GmbH, die für die Vermarktung der BIO CITY zuständig ist und Leipzig als überregional bedeutsamen Standort der Gesundheitswirtschaft etabliert.

Fraunhofer IZI Neubau

Die Unterbringung in der BIO CITY war allerdings nur ein Zwischenaufenthalt bis zur Fertigstellung des neuen Institutsgebäudes. Dies ist nun in direkter Nachbarschaft zur BIO CITY entstanden und im April 2008 bezogen worden.

Die Kosten für den Bau des Hauptgebäudes betragen insgesamt 24,6 Mio Euro. 60 Prozent davon trugen die Europäische Union, jeweils 20 Prozent das Bundesministerium für Bildung und Forschung und der Freistaat Sachsen. Das Grundstück stellte die Stadt Leipzig in kostenloser Erbpacht zur Verfügung.

Nach der Grundsteinlegung im September 2006 wurde bis Mai 2007 der Rohbau fertig gestellt und mit einem kleinen Richtfest gewürdigt. Die technische Ausstattung sowie der Innenausbau erfolgten dann bis zum Frühjahr 2008.

Das neue Hauptgebäude verfügt über 1600 m² Labor- und 1600 m² Bürofläche und bietet Platz für insgesamt



200 Mitarbeiter. Die insgesamt sieben Laborcluster verfügen neben modernster Standardausstattung über unterschiedlichste Zusatzausstattungen. Neben Zellkulturlaboren mit hochmodernen Bioreaktoranlagen, einem Isotopenlabor und GLP-Laboren sind die einzelnen Einheiten nach molekularbiologischen, proteomischen, histologischen oder immunologischen Schwerpunkten ausgestattet.

Die Form folgt der Idee. Als Leitmotiv für den Institutsneubau ließen sich die Architekten von der kleinsten Grundeinheit des menschlichen Körpers inspirieren – der Zelle. Den Zellkern, das Zentrum der Kommunikation bildet das großräumige Atrium, welches über vier Etagen reicht und alle Ebenen des Hauses miteinander verbindet. Mit den angeschlossenen modernen Seminarbereichen steht es im Mittelpunkt kommunikativer, repräsentativer und informativer Veranstaltungen. Bereits in den ersten Monaten nach Bezug des Neubaus wurde dieser Bereich intensiv für Lehr- und Weiterbildungsveranstaltungen, Symposien und Informationsveranstaltungen genutzt.

Den Kern umgibt das Zellplasma, mit seinen zahlreichen Funktionseinheiten unterschiedlichster Aufgaben. Die Architektur setzt dies um. Neben unterschiedlich ausgestatteten Laborclustern wird das Atrium von Büros und Wirtschaftsräumen umgeben. Hier wird umgesetzt und entfaltet, was im Kern kommuniziert wird – Wissenschaft auf höchstem Niveau.

Die Alu-Glasfassade versteht sich als Membran. Sie umspannt das Gebäude auf »organische« Weise. Abstrahierte Zellen bilden das unverwechselbare Fassadenbild.

Wie eine Zelle befindet sich auch das Fraunhofer IZI in einem Verband zahlreicher Forschungs- und Bildungstätigkeiten verschiedenster Aufgaben und Funktionen. Auf den folgenden Seiten soll dieses Umfeld und die daraus entstehenden Synergien beschrieben werden.



Forschungslandschaft

Leipziger Institutionen gründen Forschungsforum

Im April des zurückliegenden Jahres kamen Vertreter wichtiger wissenschaftlicher Institutionen aus Leipzig zusammen, um das »Leipziger Forschungsforum« zu gründen. Aufgaben und Ziele des Forums sind es, langfristige Kooperationen zwischen universitären und außeruniversitären Forschungseinrichtungen zu fördern und zu koordinieren. Im Vordergrund stehen dabei Forschungsaktivitäten und die Graduiertenförderung. Der Hochschul- und Wissenschaftsstandort Leipzig soll durch die Maßnahmen des Forums international noch attraktiver werden und sich weiterentwickeln.

Mitglieder von akademischer Seite sind die Universität Leipzig, die Hochschule für Technik, Wirtschaft und Kultur und die Handelshochschule. Außeruniversitäre Einrichtungen umfassen neben dem Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung, den drei Max-Planck-Instituten für Kognitions- und Neurowissenschaften, für Mathematik und für Evolutionäre Anthropologie, den Leibniz-Instituten für Oberflächenmodifizierung sowie Länderkunde auch das Fraunhofer IZI. Weiterhin beteiligt sind die Sächsische Akademie der Wissenschaften und die Stadt Leipzig.

1 Translationszentrum für Regenerative Medizin (TRM)

Im Jahre 2006 wurde am Standort Leipzig in unmittelbarer Nähe zur BIO CITY und zum Fraunhofer-Institut als Exzellenzförderung durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung und den Freistaat Sachsen das Translationszentrum für Regenerative Medizin gegründet. Institute aus fünf Fakultäten bauen unter Leitung von Prof. Emmrich gemeinsam das TRM auf, um in den Schwerpunkten Tissue Engineering and Materials Sciences (TEMAT), Cell Therapies for Repair and Replacement (CELLT), Regulatory Molecules and Delivery Systems (REMOD), Imaging, Modelling, and Monitoring of Regeneration (IMONIT) konzeptionelle, präklinische und klinische Forschungsprojekte zu starten. Die Förderung beträgt zunächst 20 Mio Euro für vier Jahre. Zusätzlich wird der Freistaat Sachsen 17 Mio Euro für Umbau und Erstausrüstung aufwenden. Das Fraunhofer IZI hat maßgeblich an der Antragstellung mitgewirkt und unterhält vielfältige Kontakte zum TRM.

2 Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (IZKF)

1996 wurde an der Medizinischen Fakultät das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung Leipzig zum Thema »Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktionen mit diagnostischer und therapeutischer Bedeutung« als Exzellenzzentrum des BMBF gegründet. Fachliche Schwerpunkte sind Immunologie, Endokrinologie, Neurowissenschaften und Onkologie. Das Zentrum unterhält Nachwuchsgruppen und Serviceeinheiten für DNA-Sequenzierung und Peptidtechnologie.

3 Biotechnologisch-Biomedizinisches Zentrum (BBZ)

Fünf Fakultäten haben im Rahmen der Biotechnologie-Initiative des Freistaates Sachsen als Leitprojekt das Biotechnologisch-Biomedizinische Zentrum in der BIO CITY Leipzig gegründet. Hierfür hat der Freistaat Sachsen 200 Mio € aufgewendet. Besondere Unterstützung für das Fraunhofer IZI ist zu erwarten in den Bereichen für Zelltechniken und Angewandte Stammzellbiologie, Bio-Verfahrenstechnik, Protein-Strukturanalytik, Massenspektroskopie, Molekulare Zelltherapie und Molekulare Pathogenese.

Klinische Kompetenz – Transplantation

Das spezielle klinische Profil in Leipzig ist durch besondere Erfahrung im Bereich der Zell- und Gewebetransplantation geprägt. So werden am Herz-Zentrum Leipzig Herz- und Lungentransplantationen durchgeführt. Das Universitätsklinikum hat sich auf Leber-, Nieren- und Pankreas-Transplantationen spezialisiert. Darüber hinaus hat die Carreras-Stiftung ein Knochenmark-Transplantationszentrum eingerichtet und die Deutsche Stiftung Organspende (DSO) ein Logistikzentrum für Gewebekonservierung.

4 Hochschulmedizin

Das Universitätsklinikum und die Medizinische Fakultät gehören zu den traditionsreichsten medizinischen Ausbildungsstätten in Deutschland. Forschungsschwerpunkte und das Motto der Medizinischen Fakultät sind »Prävention und Regeneration«. Dies betrifft besonders neurologische, entzündliche, endokrinologische sowie immunologische Erkrankungen und umfassen auch die molekulare Onkologie.

5 Herzzentrum

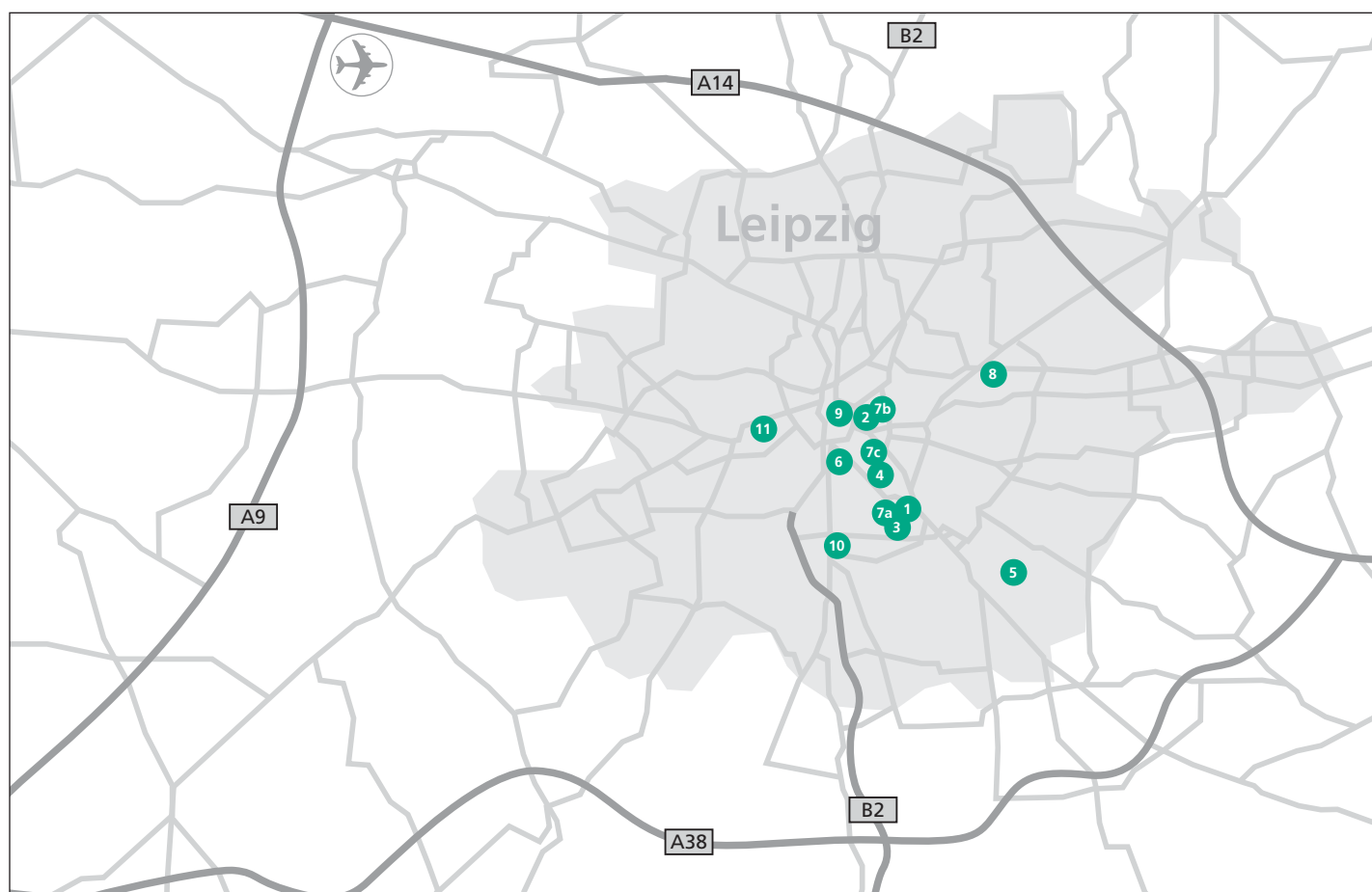
Die Herzzentrum Leipzig GmbH – Universitätsklinik ist ein Fachkrankenhaus mit dem speziellen Versorgungsauftrag für Herzchirurgie, Innere Medizin, Kardiologie, Pädiatrie und Kinderkardiologie. Mit seinen 330 Planbetten und 10 tagesklinischen Plätzen erbringt es Hochleistungsmedizin rund um das Herz. Neben der klinischen Versorgung ist auch die Forschung Tätigkeits-schwerpunkt am Herzzentrum, vor allem auf dem Gebiet der Entwicklung neuer Operationstechniken und der kardiovaskulären Grundlagenforschung.

6 Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKSL)

Besonders erfolgreich haben sich innovative Strukturen für die klinische Forschung in Leipzig etabliert. Vom BMBF wurde das Koordinierungszentrum für Klinische Studien Leipzig (KKSL) gefördert, in dem Studienassistenten und Prüfärzte ausgebildet und klinische Studien projektiert werden. Daneben gibt es das Zentrum für Therapiestudien (ZET) der Innomed Leipzig GmbH als Organisation für die Durchführung von klinischen Studien mit ambulant tätigen Ärzten. Beide Institutionen kooperieren bereits sehr intensiv mit dem Fraunhofer IZI.

6 Interdisziplinäres Zentrum für Bioinformatik (IZBI)

Gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft hat Leipzig ein Interdisziplinäres Zentrum für Bioinformatik (IZBI) aufbauen können, in dem die Modellierung von Mechanismen zellulärer Signaltransduktion und die Datenverarbeitung zellanalytischer Verfahren Hauptaufgaben darstellen. Besonders die Arbeitsgruppe RNomics des Fraunhofer IZI kooperiert intensiv mit dem IZBI.



Translationszentrum für Regenerative Medizin (1), Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (2), Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie (3), Biotechnologisch-Biomedizinisches Zentrum (3), Universitätsklinikum (4), Herzzentrum (5), Koordinierungszentrum für Klinische Studien (6), Interdisziplinäres Zentrum für Bioinformatik (6), Interdisziplinäres Transgenesezentrum (3), Max-Planck-Institut für Evolutionäre Anthropologie (7a), Max-Planck-Institut für Mathematik in den Naturwissenschaften (7b), Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften (7c), Umweltforschungszentrum (8), Leibniz-Institut für Oberflächenmodifizierung (8), Verein zur Förderung der Gesundheitswirtschaft der Region Leipzig e.V. (3), Universität Leipzig (9), Hochschule für Technik, Wirtschaft und Kultur (10), Handelshochschule (11)

3 Interdisziplinäres Transgenesezentrum

Die Veterinärmedizinische Fakultät, die Medizinische Fakultät und das Max-Planck-Institut für Evolutionäre Anthropologie haben gemeinsam ein Transgenesezentrum gegründet, in dem neue Verfahren für die Einbringung und Ausschaltung von Genen z. B. zur Entwicklung neuartiger tierexperimenteller Pathogenesemodelle entwickelt werden können.

7a 7b 7c Max-Planck-Institute (MPI)

In Leipzig sind drei Max-Planck-Institute etabliert worden, mit denen Interaktionen naheliegen. Im Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften (7c) ist besondere Expertise für moderne bildgebende Verfahren versammelt und sehr aufwändige Anlagen wie z. B. MRT sind zugänglich. Das MPI für Mathematik (7b) ist neben der Universität Träger des IZBI. Besonders interessant entwickelt sich die Zusammenarbeit mit dem MPI für Evolutionäre Anthropologie (7a) (Prof. S. Pääbo), in dem international vielbeachtete molekular- und entwicklungsbiologische Forschung betrieben wird.

8 Umweltforschungszentrum (UFZ)

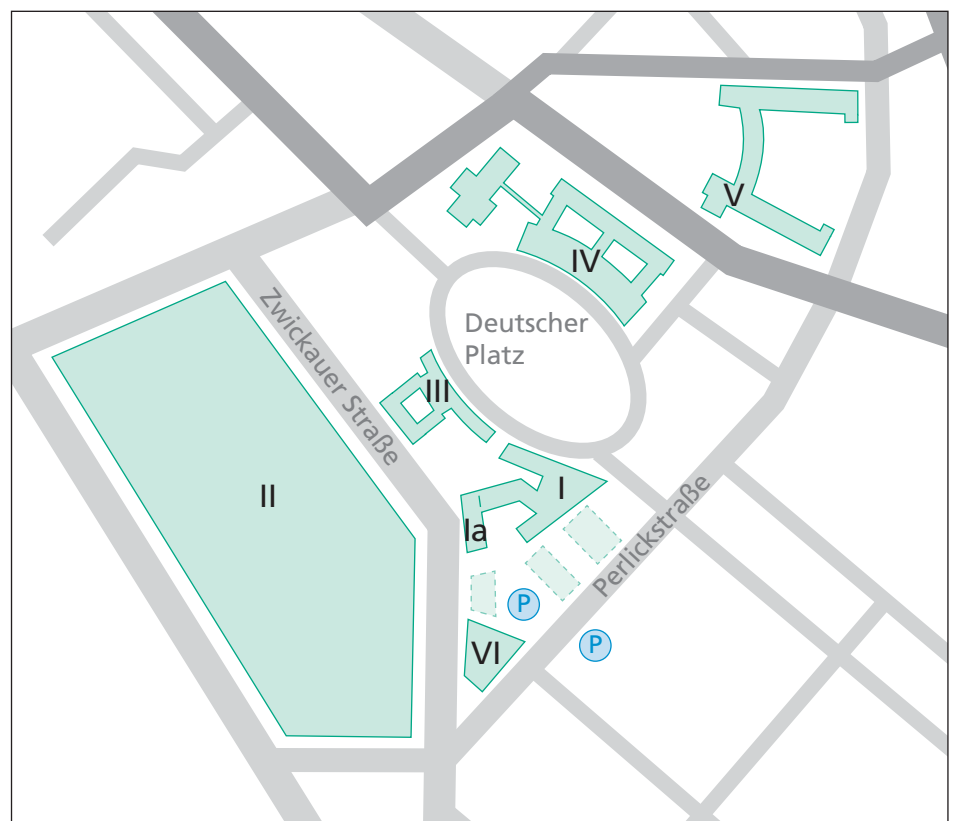
Mitglied der Helmholtz-Gesellschaft und Großforschungseinrichtung des Bundes ist das Umweltforschungszentrum Leipzig-Halle. Dort gibt es mehrere Arbeitsgruppen, die über große technologische Erfahrung mit Bioreaktoren für die Mikrobiologie, Sensortechnologie und Zellzucht verfügen.

8 Leibniz-Institut für Oberflächenmodifizierung (IOM)

Das IOM betreibt anwendungsorientierte Grundlagenforschung mit dem Ziel, die Ergebnisse auf technologische Anwendungen zu übertragen. Schwerpunkt der Forschung stellt die Untersuchung von Wechselwirkungen zwischen Strahlung und Materie dar. Die Erkenntnisse zu physikalischen und chemischen Prozessen dienen der Weiterentwicklung und Herstellung von isolierenden, metallischen, halbleitenden und polymeren Oberflächenschichten.

3 Verein zur Förderung der Gesundheitswirtschaft der Region Leipzig e.V. (VGF)

Der im Jahre 2004 gegründete Verein verfolgt das Ziel, die Region Leipzig als ein führendes Zentrum für Medizin in Wissenschaft und Praxis deutschlandweit und international bekannt zu machen. Der Verein setzt sich zusammen aus Forschern, Ärzten, Kliniken, Praxen, Laboren und gewerblichen Partnern. Ansprechpartner für den VGF sind vor allem Wissenschaftler, Industrie, Interessenverbände, Ärzte, Patienten sowie die gesamte interessierte Öffentlichkeit.



BIO CITY (I) mit Fraunhofer IZI-Mietflächen (Ia), Veterinärmedizinische Fakultät, Institute und Kliniken (II), Max-Planck-Institut für Evolutionäre Anthropologie (III), Deutsche Nationalbibliothek (IV), Translationszentrum für Regenerative Medizin (V), Neubau des Fraunhofer IZI (VI).

Bildungslandschaft

Namhafte Hochschulen, wie die Universität Leipzig, die Hochschule für Technik, Wirtschaft und Kultur (HTWK) und die privat nach der Wende erneut gegründete Handelshochschule Leipzig (HHL) bedingen den hohen Bildungs- und Ausbildungsstand der Beschäftigten in der Region, von denen 14 Prozent Ingenieure und Techniker sind und 16 Prozent einen Hochschulabschluss besitzen. Dies bietet Potenzial für gut ausgebildetes Personal.

9 Universität Leipzig

Die Universität Leipzig wurde 1409 gegründet und ist damit eine der traditionsreichsten akademischen Forschungsstätten in Deutschland. Heute studieren über 30 000 Studenten in Leipzig. 2009 begeht die Universität ihren 600. Geburtstag mit der Einweihung eines großen Neubaukomplexes mit Auditorium Maximum im Stadtzentrum. Die Universität Leipzig hat mit dem Fraunhofer IZI einen starken Partner für Forschungskooperationen und den Ausbau von gemeinsamen Lehr- und Weiterbildungsangeboten erhalten, mit denen die Attraktivität des Standortes gesteigert werden kann. Von besonderem Interesse ist auch die Verbindung zur Veterinärmedizin, für die es in Deutschland nur fünf veterinärmedizinische

Fakultäten gibt. Für die überwiegend biologisch-medizinischen Forschungsthemen des Fraunhofer IZI ist die direkte Nachbarschaft zur Veterinärmedizin mit ihren vielen Analogien zu den Fachgebieten der Humanmedizin ein bedeutender Standortvorteil für die zukünftige Entwicklung.

10 Hochschule für Technik, Wirtschaft und Kultur (HTWK)

Die HTWK Leipzig hat sich als Hochschule für angewandte Wissenschaften profiliert. Ihre ältesten Wurzeln reichen bis in das Jahr 1764 zurück. Heute bietet sie als größte Fachhochschule Sachsens ihren mehr als 6000 Studierenden über 30 Studiengänge in Ingenieurwissenschaften, Wirtschaftswissenschaften, Medien- und Informationswissenschaften sowie Informatik, Mathematik und Naturwissenschaften an.

11 Handelshochschule (HHL)

Die private Handelshochschule (HHL) Leipzig hat sich in der Vergangenheit als hervorragender Kooperationspartner erwiesen. In mehreren Praxisprojekten wurden Mediziner und Naturwissenschaftler mit BWL-Studenten und Assistenten in Projekt-Teams zusammengeführt, um als Ergebnis Geschäftspläne oder Marketing-Konzepte zu entwickeln.





Kooperationen

Forschungspartner

Arizona State University, Department of Chemistry and Biochemistry, USA	Ludwig-Maximilians-Universität München, Department Biologie II, München
CAS-MPG Partner Institute for Computational Biology, Shanghai, China	Ludwig-Maximilians-Universität München, Fakultät für Veterinärmedizin, München
Center of Molecular & Macromolecular Studies, Engineering of Polymeric Materials, Lodz, Polen	Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg, Fakultät Pharmazeutische Chemie und Bioanalytik, Halle
Charité Campus Benjamin Franklin, Berlin	Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, USA
Charité Campus Mitte, Berlin	Max-Planck-Institut für Evolutionäre Anthropologie, Abteilung Evolutionäre Genetik, Leipzig
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Medizinische Fakultät, Greifswald	Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, RNA Biologie, Berlin
Fraunhofer IAP, Polymernanopartikel, Potsdam/Golm	Medizinische Hochschule Hannover, Hannover
Freie Universität Berlin, Fakultät für Veterinärmedizin, Berlin	National Cancer Institute at Frederick, HIV Drug Resistance Program, Frederick, USA
Hebräische Universität Jerusalem, Medizinische Fakultät, Jerusalem, Israel	National Institutes of Health, Center for Cancer Research, Bethesda, USA
Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung, Department Proteomik, Leipzig	National Institute on Aging, National Institutes of Health, Baltimore, MD, USA
Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung, Department Umweltimmunologie, Leipzig	Radboud University Nijmegen Medical Centre, Experimental Urology, Nijmegen, Niederlande
Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung, Department Umweltmikrobiologie, Leipzig	St. Elisabeth-Krankenhaus, Leipzig
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main, Universitätsklinikum, Frankfurt/Main	Städtisches Klinikum St. Georg, Leipzig
Justus-Liebig-Universität Gießen, Medizinische Fakultät, Gießen	
Klinikum rechts der Isar, Neurologische Uniklinik, München	

Stanford University, Medical School,
Stanford, CA, USA

Technische Universität Dresden,
Medizinische Fakultät, Dresden

Technische Universität Dresden, Natur-
wissenschaftliche Fakultät, Dresden

Università degli Studi di Torino, Depart-
ment of Pathology, Turin, Italien

Universität des Saarlandes, Fakultät für
Zahnmedizin, Homburg/Saar

Universität Gondar, Medizinische
Fakultät, Gondar, Äthiopien

Universität Hamburg, Zentrum für
Bioinformatik, Hamburg

Universität Hohenheim, Fakultät
Ernährungswissenschaften, Hohenheim

Universität Leipzig, Abteilung Pflanzen-
physiologie, Leipzig

Universität Leipzig, Biotechnologisch-
Biomedizinisches Zentrum (BBZ), Leipzig

Universität Leipzig, Fakultät für Bio-
wissenschaften, Pharmazie und Psycho-
logie, Leipzig

Universität Leipzig, Fakultät für Mathe-
matik und Informatik, Leipzig

Universität Leipzig, Fakultät für
Medizin, Leipzig

Universität Leipzig, Fakultät für
Veterinärmedizin, Leipzig

Universität Leipzig, Institut für Klinische
Immunologie und Transfusionsmedizin
(IKIT), Leipzig

Universität Leipzig, Institut für Medi-
zinische Mikrobiologie, Leipzig

Universität Leipzig, Institut für
Organische Chemie, Leipzig

Universität Leipzig, Institut für Viro-
logie, Leipzig

Universität Leipzig, Klinik und Poliklinik
für Strahlentherapie und Radioonko-
logie, Leipzig

Universität Leipzig, Medizinisch Experi-
mentelles Zentrum (MEZ), Leipzig

Universität Leipzig, Translationszentrum
für Regenerative Medizin (TRM), Leipzig

Universitat Pompeu Fabra, Complex
Systems Lab, Barcelona, Spanien

Universität Rostock, Medizinische
Fakultät, Rostock

Universität Salzburg, Fakultät für Bio-
wissenschaften, Salzburg, Österreich

Universität Stockholm, Medizinische
Fakultät, Stockholm, Schweden

Universität Wien, Department für
Mikrobiologie und Immunbiologie,
Wien, Österreich

Universität Zürich, VetSuisse Fakultät,
Zürich, Schweiz

University of Buenos Aires, Institute of
Pathology, Buenos Aires City, Argentina

University of Copenhagen, Division of
Genetics and Bioinformatics, Kopen-
hagen, Dänemark

University of Michigan, Department
of Microbiology and Immunology,
Michigan, USA

University of Sheffield, Medizinische
Fakultät, Sheffield, UK

University of Queensland, Institute
for Molecular Bioscience, St Lucia,
Brisbane, Australia

Weizmann Institute of Science, Depart-
ment of Molecular Genetics, Rehovot,
Israel

Westfälische Wilhelms-Universität
Münster, Medizinische Fakultät,
Münster

Verbundprojekte

Legasthenie

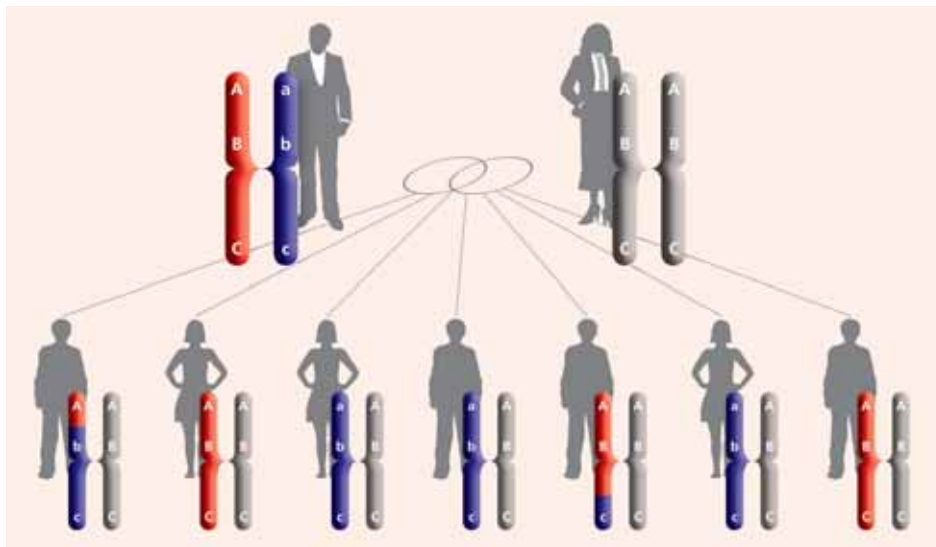
Über vier Prozent aller deutschen Schüler leiden unter Legasthenie, einer Lese- und Rechtschreibstörung, die erhebliche schulische und später auch berufliche Probleme mit sich bringt. Der genetische Anteil dieser Störung wird auf ca. 60 Prozent geschätzt.

Die Arbeitsgruppe Legasthenie des Fraunhofer IZI verfolgt in Zusammenarbeit mit der Universität Jena und dem TRM Leipzig das Ziel, die genetischen Grundlagen der Legasthenie offenzulegen. Gene, die an der Entstehung der Störung beteiligt sind, sollen identifiziert und in ihrer Auswirkung auf die Hirnentwicklung untersucht werden.

Als ein Hauptproblem im Bereich der Legasthenie gilt die späte Diagnosemöglichkeit, da die Feststellung erst erfolgen kann, wenn Lesen und Schreiben erlernt wurden. Zu diesem Zeitpunkt ist jedoch bereits ein großer Teil der Sprachentwicklung abgeschlossen, was eine Intervention schwierig gestaltet. Das Fraunhofer IZI sieht es als langfristiges Ziel an, einen diagnostischen Test auf genetischer Basis zu schaffen, der eine viel frühere Identifikation ermöglicht. Damit könnte rechtzeitig interveniert werden, was die späteren Probleme der Kinder in Schule und Beruf deutlich mindern würde.

Humanisierte Antikörper

Die Abstoßung transplantiert Organe ist eines der größten Probleme der Transplantationsmedizin. Ein Forschungszweig der regenerativen Medizin beschäftigt sich mit Maßnahmen, die zum Teil lebensbedrohlichen Reaktionen des Immunsystems zu unterbinden.



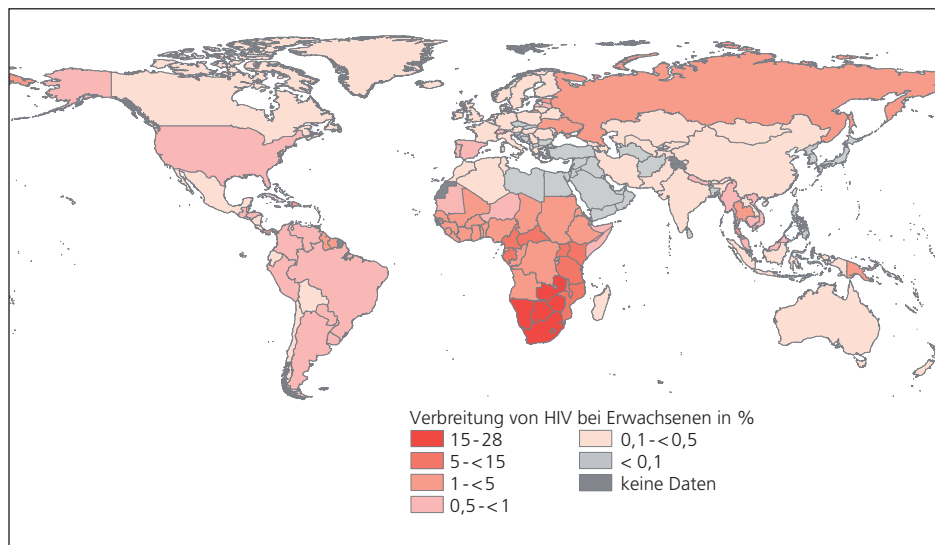
Genetische Variationen – ein Ansatz zur Diagnose der Lese-Rechtschreibschwäche (Legasthenie).

Mit dem Projekt verfolgt das Fraunhofer IZI gemeinsam mit dem englischen Unternehmen ANTITOPE und der Universität Leipzig das Ziel, einen toleranzinduzierenden Antikörper zu entwickeln, der bei der sogenannten Graft-versus-Host-Erkrankung zur therapeutischen Anwendung kommen soll. Mit diesem Ziel wurde bereits ein muriner Antikörper entwickelt, der im Modellsystem vielversprechende Effekte erzielte. Der nächste Schritt besteht nun in der Entwicklung eines chimären Antikörpers, dessen konstante Regionen humaner und dessen variable Regionen muriner Herkunft sind. Zusätzlich sind potenzielle T-Zell-Epitope aus den Immunglobulin-Gensequenzen entfernt worden. Für eine großvolumige Produktion der immunologisch optimierten Antikörper wird darüber hinaus eine Produktionszellelinie entwickelt.

Äthiopien

Weltweit leben ca. 33 Mio Menschen mit HIV (UNAIDS Report 2008). Der größte Teil der Infizierten lebt in der Region Afrikas südlich der Sahara. Allein in Äthiopien sind über 3,5 Prozent der Bevölkerung mit HIV infiziert. In manchen Landstrichen ist die HIV-Infektionsrate bei über 25 Prozent, die Dunkelziffer liegt wahrscheinlich höher. Die Ko-Infektionsrate von HIV mit weiteren Pathogenen (Plasmodium, Hepatitis C Virus, Leishmania etc.) ist in Äthiopien unklar und ein sehr großes Problem.

Das Fraunhofer IZI will durch den Aufbau einer Referenzbank in verschiedenen Regionen Äthiopiens gemeinsam mit universitären Partnern vor Ort vorhandene Resistenzen sowie Ko-Infektionen mit weiteren Pathogenen untersuchen. Die Arbeitsgruppe Virus-Wirt-Interaktion unter der Leitung von Dr. Baumann und Dr. Breun koordiniert das Projekt und startete mit Kollegen vor Ort in Äthiopien das »Gondar-Fraunhofer IZI-Molecular Biology Laboratory«, das die in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Dieter Reißig in Äthiopien gewonnenen Blutproben auf HIV-Subtypen und entsprechende Resistenzentwicklungen



Internationaler Vergleich: Anteil der HIV-Infizierten und Aidskranken an der Bevölkerung, 2008.
Datenquelle: UNAIDS.

untersucht. In einer Feldstudie durch die Arbeitsgruppe Molekulare Diagnostik wird der Zusammenhang zur T-Zellzahl ermittelt. Ziel des Projektes ist es, durch die gewonnenen Erkenntnisse die Behandlung der Patienten vor Ort in Zusammenarbeit mit behandelnden Ärzten anzupassen und damit eine verbesserte Versorgung der Betroffenen zu erreichen.

ENCODE

Es ist eine Tatsache, dass von den 3,3 Mrd Basenpaaren der menschlichen DNA nur etwa 1,5 Prozent Proteine kodieren und so als Grundbaustein für alle menschlichen Zellen dienen. Der Rest des Genoms – also 3,25 Mrd Basenpaare – galt bisher als genetischer Müll ohne nennenswerte Funktion.

Im September 2003 gründete das US-amerikanische Nationale Humane Genome Institute ein Konsortium mit dem Ziel, alle funktionalen Elemente der menschlichen Genomsequenz zu identifizieren. Das sogenannte ENCODE (ENCyclopedia Of DNA Elements) Konsortium besteht aus einer Vielzahl internationaler Arbeitsgruppen, unter ihnen die Arbeitsgruppe RNomics vom Fraun-

hofer IZI als einziger deutscher Partner, gemeinsam mit der Universität Leipzig.

Dem internationalen ENCODE-Forscherteam gelang 2007 ein großer Erfolg, indem es herausfand, dass auch die als »genetischer Müll« oder als »nicht-kodierende Gene« bezeichneten Abschnitte des Erbguts nahezu vollständig in RNA übersetzt werden. Weiterhin regulieren diese sogenannten ncRNAs die Gene, nach deren Bauplan die Proteine zusammengesetzt werden. Bei einer Fehlfunktion dieser Prozesse kann es zum Ungleichgewicht in der Körperzelle kommen, was in der Entstehung von Krankheiten resultiert. Die Ergebnisse eröffnen viele neue Möglichkeiten für die Krankheitsdiagnostik und werden künftig sicher auch für die Therapie interessant – etwa bei Krebs oder Herzinfarkten.

Im Juni des zurückliegenden Jahres 2007 publizierte die Zeitschrift »Nature« die vielversprechenden Ergebnisse. Zusätzlich berichtete die am Projekt beteiligte Fraunhofer IZI-Arbeitsgruppe RNomics in Leipzig in einer Pressekonferenz über ihre Arbeiten.

Großprojekte

RECATABI

Regeneration of Cardiac Tissue Assisted by Bioactive Implants

Bei einem Herzinfarkt führt die Mangelversorgung von bestimmten Gebieten des Herzmuskelgewebes mit sauerstoffreichem Blut zu Nekrose und Zelltod. Ein neuartiger Therapieansatz ist die Kardiomyoplastie, bei der myokardiale Vorläuferzellen oder Stammzellen in natürlichen oder künstlichen Trägergerüsten eingebettet und in die infarzierten Herzkammern implantiert werden. Obwohl diese Strategie durchaus Erfolg zeigt, ist sie bisher wenig entwickelt. Das liegt zum großen Teil daran, dass die implantierten Zellen bald nach der Behandlung absterben und daher nur eine partielle Rückbildung des Funktionsverlustes erreicht werden kann.

Zusammen mit vier weiteren Europäischen Partnern, dem Institut de Recerca de l'Hospital Santa Creu i Sant Pau (Barcelona), der Universidad Politècnica de Valencia, und der Association CARDIO-MONDE (Paris), nimmt das Fraunhofer IZI an einem 4,2 Mio Euro EU-Projekt im Rahmenprogramm FP7 unter der Koordination der Universität Ramon Llull Fundació Privada in Barcelona teil, um alternative Strategien zur Herzinfarkttherapie zu entwickeln. Das RECATABI Konsortium hat sich zum Ziel gesetzt, eine Plattform zu entwickeln, bei der multipotente Stammzellen oder Kardiomyozytenvorläuferzellen *in vitro* biomechanisch und biophysikalisch trainiert werden, damit sie nach Implantation im mechanisch aktiven pulsierenden Myokard überleben können. Dabei werden die Zellen in neuartige biodegradierbare Materialien eingepflanzt, die das Überleben der Zellen sichern und deren Differenzierung zu Herzmuskelzellen instruieren können. Obendrein werden diese Materialien die Neovaskularisierung unterstützen. Die Zell-Material-Konstrukte sind so

dünn, dass sie als eine Art Pflaster angewendet werden können. Letztendes soll auf diese Weise das nekrotische Gewebe ersetzt werden und neues, funktionelles Myokardgewebe entstehen.

ETOX-RAB – Ersatzmethoden zum Tierversuch

Missbildungen und andere Geburtsdefekte sind neben genetischen Mutationen häufig auf Umwelteinflüsse wie die Einnahme von Medikamenten während der Schwangerschaft zurückzuführen. Vor allem knochenschädigende Substanzen führen während der Schwangerschaft zu kongenitalen Anomalien und skelettalen Missbildungen beim Ungeborenen. Substanzen mit diesen Auswirkungen bezeichnet man als embryo- oder osteotoxisch.

Für frühe Phasen der Arzneimittelentwicklung (Prälinik) wird im Projekt ETOX-RAB das osteotoxische Potenzial von neuen Wirkstoffkandidaten bestimmt, um entsprechende Nebenwirkungen auszuschließen. Bisher bilden Tierversuche die Grundlage für diese osteotoxischen Tests.

Das Projekt ETOX-RAB verfolgt das Ziel, diese Tierversuche zu reduzieren. Das neuartige Verfahren ermöglicht die Durchführung der Tests *in vitro*, also nicht am Tier. Mit dem Embryonalen Stammzell-Test (EST) wird untersucht, ob ein Wirkstoff die Differenzierung muriner embryonaler Stammzellen hemmt. Wegen ihres pluripotenten Potenzials können embryonale Stammzellen in somatische Zellen aller drei Keimblätter differenzieren und sind deshalb ein geeignetes Modell für die Embryologie. Das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte Projekt wird am Fraunhofer IZI gemeinsam mit Partnern aus der Arzneimittelindustrie, Geräteentwicklung und verschiedenen Universitäten bearbeitet.

Zellwerk

Neben entscheidenden Fragen wie der Steuerung von Zelldifferenzierung, Neovaskularisierung und dem Aufbau funktionsfähiger, makroskopischer Gewebestrukturen gilt es, Konzepte zu entwickeln, die den steigenden Bedarf an bioartifiziellen Geweben und Organen durch industrielle Fertigung erfüllen.

Zu diesem Zweck wurde vom Fraunhofer-Verbund Life Sciences gemeinsam mit dem Fraunhofer-Verbund Produktion ein Konzept erarbeitet, um die fortschreitenden wissenschaftlichen Erkenntnisse einhergehend mit der Entwicklung von Produktionsverfahren fachübergreifend zu bündeln. Ziel ist die Massenfertigung von Gewebeprodukten. Am Projekt Zellwerk sind neben dem Fraunhofer IZI vier weitere Fraunhofer-Institute beteiligt.

Stammzelltechnologie

Hauptaufgabe des BMBF-geförderten Projekts ist die Erweiterung des Wissens über pluripotente Stammzellen mit dem Ziel der Ableitung von Verfahren, die vom Labor in die Klinik transferiert werden können. Die erwarteten Forschungsergebnisse umfassen eine gesteigerte Kenntnis über die molekulare Steuerung der Stammzelldifferenzierung und Zellalterung sowie eine Auslotung des Potenzials zur Reprogrammierung somatischer Zellkerne. Technologien werden erprobt und entwickelt, die ohne Verwendung von menschlichen Eizellen auskommen und somit, ohne Verletzung der gegenwärtigen Gesetzeslage in Deutschland, das Arbeiten mit Stammzellen erlauben. Ein besonderes Ziel sind krankheitsspezifische Zelllinien für die Pathogeneseforschung, aber auch für individuelle pharmakologische und embryotoxikologische Wirkstoffprüfungen.

Transplantationstoleranz

Das BMBF förderte eine Nachwuchsgruppe, deren Hauptaugenmerk auf die Entwicklung neuartiger Strategien zur Induktion spezifischer Immuntoleranz bei Zelltherapie und Organtransplantation gerichtet ist. Unter Immuntoleranz versteht man eine spenderspezifische »Nicht-Reaktivität« gegenüber fremdem Gewebe, wobei jedoch gleichzeitig die Abwehrfunktion des Immunsystems gegen Infektionserreger und bösartig veränderte Zellen aufrechterhalten bleibt. In den kommenden Jahren werden neben klassischen Organtransplantationen verschiedene zelltherapeutische Verfahren in die Klinik Einzug halten. Hierfür bedarf es einer Strategie, die eine Vernichtung körperfremder Zellen durch das Immunsystem verhindert. Um beispielsweise eine Inselzelltransplantation für die Behandlung von Diabetes mellitus zu entwickeln, muss die Frage der Immuntoleranz geklärt werden. In speziellen, in Leipzig entwickelten Tiermodellen, können menschliche Immunzellen auf Mäuse übertragen werden, von denen immunologische Abwehrreaktionen ausgehen. Derartige Systeme ermöglichen die Testung von Strategien, für die eine Übertragung auf den klinischen Einsatz vorgesehen ist.



Qualifizierung



Interne Weiterbildung

Fraunhofer EU-Netzwerk

Fraunhofer-Gesellschaft, Leipzig

GLP Training Gute Laborpraxis – GLP Prüfungen – Qualitätssicherung

isomehr, Leipzig

GMP-Inspektionen nach der neuen AMWHV (Webinar)

Concept Heidelberg, Leipzig

Präsentationstraining

WSR Seminare und Beratung Hamburg,
Leipzig

Quantitative Real-Time-PCR für Anfänger und Fortgeschrittene

Invitrogen, Leipzig

Seminar Führungskräfte

Fraunhofer Gesellschaft Personal-
entwicklung, Leipzig

Seminar Verhandlungstechniken

WSR-Seminare und Beratung Hamburg,
Leipzig

Validierung von Excel Spreadsheets unter Berücksichtigung des neuen Entwurfs von Annex 11 (Webinar)

Concept Heidelberg, Leipzig

Doktorandenseminare

Die Mitarbeiter des Fraunhofer IZI legen viel Wert auf interne Kommunikation. Dies spiegelt sich nicht nur in den gemeinsamen Ausflügen und Veranstaltungen wieder, sondern auch in einer Reihe wissenschaftlicher Regelveranstaltungen.

So stellen die Doktoranden der verschiedenen Arbeitsgruppen regelmäßig ihre Arbeiten und Fortschritte im Rahmen einer Seminarreihe vor. Neben einem Einblick in die Themengebiete und Tätigkeiten anderer Arbeitsgruppen, bietet das Seminar auch die Möglichkeit, Probleme bei der alltäglichen Arbeit in einem größeren Kreis zu diskutieren.

Wissenschaftlicher Austausch

Zweimal im Jahr veranstaltet das Institut den Science Day, an dem die Arbeitsgruppen des Instituts ihre wichtigsten Projekte vorstellen und sich über gemeinsame Problemstellungen austauschen. Mit dem Winterausklang fahren Institutsleitung, Arbeitsgruppen und Projekt-Service-Team zum traditionellen Strategiemeeting. 2008 war Oberwiesenthal das Ziel und der Ort für den Gedankenaustausch zur weiteren Institutsentwicklung.

Lehrleistungen

Roche Diagnostics GmbH / Evonik Degussa GmbH, Frankfurt / Main

Real-Time Analyse von lebenden Zellen
(S)

Roche Diagnostics GmbH / IZB mbH, Planegg / Martinsried

Real-Time Analyse von lebenden
Zellen (S)

Roche Diagnostics GmbH / MPI-EVA, Leipzig

Measurement and Kinetic Analysis of
Real-Time Cell Reactions (S)

Roche Diagnostics GmbH / MPI-MZG, Dresden

Measurement and Kinetic Analysis of
Real-Time Cell Reactions (S)

Universität Leipzig

Allergologie (S)

Autoimmunität (S)

Differenzierung von Herzgewebe aus
Stammzellen (V)

Graft-versus-Host-Disease (V)

Immunologie (P/V/K/S)

Immunologie für Zahnmediziner (V)

Immunologie/Infektiologie (V)

Klinische Immunologie in der Praxis (V)

Klinische Praktika (P)

Krankheitsmodelle in der Biomedizi-
nischen Forschung (V)

Medizinische Biotechnologie (V)

Molekulare Diagnostik (V)

Molekulare Onkologie und Immunolo-
gie (P)

Infektiologie und Immunologie (POL)

Regenerative Medizin (V)

Toleranzinduktion (V)

Transfusionsmedizin (S/K)

Umweltmedizin (V)

Waldkrankenhaus Bad Dübener

Rheumatag 2008 (ärztl. Fortbildung) (V)

V = Vorlesung

S = Seminar

P = Praktikum

K = Kurs

POL = Problemorientiertes Lernen

Betreuungsleistungen**Wilhelm-Ostwald-Gymnasium
Leipzig**

»Besondere Lernleistungen« (BELL)

Externe Weiterbildung**»Is seeing believing?«
(Kurs in Immunohistochemie)**

Society for Neuroscience, USA

**15. Arbeitstagung »Mikromethoden
in der Proteinchemie«**

GE Healthcare, Martinsried

2. GMP-Gesprächskreis

Regierungspräsidium Dresden, Dresden

4. Leipziger Tierärztekongress

Universität Leipzig, Leipzig

**6th Benjamin Franklin Stem Cell
Workshop**

Charité, Berlin

Basic Real Time PCR

Applied Biosystems, Darmstadt

**Die sachkundige Person / Qualified
Person**

Concept Heidelberg, Mannheim

Einführung in die FACS Analytik

Beckmann Coulter, Krefeld

**Einweisungsseminar Durchfluss-
zytometer FC500**

Beckman Coulter GmbH, Krefeld

**Facharztweiterbildung Innere
Medizin**

Praxis PD Dr. Hoheisel, Leipzig

**GLP aktuell – Gerätequalifizierung
und Computervalidierung**Fortbildungszentrum für Technik und
Umwelt, Karlsruhe**Hochschullehrertraining**

Universität Leipzig, Leipzig

Jahrestagung DGK

DGK, Mannheim

Jahrestagung DPG

DPG, Köln

Kurs für Klinische Studienleiter

IMISE, Universität Leipzig, Leipzig

Kurs für VersuchstierkundeMedizinisch-Experimentelles-Zentrum,
Universität Leipzig, Leipzig**LightCycler-Seminar**

Roche, Mannheim

**Mikroskop-basierte Zytometrie:
Screening Station scan von
Olympus**3. Leipziger Fluoreszenz-Kolloquium,
Leipzig**Scientific Sessions 2008**

AHA, New Orleans, USA

**Sources for Stem Cell Transplanta-
tions: Think across Borders**Deutsche Gesellschaft für Regenerative
Medizin e. V., Heidelberg**SPSS-Kurs**

IMISE, Universität Leipzig, Leipzig

StrahlenschutzkursFachhochschule Wiesbaden, Rüssels-
heim**Tierversuchskurs**

Universität Leipzig, Leipzig

Transgene Tiere

Charles River, Berlin

**Validierung analytischer Methoden
in der Biotechnologie**

Concept Heidelberg, Heidelberg

Versuchstiere und Tierversuche

Berliner Kompaktkurse, Berlin

Workshop Decyder Software

GE Healthcare/TU Dresden, Dresden

**Zellviabilitäts-, Proliferations- und
Toxizitätsassays**

PromoCell Academy, Heidelberg

Gutachtertätigkeiten

American Association for the Advancement of Science

Dr. Jörg Baumann
Dr. Sabine Breun

Basic Research in Cardiology

Dr. Alexander Deten

Bioinformatics

Dr. Jörg Hackermüller

Canadian Institutes of Health Research (CIHR, Leaders Opportunity Fund)

Prof. Dr. Nicole zur Nieden

Cardiovasc Research

Dr. Alexander Deten

Circulation Research

Dr. Alexander Deten

Circulation

Dr. Alexander Deten

Clinical and Experimental Immunology

Dr. Nasr Hemdan

Development, Growth & Differentiation

Prof. Dr. Nicole zur Nieden

DFG

Dr. Alexander Deten

Environmental Research

Dr. Nasr Hemdan

European Heart Journals

Dr. Alexander Deten

Fachzeitschrift »Future Drugs – Expert Reviews Vaccines«

Dr. Jörg Lehmann

Fachzeitschrift »Veterinary Immunology and Immunopathology«

Dr. Jörg Lehmann

Fachzeitschrift »The Open Vaccine Journal« (Editorial Board – Nominierung)

Dr. Jörg Lehmann

Fachzeitschrift »The Open Veterinary Science Journal« (Editorial Board)

Dr. Jörg Lehmann

FEBS Letters

Prof. Dr. Nicole zur Nieden

Future Virology

Dr. Jörg Baumann

Journal of Biological Chemistry

Dr. Jörg Baumann

Journal of Inorganic Biochemistry

Dr. Nasr Hemdan

Journal of Neuroscience Research

Dr. Johannes Boltze

NIH Immunology Interest Group

Dr. Jörg Baumann
Dr. Sabine Breun

NIH Virology Interest Group

Dr. Jörg Baumann
Dr. Sabine Breun

Nucleic Acids Research

Dr. Jörg Hackermüller

Planta Medica

Dr. Alexander Deten

PLoS One

Dr. Jörg Baumann

Technical Expert zur Bewertung von Fördermittelanträgen bei der europäischen Forschungsinitiative EUREKA

Dr. Gerno Schmiedeknecht

Virology

Dr. Jörg Baumann

Mitgliedschaft in Fachgesellschaften

American Association for the Advancement of Science

Dr. Jörg Baumann
Dr. Sabine Breun

American Heart Association (AHA)

Dr. Alexander Deten

American Society of Hematology

Dr. Christoph Schimmelpfennig

Arbeitskreis Experimentelle Stammzelltransplantation

Dr. Stephan Fricke

Britische Gesellschaft für Altersforschung

Dr. Alexandra Stolzing

CellNet

Prof. Dr. zur Nieden

Deutsche Gerontologische und Geriatriische Gesellschaft

Dr. Alexandra Stolzing

Deutsche Gesellschaft für Altersforschung

Dr. Alexandra Stolzing

Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI)

Dr. Jörg Lehmann
Prof. Dr. Ulrich Sack
Dr. Nasr Hemdan
Dr. Stephan Fricke

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

Dr. Alexander Deten

Deutsche Gesellschaft für Regenerative Medizin

Dr. Alexandra Stolzing
Prof. Dr. zur Nieden
Dr. Stephan Fricke

Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft (DPHG)

Catharina Frey-Duisberg

Deutsche Physikalische Gesellschaft (DPG)

Dr. Alexander Deten

Deutscher Verband Technischer Assistenten in der Medizin e.V.

Ulrike Ehlert

Deutscher Hochschulverband (DHV)

Dr. Alexander Deten

European Autoimmunity Standardization Initiative (EASI)

Prof. Dr. Ulrich Sack

Freunde der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig e.V.

Dr. Jörg Lehmann

Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie

Florian Csintalan

Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin

Prof. Dr. Ulrich Sack

Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-SOLAS)

Dr. Jörg Lehmann

Gesellschaft für Virologie

Dr. Jörg Baumann

Dr. Sabine Breun

Gesellschaft für Zytometrie

Prof. Dr. Ulrich Sack

Gesellschaft zur Förderung der Immundiagnostik

Dr. Manja Kamprad

Prof. Dr. Ulrich Sack

International Society for Herat Research (ISHR)

Dr. Alexander Deten

International Society for Stem Cell Research

Prof. Dr. zur Nieden

International Study Group for Stem Cell Therapy (ISGSCT)

Prof. Dr. zur Nieden

NIH Immunology Interest Group

Dr. Jörg Baumann

Dr. Sabine Breun

NIH Virology Interest Group

Dr. Jörg Baumann

Dr. Sabine Breun

Regenerate

Prof. Dr. zur Nieden

Society for Developmental Biology

Prof. Dr. zur Nieden

Society for Neuroscience

Dr. Johannes Boltze

Alexander Kranz

Doreen Reich

Daniel Wagner

STEPS / STAIR

Dr. Johannes Boltze

Daniel Wagner

Student Society for Stem Cell Research

Prof. Dr. zur Nieden

The RNA Society

Dr. Antje Kretzschmar

Dr. Jörg Hackermüller

Preise

Dr. Johannes Boltze

AG Neuroreparatur

Hugo-Geiger-Preis der Fraunhofer Gesellschaft im Bereich: Experimentelle Zelltherapie des Schlaganfalls in der Ratte

Dr. Johannes Boltze

AG Neuroreparatur

Auszeichnung des 7th Leipzig Research Festival for Life Sciences für seine experimentelle Arbeit im Bereich: Experimentelle Zelltherapie des Schlaganfalls in der Ratte

Prof. Dr. Nicole zur Nieden

AG Stammzelltechnologie

Dr. Johannes Boltze

AG Neuroreparatur

Dr. Alexandra Stolzing

AG Stammzellbiologie

Publikumspreise für gut verständliche Projektdarstellung zur Langen Nacht der Wissenschaft



Veranstaltungen

Eröffnung des neuen Hauptgebäudes

Mehr als 180 erlesene Gäste aus Politik, Wirtschaft und Forschung zog es am 27. Juni ins neue Fraunhofer IZI, um gemeinsam mit den Mitarbeitern die Eröffnung der Fraunhofer »Wissenschaftszelle« zu feiern. Nach drei Jahren Arbeit und Forschung in den Räumen der benachbarten BIO CITY, steht den derzeit 120 Mitarbeitern seit Mitte April 2008 endlich ein eigenes Institut zur Verfügung. Der in seiner Form an eine Zelle erinnernde Neubau verfügt über insgesamt 4547m² umfangreich ausgestattete Nutzfläche. Den Zellkern bildet das lichtdurchflutete Atrium, das mit seinen gemütlichen Sitzcken als Treffpunkt und Kommunikationszentrum des Instituts dient. Insgesamt konnten mit dem Entwurf des Architekturbüros Heinle, Wischer und Partner hervorragende Voraussetzungen für innovative Forschung in modernem Ambiente geschaffen werden.

Die Kosten für den Neubau inklusive Erstausrüstung beliefen sich auf insgesamt 24,6 Mio Euro. Träger der Kosten waren die Europäische Union, der Freistaat Sachsen sowie das Bundesministerium für Bildung und Forschung und die Fraunhofer-Gesellschaft. Das Grundstück stellte die Stadt Leipzig zur Verfügung. Zur Eröffnungsfeier erschienen hochkarätige Politiker und beglückwünschten sowohl Institutsleiter Prof. Frank Emmrich als auch Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen zum neuen Institut, das den Wissenschaftsstandort Leipzig um ein weiteres Element bereichert. Die Botschaft der Festredner war eindeutig: Die Bedeutung der regenerativen Medizin sowie der Forschung im Bereich Biotechnologie nimmt stetig zu und die Ansiedlung des Fraunhofer IZI in Leipzig bietet großes Potenzial für die Stadt Leipzig sowie das Land Sachsen. Dies bekräftigten die Sächsische Staatsministerin Dr. Eva-Maria Stange, der Leipziger Oberbürgermeister Burkhard Jung, der Finanzvorstand der Fraun-

hofer-Gesellschaft Dr. Alfred Gossner sowie der Prorektor der Universität Leipzig Prof. Martin Schlegel. Der Beauftragte der Bundesregierung für die neuen Länder und ehemalige Oberbürgermeister der Stadt Leipzig, Wolfgang Tiefensee, betonte die Verbindung von Wissenschaft und Wirtschaft: »Dadurch werden wissenschaftliche Erkenntnisse schnell in die wirtschaftliche Anwendung überführt und produktiv genutzt.«

Im Anschluss an die offiziellen Reden und Glückwünsche erwarteten die Gäste exklusive Führungen durch die Labore des Instituts sowie kulinarische Experimente an der Suppenbar. Mit einem molekularen Cocktail stießen Gäste und Mitarbeiter an: Auf eine erfolgreiche Zukunft im neuen Fraunhofer IZI!



Impressionen zur Eröffnungsfeier des neuen Institutsgebäudes, 27. Juni 2008. Mittleres Bild (v. l. n. r.): Wolfgang Tiefensee, Dr. Eva-Maria Stange, Burkhard Jung, Prof. Martin Schlegel, Dr. Alfred Gossner und Prof. Frank Emmrich. Unteres Bild: Ensemble Amarcord.

Der Sommer der Wissenschaften

»Jede Wissenschaft bedarf der Mathematik, die Mathematik bedarf keiner.« Dieses Zitat des Mathematikers Jakob I. Bernoulli kann als ein guter Grund für die Teilnahme des Fraunhofer IZI am »Sommer der Wissenschaften« im Jahr der Mathematik 2008 in Leipzig gelten.

Der Startschuss für die Wissenschaftswoche fiel mit der »Langen Nacht der Wissenschaften« am 28. Juni. Bei der ersten Wissenschaftsnacht in Leipzig durfte auch das neu eröffnete Fraunhofer IZI nicht fehlen. Und so hatten sich die Mitarbeiter etwas Besonderes für die Besucher ausgedacht und luden zum »Cocktail der Wissen schafft«. Das Institut zeigte sich mit gemütlicher Lounge und Cocktailbar von seiner modernen Seite. Während Cocktails wie Immuno Colada oder Kryopirinha zum Verweilen einluden, gab es außerdem allerhand zum Schauen, Staunen und Mitmachen:

- Was sind Stammzellen und wofür können sie eingesetzt werden?
- Immunsystem: Was sind Antikörper und Antigene?

- Wie funktionieren Impfungen?
- Medizinische Gentechnik: Was ist DNA? Was ist RNA?

In Führungen boten die Mitarbeiter spannende Einblicke in die Reinraumanlagen zur pharmazeutischen Gewebeherstellung. Dabei erläuterten sie ihre experimentellen Aufgaben und warum die speziellen Labore so wichtig für ihre Arbeit sind. In den Laboren konnten Besucher zum »Wissenschaftler für 10 Minuten« werden und Einblicke in die alltägliche Laborarbeit erhalten, vom Mikroskopieren von Zellen und Gewebeschnitten bis hin zur Elektrophorese. Viel zu tun gab es auch für die Mitarbeiter aus der Personalabteilung. Sie stellten die Berufe der Fraunhofer IZI-Mitarbeiter vor und berieten umfassend zu den Themen Bewerbung und Studienwahl. Besonderes Highlight des Abends war eine Diskussionsrunde mit Institutsleiter Frank Emmrich. Nach einer Einführung in die Thematik »Regenerative Medizin und Stammzellen« entwickelte sich eine lebhaftes Gesprächsrunde. Die Besucher stellten Fragen und äußerten Ängste, Befürchtungen, aber auch Hoffnungen. Gegen 24 Uhr schloss sich die Drehtür

der Fraunhofer-Wissenschaftszelle und entließ die letzten der insgesamt 1 000 Gäste in die Nacht.

In der darauf folgenden Woche fand im Zentrum Leipzigs ein großer Jahrmarkt der Wissenschaften statt. Der Mensch, Mittelpunkt der Forschung am Fraunhofer IZI, setzt sich aus einer enormen Menge von zähl- und berechenbaren Bestandteilen zusammen. Um diese unvorstellbaren Mengen fassbarer zu machen, ging es am Stand des Fraunhofer IZI um konkrete Größen, Mengen und Wahrscheinlichkeiten:

- Wie viele Wärmerezeptoren befinden sich auf meiner Hand?
- Wie viel wiegt das menschliche Genom?
- Mit welcher Wahrscheinlichkeit erbe ich die Blutgruppe meiner Mutter?

Als Veranschaulichung dienten spielerische Aktionen, die vor allem bei den zahlreichen Schulklassen auf große Resonanz stießen. Plüschmikroben mussten Krankheiten zugeordnet, die Blutmenge im menschlichen Körper geschätzt und im Zellmemory Zellen mit den richtigen Körperteilen kombiniert werden.



Impressionen – Lange Nacht der Wissenschaften und Wissenschaftssommer 2008.



3. Fraunhofer Life Science Symposium

Schlaganfälle und Herzinfarkte zählen in den Industriestaaten zu den häufigsten Todesursachen. Selbst bei einer erfolgreichen Akutbehandlung müssen Patienten in vielen Fällen noch lange mit den Folgeschäden leben. Aus diesem Grund lautete das Leitthema des 3. Fraunhofer Life Science Symposiums 2008 »Ischämie & Regeneration«. »Das Fraunhofer Life Science Symposium bietet eine professionelle Kulisse zur Vorstellung und Diskussion neuer therapeutischer Ansätze für diese Erkrankungen.« so Professor Frank Emmrich, Direktor des Fraunhofer IZI.

Daher kamen am 24. und 25. Oktober im Fraunhofer IZI rund 120 Wissenschaftler, Mediziner und Industrievertreter zusammen, um neue Therapieansätze vorzustellen und zu diskutieren. Zu den namhaften Keynote-Referenten gehörten Prof. Gustav Steinhoff (Rostock), Dr. Brigitte Onteniente (Paris), Prof. Bodo-Eckehard Strauer (Düsseldorf), Prof. Jürgen Hescheler (Köln), Dr. Bernd Stratmann (Bochum) und Prof. Ulrich Dirnagl (Berlin). Sie und die Teilnehmer

aus insgesamt 12 Nationen stellten sich den Fragen: Kann sich das Herz regenerieren? Gibt es Stammzellen im Herzen? Können Stammzellen aus dem Knochenmark Herzgewebe regenerieren? Jedes Jahr ereignen sich über 150 000 Schlaganfälle in Deutschland; bieten Stammzellen eine Möglichkeit zur Therapie? Und wie können neue Ansätze in die Klinik übertragen werden?

Begleitet wurde das Symposium von einer Poster- und Industrieausstellung im hellen Atrium des Instituts. Die Einbindung von biotechnologischen und pharmazeutischen Unternehmen in die wissenschaftliche Veranstaltung verfolgt das Ziel, Wissenschaftler und Industrievertreter in direkten Kontakt zu bringen, damit Forschung schneller und effektiver in die Praxis übertragen werden kann. Die Fortsetzung der Symposienreihe scheint gesichert. Für das nächste Jahr steht der Titel der Veranstaltung bereits fest: »4. Fraunhofer Life Science Symposium: Rapid Prototyping and Scaffolds – New Techniques for Tissue Engineering«.

Informationen unter: www.fs-leipzig.com



Fraunhofer Innovationsforum »Demografie und Gesundheitsressourcen«

Eine Premiere feierte am 23. Oktober 2008 das »Fraunhofer-Innovationsforum«. In Zusammenarbeit mit der Europäischen Vereinigung für Vitalität und Aktives Altern eVAA e.V. aus Leipzig sollen im Rahmen dieser neuen Veranstaltungsreihe jährlich wechselnde Gesundheitsthemen in den Mittelpunkt rücken. Zum Auftakt ging es unter der Schirmherrschaft von Bundesministerin Dr. Annette Schavan um »Demografie + Gesundheitsressourcen«. Hochkarä-

tige Entscheidungsträger aus Wissenschaft, Medizin, Wirtschaft, Politik und Bildung diskutierten den demografischen Wandel und die sich rasant wandelnde Arbeits- und Lebenswelt.

Experten präsentierten ihre Lösungsansätze für die neuen Herausforderungen an moderne Gesellschaften. Abgerundet wurde die Veranstaltung mit einem stilvollen Abendessen im festlich beleuchteten Atrium des Fraunhofer IZI.



Weitere Veranstaltungen

Auch andere Institute, Vereine und Unternehmen zog es im vergangenen Jahr an das Fraunhofer IZI. Die neuen und modern ausgestatteten Räume in der architektonisch beeindruckenden Zelle bieten die optimale Kulisse für Tagungen und Sonderveranstaltungen. Im letzten Quartal von 2008 gaben sich die Veranstalter förmlich die Klinke in die Hand.

Zu einer der wichtigsten Veranstaltungen von externen Organisatoren zählte die der IHK Leipzig. »Wirtschaft trifft Wissenschaft« hieß es am 4. Dezember im Fraunhofer IZI. Zu diesem Anlass erhielten Hochschulen und

Unternehmen die Möglichkeit, sich vorzustellen und für sich zu werben. Ein Workshop und Vorträge informierten über die Themen Innovation durch Kooperation, wirtschaftliche Rahmenbedingungen u. a. Als geladener Gast sprach Staatsminister Thomas Jurk über die sächsische Wirtschafts- und Technologiepolitik und wie sich die Potenziale der Region Leipzig optimal entfalten können.

Ebenfalls von großem Interesse für die Fraunhofer-Forscher war der Besuch der DAAD-Delegation am 10. Dezember 2008. Die Wissenschaftler konnten dem US-amerikanischen Besuch aus Postdocs und jungen Wissenschaftlern

sich und ihre Arbeit vorstellen und somit eine potenzielle Grundlage für zukünftigen Wissens- und Experten-austausch schaffen.

Weitere Veranstaltungen des Jahres 2008 umfassten die Jahrestagung der Landesarbeitergemeinschaft SCHULE-WIRTSCHAFT am 6. November, das Fraunhofer-IT-Treffen am 11. und 12. November und das »Forum Gesundheitspolitik« der CDU am 17. November mit dem Sächsischen Ministerpräsidenten Stanislaw Tillich.



Prof. Dr. Frank Emmrich und der Sächsische Staatsminister für Wirtschaft und Arbeit Thomas Jurk.



Sachsens Ministerpräsident Stanislaw Tillich im Gespräch mit Ausstellern im Foyer des Fraunhofer IZI.



IHK-Veranstaltung »Wirtschaft trifft Wissenschaft«.

Auftritte auf Messen und Konferenzen

1. Leipziger Human- und Tiermedizin-Symposium Infektion und Immunität: Forschung – Entwicklung – Anwendung (P)
21.1.2008, Leipzig

11th German Meeting on Th1/Th2 research (V)
18. - 19.6.2008, Marburg

13th Annual Meeting of the RNA Society (P)
28.7. - 2.8.2008, Berlin

2. Jahrestagung der GHUP (V)
1. - 4.10.2008, Graz, Österreich

2nd World Immune Regulation Meeting (P)
17. - 20.3.2008, Davos, Schweiz

3. Fraunhofer Life Science Symposium (V/P)
24. - 25.10.2008, Leipzig

33. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (P)
19. - 22.9.2008, Hamburg

4th Innovationsforum Multiparameteranalytik (V)
27. - 29.3.2008, Senftenberg

4th Spring School on Immunology (P)
3. - 7.3.08, Ettal

6th International Congress on Autoimmunity (V/P)
10. - 14.09.2008, Porto, Portugal

7th Leipzig Research Festival for Life Science 2008 (P)
12.12.2008, Leipzig

Advances in Microarray Techniques (V)

7.-8.5.2008, Barcelona, Spanien

Allergologische und Infektiologische Fragen in Praxis und Klinik (V)

19.1.2008, Leipzig

Applied Biosystems RNA world tour (V)

28.1.2008, Dresden

BioStar (V)

9.-11.10.2008, Stuttgart

BMBF Wettbewerb Biofuture (P)

28.1.2008, Berlin

Crosstalk Seminar Series – Corpus Christi College (V)

Cambridge, UK

DAAD Information Tour 2008 (V)

10.12.08, Leipzig

DGfI-Jahrestagung (P)

3.-6.9.2008, Wien, Österreich

DGHO (P)

10.-14.10.2008, Wien, Österreich

DGKL-Jahrestagung (P)

21.-24.09.2008, Mannheim

EASI Conference (V)

12.9.2008, Porto, Portugal

Environmental Toxicology Seminar Series – University of California (V)

Riverside, USA

Forum Bioinformatik (V)

24.10.2008, Leipzig

Futuresax (V)

15.10.2008, Dresden

Gondar University Seminar (V)

6.2009, Gondar, Äthiopien

II Sympozjum Standaryzacja W Immunologii / VI Konferencja Naukowa – Szkoleniowa (V)

27.-29.11.2008, Poznan, Polen

Informa Conference »Biobanking and Biorepositories« – Evening Seminar: Comparison of Legal and Regulatory Frameworks Around Biobanking (V)

13.-16.4.2008, Zürich, Schweiz

Jahrestagung der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft (P)

25.-27.6.2008, Braunschweig

Jahrestagung DPG (V)

4.3.2008, Köln

microRNAs Europe 2008 Meeting (P)

2.-4.11.2008, Cambridge, UK

PulmoTension Meeting (V)

18.4.2008, Frankfurt

Seminar Series – Burnham Institute (V)

San Diego, USA

Seminar Series – Wake Forest Institute for Regenerative Medicine (V)

Winston-Salem, USA

Stem Cell Center Lunch Talks – University of California Riverside (V)

Riverside, USA

Tagung der Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (V)

8.11.2008, Leipzig

TBI Winterseminar 2008 (V)

19.-24.2.2008, Bled, Slowenien

Technology Forum Diagnostics and Bioanalytical Devices (V)

9.-10.12.2008, Frankfurt

The 6th International Workshop »Slide-Based Cytometry« (P)

3.-5.4.2008, Leipzig

V = Vortrag
S = Infostand
P = Poster



Publikationen

Zeitschriftenartikel

- Ackermann GE, Domenighetti AA, Deten A, Bonath I, Marenholz I, Pedrazzini T, Erne P, Heizmann CW. **S100A1 deficiency results in prolonged ventricular repolarization in response to sympathetic activation.** *Gen Physiol Biophys.* 2008; 27 (2): 127-42
- Bold A, Wurth R, Keller T, Trahorsch T, Voigt P, Schubert S, Sack U. **Low-cost enumeration of CD4+ T cells using a density-based negative selection method (RosettaSep™) for the monitoring of HIV-infected individuals in non-OECD countries.** *Cytometry A.* 2008; 73 (1): 28-35
- Boltze J, Förtschler A, Nitzsche B, Waldmin D, Hoffmann A, Boltze CM, Oreyer AY, Goldammer A, Reischauer A, Härtig W, Geiger KD, Barthel H, Emmrich F, Gille U. **Permanent middle cerebral artery occlusion in sheep: a novel large animal model of focal cerebral ischemia.** *J Cereb Blood Flow Metab.* 2008; 28 (12): 1951-64
- Daegelman C, Herberth G, Röder S, Herbarth O, Giese T, Krämer U, Behrendt H, Borte M, Heinrich J, Emmrich F, Lehmann I; LISAplus study group. **Association between suppressors of cytokine signalling, T-helper type 1/T-helper type 2 balance and allergic sensitization in children.** *Clin Exp Allergy.* 2008; 38 (3): 438-48
- Davis LA, zur Nieden NI. **Mesodermal fate decisions of a stem cell: the Wnt switch.** *Cell Mol Life Sci.* 2008; 65 (17): 2658-2674
- Geßner C, Dihazi H, Brettschneider S, Hammerschmidt S, Kuhn H, Eschrich K, Keller T, Engelmann L, Sack U, Wirtz H. **Presence of cytokeratins in exhaled breath condensate of mechanical ventilated patients.** *Respir. Med.* 2008; 102 (2): 299-306
- Goettsch W, Schubert A, Morawietz H. **Expression of human endothelin-converting enzyme isoforms: role of angiotensin II.** *Can J Physiol Pharmacol.* 2008; 86 (6): 299-309
- Gorr TA, Deten A. **Manipulating myocyte cell cycle control for cardiac repair.** *Cardiovasc Res.* 2008; 80 (2): 161-2
- Hau S, Reich DM, Scholz M, Naumann W, Emmrich F, Kamprad M, Boltze J. **Evidence for neuroprotective properties of human umbilical cord blood cells after neuronal hypoxia in vitro.** *BMC Neurosci* 2008; 9: 30
- Haussig S, Schubert A, Mohr FW, Dhein S. **Sub-chronic nicotine exposure induces intercellular communication failure and differential down-regulation of connexins in cultured human endothelial cells.** *Atherosclerosis.* 2008; 196 (1): 210-8
- Hemdan NY. **The role of interleukin-12 in the heavy metal-elicited immunomodulation: relevance of various evaluation methods.** *J Occ. Med. Toxicol.* 2008 Nov 6; 3: 25
- Hoffmann S, Cepok S, Grummel V, Lehmann-Horn K, Hackermüller J, Stadler PF, Hartung HP, Berthele A, Deisenhammer F, Wassmuth R, Hemmer B. **HLA-DRB1*0401 and HLA-DRB1*0408 are strongly associated with the development of antibodies against interferon-beta therapy in multiple sclerosis.** *Am J Hum Genet.* 2008; 83 (3): 219-27
- Hollenbach M, Hintersdorf A, Huse K, Sack U, Bigl M, Groth M, Santel T, Buchold M, Lindner I, Otto A, Sicker D, Schellenberger D, Almendinger J, Pustowoit B, Birkemeyer C, Platzer M, Oerlecke I, Hemdan NY, Birkenmeier G. **Ethyl pyruvate and ethyl lactate down-regulate the production of pro-inflammatory cytokines and modulate expression of immune receptors.** *Biochem. Pharmacol.* 2008; 76 (5): 631-644
- Hoppe A, Kamprad M, Wegmann C, Wötzel M, Hauss J, Emmrich F, Fangmann J, Sack U. **Natürliche Killerzellen und natürliche Killer-T-Zellen bei Nierentransplantation.** *LaboratoriumsMedizin.* 2008; 32 (3): 140-147
- Kaczkowski B, Torarinsson E, Reiche K, Havgaard JH, Stadler PF, Gorodkin J. **Structural profiles of human miRNA families from pairwise clustering.** *Bioinformatics.* 2008 Dec 4 [Epub ahead of print]
- Kralisch S, Sommer G, Stangl V, Köhler U, Kratzsch J, Stepan H, Faber R, Schubert A, Lössner U, Vietzke A, Bluher M, Stumvoll M, Fasshauer M. **Secretory products from human adipocytes impair endothelial function via nuclear factor kappaB.** *Atherosclerosis.* 2008; 196 (2): 523-31
- Kyaw WO, Uhlig A, Koller G, Sack U, Schusser GF. **Hämoglobin und Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha im Blut von Pferden mit Kolik oder akuter Kolitis.** *Berl Munch. Tierarztl. Wochenschr.* 2008; 121: 440-445
- Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J, Brockow I, Koletzko S, Krämer U, Behrendt H, Herbarth O, von Berg A, Bauer CP, Wichmann HE, Heinrich J; GINI Study Group; LISA Study Group. **Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children.** *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177 (12): 1331-1337
- Pfefferkorn P, Scholz U, Veneruso V, Nikolaus T, Madin K, Eichenlaub U, Schubert A, Lehmann J. **Influence of Serum Deprivation on Adherence and Proliferation of Murine Mesenchymal Progenitor Cells Analysed with Roche's xCELLigence System.** *Biochemica.* 2008; (4): 14-16
- Pierzchalski A, Robitzki A, Mittag A, Emmrich F, Sack U, O'Connor JE, Bocsi J, Tarnok A. **Cytomics and nanobioengineering.** *Cytometry B Clin Cytom.* 2008; 74 (6): 416-426
- Quintana L, zur Nieden NI, Semino CE. **Morphogenetic and regulatory mechanisms during developmental chondrogenesis.** *Tissue Eng Part B Rev.* 2008 Dec 8. [Epub ahead of print]
- Rabald S, Marx G, Mix B, Stephani C, Kamprad M, Cross M, Boltze J, Briest W, Zimmer HG, Deten A. **Cord blood cell therapy alters LV remodeling and cytokine expression but does not improve heart function after myocardial infarction in rats.** *Cell Physiol Biochem.* 2008; 21 (5-6): 395-408
- Reich DM, Hau S, Stahl T, Scholz M, Naumann W, Emmrich F, Boltze J, Kamprad M. **Neuronal hypoxia in vitro: investigation of therapeutic principles of HUCB-MNC and CD133+ stem cells.** *BMCNeurosci.* 2008; 9: 91
- Rose D, Hertel J, Reiche K, Stadler PF, Hackermüller J. **NcDNAalign: plausible multiple alignments of non-protein-coding genomic sequences.** *Genomics.* 2008; 92 (1): 65-74
- Rose D, Jöris J, Hackermüller J, Reiche K, Li Q, Stadler PF. **Duplicated RNA genes in teleost fish genomes.** *J Bioinform Comput Biol.* 2008; 6 (6): 1157-75

- Sack U, Emmrich F.
Monoklonale Antikörper: Prinzipien, Herstellung, Anwendung und Nebenwirkungen.
Internist. 2008; 49 (4): 921-928
- Santel T, Pflug G, Hemdan NY, Schafer A, Hollenbach M, Buchold M, Hintersdorf A, Lindner I, Otto A, Bigl M, Oerlecke I, Hutschenreuter A, Sack U, Huse K, Groth M, Birkemeyer C, Schellenberger W, Gebhardt R, Platzer M, Weiss T, Vijayalakshmi MA, Kruger M, Birkenmeier G.
Curcumin inhibits glyoxalase 1: a possible link to its anti-inflammatory and anti-tumor activity.
PLoS. ONE 2008; 3: e3508
- Schimmelpfennig C, Schmiedeknecht A, Emmrich F.
Visualisierung von Immunfunktionen mithilfe von Biolumineszenz Imaging.
Biospektrum 2008; 14 (5): 481-482
- Schimmelpfennig C.
Biolumineszenz- und Fluoreszenz-Imaging: Ein neues Verfahren zur nicht-invasiven Bildgebung von zellbiologischen Prozessen in Kleintieren.
Ingenieur Nachrichten, 2008, (2): 10
- Schoefer Y, Zutavern A, Brockow I, Schäfer T, Krämer U, Schaaf B, Herbarth O, von Berg A, Wichmann HE, Heinrich J; LISA study group.
Health risks of early swimming pool attendance.
Int J Hyg Environ Health. 2008; 211 (3-4): 367-73
- Schulz SM, Köhler G, Schütze N, Knauer J, Straubinger RK, Chackerian AA, Witte E, Wolk K, Sabat R, Iwakura Y, Hölscher C, Müller U, Kastelein RA, Alber G.
Protective immunity to systemic infection with attenuated Salmonella enterica serovar enteritidis in the absence of IL-12 is associated with IL-23-dependent IL-22, but not IL-17.
J Immunol. 2008; 181:7891-901
- Sonnleitner E, Sorger-Domenigg T, Madej MJ, Findeiss S, Hackermüller J, Hüttenhofer A, Stadler PF, Bläsi U, Moll I.
Detection of small RNAs in Pseudomonas aeruginosa by RNomics and structure-based bioinformatic tools.
Microbiology. 2008; 154 (Pt 10): 3175-87
- Treese C, Mittag A, Lange F, Tarnok A, Loesche A, Emmrich F, Lehmann J, Sack U.
Characterization of fibroblasts responsible for cartilage destruction in arthritis.
Cytometry A. 2008; 73 (4): 351-360
- Trepnau D, Ulrich E, Uhlig R, Lindner T, Selbitz HJ, Rösler U, Gabert J, Bergfeld U, Fehlhaber K, Brabetz W, Lehmann J.
Antikörperantwort nach Impfung von Mastschweinen mit einem Salmonella-Typhimurium-Lebendimpfstoff in Abhängigkeit von der Applikationsform.
Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. 2008; 121: 334-340
- Ueberham E, Lindner R, Kamprad M, Hiemann R, Hilger N, Woithe B, Mahn D, Cross M, Sack U, Gebhardt R, Arendt T, Ueberham U.
Oval cell proliferation in p16INK4a expressing mouse liver is triggered by chronic growth stimuli.
J. Cell. Mol. Med. 2008; 12 (2): 622-638
- Weimann A, Eisele RM, Pawellek S, Hippler-Benscheid M, Rüggeberg A, Cammann H, Radke C, Müller C, Klupp J, Sack U, Lun A.
Diagnostic value of peripheral blood markers for acute rejection in LTX-patients receiving anti IL-2R antibodies.
LaboratoriumsMedizin. 2008; 32 (3): 148-157
- Willms H, Wiechmann V, Sack U, Gillissen A.
Tracheobronchopathia osteochondroplastica: A rare cause of chronic cough with haemoptysis.
Cough. 2008 Jun 30; 4: 4
- Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, von Berg A, Diez U, Borte M, Kraemer U, Herbarth O, Behrendt H, Wichmann HE, Heinrich J; LISA Study Group.
Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA.
Pediatrics. 2008; 121: e44-52
- Conrad K, Schöbler W, Sack U.
Verbesserung der serologischen Autoimmundiagnostik durch multiparametrische Autoantikörper-Analytik.
In: K. Conrad, W. Lehmann, U. Sack, U. Schedler: Multiparameteranalytik – Methoden, Applikationen, Perspektiven. Lengerich, Berlin, Riga, Rom, Wien, Zagreb: Pabst (2008), 261-302
- Großmann K, Hiemann R, Berger I, Böhm A, Nitschke J, Tanneberger B, Conrad K, Roggenbuck D, Sack U, Lehmann W.
Die universelle Plattform Bio-response für die kombinierte zelluläre und partikelbasierte Analytik.
In: K. Conrad, W. Lehmann, U. Sack, U. Schedler: Multiparameteranalytik – Methoden, Applikationen, Perspektiven. Lengerich, Berlin, Riga, Rom, Wien, Zagreb: Pabst (2008), 118-132
- Hiemann R, Conrad K, Roggenbuck D, Großmann K, Michel J, Anderer U, Sack U.
Die HEp-2-Zelle als Target für multiparametrische Autoantikörperanalytik – Automatisierung und Standardisierung.
In: K. Conrad, W. Lehmann, U. Sack, U. Schedler: Multiparameteranalytik – Methoden, Applikationen, Perspektiven. Lengerich, Berlin, Riga, Rom, Wien, Zagreb: Pabst (2008), 98-117
- Lehmann I, Lehmann J.
Flow cytometric analysis of intracellularly stained cytokines, phosphoproteins, and microbial antigens.
In: Sack, U., Tarnok, A., Rothe, G. (Eds.): Cellular Diagnostics. pp 459-475, Basel, Karger, 2008, ISBN 978-3-8055-8555-2
- Lun A, Sack U.
Monitoring of organ-transplanted patients.
In: Sack, U., A. Tarnok, G. Rothe (Eds.): Cellular Diagnostics. Basel: Karger (2008), 558-579

Buchbeiträge

Bücher

Michel J, Martin F, Rössler J, Berndt A, Philipp S, Kaltschmidt K, Mannigel K, Hiemann R, Sack U, Anderer U.

Zellkultur und Zellpräparation für die Multiparameteranalytik.

In: K. Conrad, W. Lehmann, U. Sack, U. Schedler: Multiparameteranalytik – Methoden, Applikationen, Perspektiven. Lengerich, Berlin, Riga, Rom, Wien, Zagreb: Pabst (2008), 32-47

Sack U, Conrad K.

Möglichkeiten und Perspektiven der Multiparameterdiagnostik.

In: K. Conrad, W. Lehmann, U. Sack, U. Schedler: Multiparameteranalytik – Methoden, Applikationen, Perspektiven. Lengerich, Berlin, Riga, Rom, Wien, Zagreb: Pabst (2008), 223-240

Sack U, Gerling F, Tarnok A.

Lymphocyte subsets in the peripheral blood of healthy children.

In: Sack, U., A. Tarnok, G. Rothe (Eds.): Cellular Diagnostics. Basel: Karger (2008), 261-271

Sack U, Wirtz H, Gessner C.

Major key topics about cytokines in exhaled breath condensate (EBC).

In: A. Esquinas (Ed.): Yearbook of Respiratory Care Clinics and Applied Technologies. Molina de Segura, Murcia, Spain: World federation of respiratory care and applied technologies, 2008, 647-652

zur Nieden NI.

Stammzellen zur Prädiktion von Entwicklungstoxizität im pharmakologischen Screening.

In: K. Conrad, W. Lehmann, U. Sack, U. Schedler: Multiparameteranalytik – Methoden, Applikationen, Perspektiven. Lengerich, Berlin, Riga, Rom, Wien, Zagreb: Pabst (2008), S. 198-22

Conrad K, Lehmann W, Sack U, Schedler U.

Multiparameteranalytik – Methoden, Applikationen, Perspektiven.

Lengerich, Berlin, Riga, Rom, Wien, Zagreb: Pabst (2008)

Sack U, Tarnok A, Rothe G (Eds.).

Cellular Diagnostics.

Basel: Karger (2008)

Sonstige Publikationen

Binder L, Fricke S.

Auswertung von experimentellen in vivo GVHD-Modellen.

Besondere Lernleistung, Dezember 2008, Leipzig

Fachpressemeldung, 10.10.2008

Krebsdiagnose per Atemluft.

Transkript; Internet: http://www.transkript.de/startseitenartikel/?tx_ttnews%5Btt_news%5D=9031&cHash=67c8235a43

Fachpressemeldung, 17.11.2008

Spuren im Atem.

meditec International – Das Fachmagazin für die Medizintechnik; <http://meditec.mi-verlag.de/2008/11/17/spuren-im-atem>

Fricke S.

Toleranzinduktion bei Organtransplantationen.

Selbsthilfegruppe Herzzentrum Leipzig, Selbsthilfegruppe für Herz- und Lungentransplantierte, wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. F.-W. Mohr, Nov. 2008, Leipzig

Fricke S.

Zwangserkrankungen: alte und neue Einblicke.

Selbsthilfegruppe »Wider den Zwang«. Selbsthilfegruppe für Patienten mit Zwangserkrankungen, wissenschaftliche Leitung: Dr. S. Fricke, Aug. 2008, Annaberg

Pressemitteilung der Stiftung Industrieforschung, 9. September 2008 (DPA)

Atemfeuchtigkeit verrät Lungenkrebs: Leipziger Forscher entwickeln neuartiges Testverfahren zur Früherkennung von Lungentumoren.

Internet: http://www.stiftung-industrieforschung.de/seiten/hauptframe_neu.html

Roche Diagnostics GmbH, Dr. Burkhard Ziebolz

Influence of Serum Deprivation on Adherence and Proliferation of Murine Mesenchymal Progenitor Cells Analysed with Roche's xCELLigence System.

Media News Pressemitteilung Roche http://www.roche.com/de/media/media_releases/med_dia_2008-10-30.htm

Schmiedeknecht G.

GMP Manufacturing of Investigational Medicinal Products at the IZI.

re.news 01.2008, 3-4 (<http://www.regenerationnet.com/files/ReNews-2008-1.pdf>)

Wolf T.

Der unterschätzte Müll.

Handelsblatt Nr. 147. 2008.9

Abstracts von Postern und Vorträgen

- Arnold A, Stolzing A.
Induced pluripotent stem cells.
3rd Fraunhofer Life Science Symposium, 2008 October 24-25, Leipzig, Germany
- Barthel H, Boltze J, Boltze C, Großmann U, Kluge MI, Schildan A, Seese A, Emmrich F, Gille U, Sabri O.
Autologous bone marrow-derived mononuclear cells intravenously given 24 hours after stroke in sheep improve CBF and CMRglu outcome.
Society for Nuclear Medicine 2008 Annual Meeting, 2008 May 14-18, New Orleans, USA
- Baumann JG, Breun SKJ.
The interaction of pathogens with the host system. (Vortrag)
DAAD Information Tour 2008, 2008 December 10, Leipzig, Germany
- Baumann JG, Dunker K, KewalRamani VN, Emmrich F, Breun SKJ.
The role of dendritic cell expressed C-type lectins in retroviral pathogenesis. (Vortrag)
World Immune Regulation Meeting II, 2008 March 16-20, Davos, Switzerland
- Baumann JG.
Host factors influencing HIV infection. (Vortrag)
Gondar University Seminar, 2008 June, Gondar, Ethiopia
- Bojko M, Lorenz M, Voigt C, Lobsierr D, Karnprad M, Emmrich F, Boltze J, Wagner DC.
Intravenous cell transplantation following stroke – the influence of donor and recipient age.
3rd Fraunhofer Life Science Symposium, 2008 October 24-25, Leipzig, Germany
- Boltze J, Foerschler A, Kamprad M, Reich DM, Emmrich F, Wagner DC.
Evidence for mononuclear cells as the superior cord blood cell fraction for experimental stroke treatment.
Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2008 November 15-19, Washington DC, USA
- Boltze J, Foerschler A, Barthel H, Nitzsche B, Boltze B, Reisehauer A, Lobsien D, Hoffmann A, Sabri O, Emmrich F, Gille U.
Multimodal evaluation of autologous bone marrow cell therapy of stroke in a novel large animal model of focal cerebral ischemia.
5th Symposium on Neuroprotection and Neurorepair, 2008 May 17-20, Magdeburg, Germany
- Boltze J, Foerschler A, Barthel H, Nitzsche B, Boltze C, Reisehauer A, Hoffmann A, Sabri O, Emmrich F, Gille U.
Autologous bone marrow administration after 24 hours reduces behavioral deficits and lesion size in a novellarge animal model of stroke.
XVII. European Stroke Conference, 2008 May 13-16, Nizza, France
- Boltze J, Foerschler A, Barthel H, Nitzsche B, Boltze C, Reisehauer A, Hoffmann A.
OsaReduktion von neurologischen Defiziten und Infarktgröße durch Gabe autologer Knochenmarkszellen nach experimentellem Schlaganfall im Schaf.
Jahrestagung der DGN, 2008 September 10-14, Hamburg, Germany
- Boltze J, Wagner DC, Foerschler A, Barthel H, Nitzsche B, Boltze C, Reisehauer A, Hoffmann A, Sabri O, Emmrich F, Gille U.
Autologous bone marrow cells delivery reduces sensorimotor deficits and lesion size in a large animal model of stroke.
INTR20, 2008 September 10-13, Freiburg, Germany
- Breun S, KewalRamani VN, Baumann JG.
Identifying intracellular defense mechanisms against retroviral pathogens.
World Immune Regulation Meeting II, 2008 March 16-20, Davos, Switzerland
- Breun SKJ.
Inhibiting HIV transmission from dendritic cells to T cells. (Vortrag)
Gondar University Seminar, 2008 June, Gondar, Ethiopia
- Deten A.
MN-CBCs and USSCs do not improve heart function but extracellular remodeling after myocardial infarction in rats.
3rd Fraunhofer Life Science Symposium, 2008 October 24-25, Leipzig, Germany
- Deten A.
Right ventricular and pulmonary response to acute hypoxia in erythropoietin-overexpressing mice.
Jahrestagung DPG, 2008 March 4, Colone, Germany
- Deten A.
Role of Erythropoietin and hypoxia inducible factor in pulmonary hypertension.
PulmoTension Meeting, 2008 April 18, Frankfurt, Germany
- Dienelt A, zur Nieden NI.
Hyperglycemia regulates ESC differentiation into bone cells.
BioStar, 2008 October 9-11, Stuttgart, Germany
- Dienelt A, zur Nieden NI.
Hyperglycaemia negatively influences ESC differentiation into osteoblasts.
7th Leipzig Research Festival for Life Science, 2008 Dezember 12, Leipzig, Germany
- Ding H, Kuske B, zur Nieden NI.
Dissecting the Wnt signaling pathway during osteogenic fate specification of embryonic stem cells.
7th Leipzig Research Festival for Life Science, 2008 Dezember 12, Leipzig, Germany
- Dunker K, Baumann JG, KewalRamani VN, Emmrich F, Breun SKJ.
DC-SIGN and the regulation of HIV transmission to T cells.
1. Leipziger Human- und Tiermedizin-Symposium Infektion und Immunität, 2008 January 21, Leipzig, Germany
- Dunker K, Baumann JG, KewalRamani VN, Emmrich F, Breun SKJ.
Mutational analysis of the DC-SIGN mediated HIV-1 transmission mechanism.
4th Spring School on Immunology, 2008 March 3-7, Ettl, Germany
- Fricke S, Ackermann M, Hilger N, Jahns J, Stolzing A, Braun JM, Sack U, Emmrich F.
Stem cell transplantation models in triple transgenic mice for new therapies of acute graft versus host disease (aGvHD) by tolerance induction.
World Immune Regulation Meeting-II, 2008 March 17-20, Davos, Switzerland
- Fricke S, Ackermann M, Hilger N, Kamprad M, Jahns J, Stolzing A, Braun JM, Schimmelpfennig C, Sack U, Emmrich F.
New insights in therapeutic effects and in vivo behaviour of non adherent mesenchymal stem cells in a new murine triple transgenic transplantation model.
Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie, 2008 October 10-14, Wien, Austria
- Fricke S, Ackermann M, Hilger N, Kamprad M, Jahns J, Stolzing A, Braun JM, Schimmelpfennig C, Sack U, Emmrich F.
Therapeutic effects and in vivo behaviour of pre-mesenchymal stem cells in a unique murine triple transgenic transplantation model.
3rd Fraunhofer LifeScience Symposium, 2008 October 23-25, Leipzig, Germany
- Fricke S, Ackermann M, Hilger N, Kamprad M, Jahns J, Stolzing A, Wenk K, Schimmelpfennig C, Sack U, Emmrich F.
Bone marrow derived non adherent mesenchymal progenitors have therapeutic effects in hematopoietic stem cell transplantation.
7th Leipzig Research Festival for Life Science, 2008 Dezember 12, Leipzig, Germany
- Fricke S, Ackermann M, Hilger N, Uharek L, Hildebrandt G, Jahns J, Braun JM, Emmrich F.
Acute graft versus host disease (aGvHD) in a triple transgenic mouse model.
BMBF-Wettbewerb BioFuture. 7. Präsentation, 2008 January 28, Berlin, Germany

Großmann U, Patt M, Schildan A, Franke H, Boltze J, Wagner D, Illes P, Emmrich F, Sabri O.

Halbautomatische Radiosynthese und präklinische Testung von [18F]Fluoretanid azol als neuen Marker zur PET-Bildgebung von Hirnhypoxie beim Schlaganfall PAD.

46. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, 2008 April 23-24, Leipzig, Germany

Großmann UI, Patt M, Sorger D, Wagner DC, Franke H, Schildan A, Boltze J, Emmrich F, Sabri O, Barthel H.

Preclinical evidence to support the development of [18F]FETA as a new brain hypoxia marker for stroke imaging with PET.

Society for Nuclear Medicine 2008 Annual Meeting, 2008 May 14-18, New Orleans, USA

Großmann UI, Patt M, Sorger D, Wagner DC, Franke H, Schüdarr A, Boltze J, Emmrich F, Sabri O, Barthel H.

18F-FETA - a promising PET marker for imaging stroke-related brain hypoxia.

Annual Congress of EANM, 2008 October, Munich, Germany

Hackermüller J.

Non-protein-coding RNAs in biomedicine – a bioinformatics challenge.

Forum Bioinformatik, 2008 October 24, Leipzig, Germany

Hanisch I, Stolzing A.
Fusion and cellular reprogramming.

2. Internationaler Stammzell Kongress, 2008 July 2-6, Dresden, Germany

Helbig A, Stolzing A.

Cryopreservation of stem cells.

3rd Fraunhofer Life Science Symposium, 2008 October 24-25, Leipzig, Germany

Hilger N, Hiemann R, Weigert M, Michel J, Anderer U, Fricke S, Sack U.

Establishment of a full automated slide based screening tests for immunofluorescence patterns.

7th Leipzig Research Festival for Life Science, 2008 Dezember 12, Leipzig, Germany

Hilger N, Hiemann R, Weigert M, Michel J, Anderer U, Fricke S, Sack U.

Establishment of a full automated slide based screening tests for immunofluorescence patterns.

International Congresses on Autoimmunity, 2008 September 10-14, Porto, Portugal

Hinze A, Stolzing A.

In vitro differentiation of stem cells toward microglial cells.

BioStern, 2008 October 9-11, Stuttgart, Germany

Hoffmann A, Kacza J, Boltze J, Seeger J.

Axonal plasticity in two models of CNS injury without neuroprotection in adult rats PAD.

XXVIIth Congress of the European Association of Veterinary Anatomists, 2008 June 23-26, Budapest, Hungary

Krupka I, Knauer J, Lorentzen L, O'Connor T, Straubinger RK.

Lyme borreliosis in Europe: Detection of specific C6-antibodies against species of the Borrelia-burgdorferi-sensu lato-complex.

Jahrestagung der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft 2008 June 25-27, Braunschweig, Germany

Kaniowska D, Reiche K, Kretzschmar AK, Hackermüller J, zur Nieden NI.

Identification of MicroRNAs Involved in Osteoblast Differentiation of Murine Embryonic Stem Cells.

7th Leipzig Research Festival for Life Science, 2008 Dezember 12, Leipzig, Germany

Klein E, Händel N, Knauer J, Brockel A, Frick JS, Uhlig H.

Evidence that local fuelling of IL-2 determines the tissue localisation of CD4+Foxp3+ regulatory T cells.

7th Leipzig Research Festival for Life Science, 2008 Dezember 12, Leipzig, Germany

Kranz A, Nitzsche B, Riegelsberger UM, Lorenz M, Abermann Z, Emmrich F, Boltze J, Wagner DC.

Effective transplantation of placenta-derived MSC-like cells following experimental brain ischemia in rats.

3rd Fraunhofer Life Science Symposium, 2008 October 24-25, Leipzig, Germany

Kranz A, Nitzsche B, Riegelsberger UM, Zille M, Emmrich F, Boltze J, Wagner DC.

Modulation of astroglial reactivity as possible mediator for beneficial effects of cell therapies after stroke.

3rd Fraunhofer Life Science Symposium, 2008 October 24-25, Leipzig, Germany

Kranz A, Nitzsche B, Riegelsberger UM, LORENZ M, Abermann Z, Emmrich F, Boltze J, Wagner DC.

Effective transplantation of placenta-derived MSC-like cells following experimental brain ischemia in rats.

7th Leipzig Research Festival for Life Science, 2008 Dezember 12, Leipzig, Germany

Kranz A, Wagner DC, Schmidt UR, Foerschler A, Kamprad M, Abermann Z, Emmrich F, Boltze J.

Intravenous transplantation of human placenta-derived mesenchymal stem cells upon experimental stroke dose-dependently produced beneficial effects.

5th Symposium on Neuroprotection and Neurorepair, 2008 May 17-20, Magdeburg, Germany

Kretzschmar A.

Analysis of Stage-Specific Non-Protein Coding RNAs in Prostate Carcinoma.

Advances in Microarray Techniques, 2008 May 7-8, Barcelona, Spanien

Lehmann J.

Biobanking in Germany – legal and regulatory situation.

Informa Conference »Biobanking and Biorepositories« – Evening Seminar Comparison of Legal and Regulatory Frameworks Around Biobanking, 2008 April 13-16, Zürich, Switzerland

Lehmann J, Hemdan N, Lehmann I, Emmrich F, Sack U.

Hyperimmune activation by heavy metals – a potential trigger for autoimmunity?

1. Leipziger Human- und Tiermedizin-Symposium Infektion und Immunität Forschung – Entwicklung – Anwendung, 2008 January 21, Leipzig, Germany

Lehmann J, Hemdan N, Lehmann I, Emmrich F, Sack U.

Hyperimmune activation by heavy metals – a potential trigger for autoimmunity?

2nd World Immune Regulation Meeting, 2008 March 17-20, Davos, Switzerland

Lehmann J, Hemdan N, Lehmann I, Emmrich F, Sack U.

Influence of Cadmium on the T-cell Immunoregulation in the Salmonella Enteritidis infection model.

11th German Meeting on Th1/Th2 research, 2008 June 18-19, Marburg, Germany

Lehmann J, Hemdan N, Lehmann I, Emmrich F, Sack U.

Influence of heavy metals on immune homeostasis during murine Salmonella infection – a novel in-vivo model for risk assessment of environmental contaminants.

2. Jahrestagung der GHUP, 2008 October 1-4, Graz, Austria

Nitzsche B, Foerschler A, Boltze C, Reischauer A, Hoffmann A, Geiger K, Barthel H, Härtig W, Gille U, Boltze J.

Long term functional deficits, imaging findings and histopathological results after MCAO in sheep.

5th Symposium on Neuroprotection and Neurorepair, 2008 May 17-20, Magdeburg, Germany

Reich DM, Hau S, Straßburger M, Naumann W, Emmrich F, Reymann K, Boltze J.

Neuroprotective potential of human umbilical cord blood MNC after OGD insult in organotypic hippocampal slice cultures.

5th Symposium on Neuroprotection and Neurorepair, 2008 May 17-20, Magdeburg, Germany

- Reich DM, Hau S, Straßburger M, Naumann W, Emmrich F, Reymanr K, Kamprad M, Boltze J. **Evaluation of potential protective mechanisms of human umbilical cord blood cells and derived stem cells to damaged rat organotypic hippocampal slice cultures.** Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2008 November 15-19, Washington DC, USA
- Reiche K, Kretzschmar AK, Horn F, Hackermüller J. **Non-protein coding RNAs – an emerging class of biomarkers.** 3rd Technology Forum Diagnostics and Bioanalytical Devices, 2008 December 9-10, Frankfurt, Germany
- Reiche K, Will S, Engelhardt J, Hofacker I, Stadler P, Backofen R. **Computational Annotation of Non-coding RNAs.** RNA 2008 Thirteenth Annual Meeting of the RNA Society, 2008 July 28-August 3, Berlin, Germany
- Riegelsberger UM, Kranz A, Zillie M, Voigt C, Emmrich F, Boltze J, Wagner DC. **Kinetics of secondary thalamic degeneration after cortical ischemia in spontaneously hypertensive rats.** 7th Leipzig Research Festival for Life Science, 2008 Dezember 12, Leipzig, Germany
- Riegelsberger UM, Kranz A, Boltze J, Zille M, Voigt C, Schmidt U, Emmrich F, Wagner DC. **Time course of secondary thalamic degeneration after cortical infarction in spontaneously hypertensive rats.** Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2008 November 15-19, Washington DC, USA
- Rothe K, Svanidze E, Tuche S, Emmrich F, Fricke S. **In vitro expansion, detection and functional characterization of human/murine CD4+ CD25+ FoxP3+ regulatory T-lymphocytes.** 7th Leipzig Research Festival for Life Science, 2008 Dezember 12, Leipzig, Germany
- Sack U. **Activities of the German group in the European Autoimmune Standardisation Initiative (EASI).** EASI Conference, 2008 September 12, Porto, Portugal
- Sack U. **Akkreditierung und Zertifizierung in der Durchflusszytometrie.** MTA-Weiterbildung, 2008 November 25, Leipzig, Germany
- Sack U. **Allergien-Nahrungsmittelunverträglichkeiten-Pseudoallergien. Wie aussagekräftig sind immunologische Testverfahren?** Allergologische und infektiologische Fragen in Praxis und Klinik, 2008 January 19, Leipzig, Germany
- Sack U. **Autoantibody detection by indirect immunofluorescence on HEp-2-cells.** 6th international congress on autoimmunity, 2008 September 10-14, Porto, Portugal
- Sack U. **Biologistik – neuer Wachstums-kern in Leipzig.** Futuresax, 2008 October 15, Dresden, Germany
- Sack U. **CD64 expression by PMN indicates infectious complications following solid organ transplantation.** DGKL-Jahrestagung, 2008 September 21-24, Mannheim, Germany
- Sack U. **Der immunkompromittierte Patient – was der Zahnarzt wissen sollte.** Tagung der Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, 2008 November 8, Leipzig, Germany
- Sack U. **Detection of complications following solid organ transplantation by CD64 on PMNs.** DGfL-Jahrestagung, 2008 September 3-6, Wien, Austria
- Sack U. **Möglichkeiten und Perspektiven der Multiparameterdiagnostik.** Innovationsforum Multiparameterdiagnostik, 2008 March 27-29, Senftenberg, Germany
- Sack U. **Phenotypic characteristics of arthritic fibroblasts.** 33. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, 2008 September 19-22, Hamburg, Germany
- Sack U. **Probentransport – alles geregelt?** Arbeitstreffen IML/IZI, 2008 September 27, Leipzig, Germany
- Sack U. **Regulatory affairs and accreditation in diagnostic flow cytometry.** II symposium standaryzacja w immunologii/VI Konferencja naukowo – Szkoleniowa, 2008 November 27-29, Poznan, Polen
- Savkovic V, Kuske B, zur Nieden NI, Ding H. **Gene activation during the early differentiation of embryonic stem cells monitored by promoter-GFP constructs.** 7th Leipzig Research Festival for Life Science, 2008 Dezember 12, Leipzig, Germany
- Schimmelpfennig C. **Homing and Survival of Ex Vivo Expanded Donor Dendritic Cells after Allogeneic BMT.** Leipzig Workshop on Cytomics and regenerative medicine, 2008 April 05, Leipzig, Germany
- Schmidt UR, Förschler A, Kamprad M, Kranz A, Emmrich F, Wagner DC, Boltze J. **Experimental umbilical cord blood cell therapy of ischemic stroke - how much time do we have for intervention?** 3rd Fraunhofer Life Science Symposium, 2008 October 24-25, Leipzig, Germany
- Schmidt UR, Wagner DC, Förschler A, Kranz A, Kamprad M, Egger D, Emmrich F, Boltze J. **Intra venous Cell Treatment of Stroke by Human Umbilical Cord Blood Cells: Investigation of the Therapeutic Time Window.** INTR20, 2008 September 10-13, Freiburg, Germany
- Schuhmann J, Müller U, Knauer J, Straubinger RK, Blessing M. **Effects of TGF- β on TH17 cell development.** 1. Leipziger Human- und Tiermedizin-Symposium Infektion und Immunität Forschung – Entwicklung – Anwendung, 2008 January 21, Leipzig, Germany
- Schutt K, Horn F, Ullmann K, Schulz C, Stadler PF, Hackermüller J, Kretzschmar AK. **A high throughput method to detect unknown microRNA-targets.** 7th Leipzig Research Festival for Life Science, 2008 Dezember 12, Leipzig, Germany
- Schutt K, Horn F, Ullmann K, Schulz C, Stadler PF, Hackermüller J, Kretzschmar AK. **A high throughput method to detect unknown microRNA-targets.** microRNAs Europe 2008 Meeting, 2008 November 2-4, Cambridge, UK
- Schutt K. **Analysis of microRNA-targets: bioinformatical prediction and experimental validation using differential expression of microRNAs.** TBI Winterseminar 2008, 2008 February 19-24, Bled, Slowenia
- Stolzing A, Sellers D, Llewyn O, Scutt A. **Glycated ECM Harms Mesenchymal Stem Cells in Old Age: Signaling and Structural Mechanisms.** American Aging Association, 2008 May 29-June 1, Boulder, USA
- Stolzing A. **Microglial cell therapy for neurodegenerative diseases.** 3rd Fraunhofer Life Science Symposium, 2008 October 24-25, Leipzig, Germany
- Trettner S, Seeliger A, zur Nieden NI. **Scalable Production of Uniform EBs from Embryonic Stem Cells for High-throughput Screens.** 7th Leipzig Research Festival for Life Science, 2008 Dezember 12, Leipzig, Germany

Uhlemann D, Hilger N, Tuche S, Emmrich F, Fricke S.
Establishment of an objective examination technique for diagnosis and grading of GVHD by means of fully-automated, quantitative fluorescence microscopy.
7th Leipzig Research Festival for Life Science, 2008 Dezember 12, Leipzig, Germany

Ullmann AK, Kretzschmar AK, Horn F, Schutt K, Mörbt N, von Bergen M, Verhaegh G, Schalken J, Schreiber S, Hacker Müller J.
MicroRNAs lost during prostate carcinoma pathogenesis cooperatively regulate mRNAs involved in Androgen Receptor signalling.
7th Leipzig Research Festival for Life Science, 2008 Dezember 12, Leipzig, Germany

Ullmann AK, Kretzschmar AK, Horn F, Schutt K, Mörbt N, von Bergen M, Verhaegh G, Schalken J, Schreiber S, Hacker Müller J.
MicroRNAs lost during prostate carcinoma pathogenesis cooperatively regulate mRNAs involved in Androgen Receptor signalling.
microRNAs Europe 2008 Meeting, 2008 November 2-4, Cambridge, UK.

Ullmann K.
Identification, characterization and validation of novel prostate cancer specific microRNAs.
TBI Winterseminar 2008, 2008 February 19-24, Bled, Slovenia

Wagner DC, Schmidt UR, Foerschler A, Kamprad M, Kranz A, Egger D, Emmrich F, Boltze J.
Experimental cell therapy of stroke – preclinical evaluation of transplantation modalities.
XVII. European Stroke Conference, 2008 May 13-16, Nizza, France

zur Nieden NI.
Embryonic stem cells for the prediction of developmental toxicity in pharmacological screening.
4. Innovationsforum Multiparameteranalytik, 2008 March 27-29, Senftenberg, Germany

zur Nieden NI.
Bioreactor Cultures for the Large-scale Expansion and Computer-controlled Growth of ESCs – Applications in Cell Therapy and Pharmaceutical Screening. Seminar series, 2008 November, Burnham Institute, San Diego, CA, USA

zur Nieden NI.
Cell fate decisions of embryonic stem cells are controlled by soluble factors and physical cues. Seminar series, 2008 February, Wake Forest Institute for Regenerative Medicine, Winston-Salem, NC, USA

zur Nieden NI.
Embryonic stem cells – a powerful tool in classifying potential developmental toxins? Environmental toxicology seminar series, 2008 December, University of California Riverside, CA, USA

zur Nieden NI.
Embryonic Stem Cells for the Treatment of Bone Diseases. Crosstalk seminar series, 2008 February, Corpus Christi College, Cambridge, UK

zur Nieden NI.
Stepwise induction of osteogenic cell fate in ESCs through modulation of Wnt/CatnB signaling. Stem Cell Center lunch talks, 2008 November, University of California Riverside, Riverside, CA, USA

Graduierungsschriften

Alexander Seeliger
AG Stammzelltechnologie
Charakterisierung eines automatisierten Bioreaktorsystems zur osteogenen Differenzierung von murinen embryonalen Stammzellen
Diplomarbeit, Fachhochschule Jena

Doris Wolf
AG Zelltechnik GLP
Charakterisierung und Phänotypisierung der murinen Stammzelllinie MuSC-E8
Bachelorarbeit, Hochschule Anhalt, Köthen

Dr. med. Johannes Boltze
AG Neuroreparatur
Experimentelle Zelltherapie des ischämischen Schlaganfalls unter Nutzung stammzellhaltiger Populationen des humanen Nabelschnurbluts in der Ratte.
Dissertation, Universität Leipzig

Dr. rer. nat. Nasr Hemdan
AG Molekulare Diagnostik
Immunomodulatorische Effekte der Schwermetalle unter Berücksichtigung des Th1/Th2 Gleichgewichts.
Dissertation, Universität Leipzig

Katharina Schutt
AG RNomics
Entwicklung von Methoden zur Detektion, zum Nachweis und zur Validierung von miRNA-Targets.
Diplomarbeit, Universität Leipzig

Katja Landgraf
AG Immuntherapie – Onkologie
Optimierung der ex vivo-Expansion von murinen dendritischen Zellen für den adoptiven Immuntransfer in murinen Empfängertieren
Masterarbeit, Universität Osnabrück

Richard Schlegel
AG RNomics
Search for novel non-codings RNAs in prostate carcinoma cells.
Bachelorarbeit, Universität Rostock

Sebastian Schulz
AG RNomics
Identification of novel non-coding RNAs in prostate carcinoma cells and analysis of clinical specimen.
Bachelorarbeit

Tanja Luther
AG Immuntherapie – Onkologie
Optimierung der Antikörperkonzentration für die durchflusszytometrische Charakterisierung von CIK-Zellen
Bachelorarbeit, Hochschule Anhalt, Köthen



Fraunhofer- Gesellschaft im Blick

Ziele und Prinzipien

Die Fraunhofer-Gesellschaft ist eine der vier großen Forschungsorganisationen in Deutschland. In Bezug auf anwendungsorientierte Forschung ist sie derzeit Europas größte Forschungsorganisation mit direktem Nutzen für Unternehmen und zum Vorteil der Gesellschaft. Vertragspartner und Auftraggeber sind Industrie und Dienstleistungsunternehmen sowie die öffentliche Hand.

Mit technologie- und systemorientierten Innovationen für ihre Kunden tragen die Fraunhofer-Institute zur Wettbewerbsfähigkeit der Region, Deutschlands und Europas bei. Dabei zielen sie auf eine wirtschaftlich erfolgreiche, sozial gerechte und umweltverträgliche Entwicklung der Gesellschaft ab.

Die Fraunhofer-Gesellschaft wurde 1949 gegründet. In der als gemeinnützig anerkannten Gesellschaft sind namhafte Unternehmen und private Förderer als Mitglieder an der Gestaltung der Gesellschaft beteiligt.

Ihren Namen verdankt die Gesellschaft dem als Forscher, Erfinder und Unternehmer gleichermaßen erfolgreichen Münchner Gelehrten Josef von Fraunhofer (1787 bis 1826).

Organisation

Die operative Tätigkeit entfaltet sich derzeit in 57 Instituten mit etwa 80 Forschungseinrichtungen an über 40 Standorten in Deutschland. Nahezu 14 000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, überwiegend mit natur- oder ingenieurwissenschaftlicher Ausbildung, bearbeiten das jährliche Forschungsvolumen von über 1,4 Mrd Euro. Davon entfallen mehr als 1,2 Mrd Euro auf den Leistungsbereich Vertragsforschung. Ungefähr zwei Drittel dieses Leistungsbereiches erwirtschaftet die Fraunhofer-Gesellschaft mit Aufträgen aus der Industrie und öffentlich finanzierten Forschungsprojekten. Ein Drittel wird von Bund und Ländern beigesteuert, auch um damit den Instituten die Möglichkeit zu geben, Problemlösungen vorzubereiten, die in fünf oder zehn Jahren für Wirtschaft und Gesellschaft aktuell werden.

Niederlassungen in Europa, in den USA und in Asien sorgen für Kontakte zu den wichtigsten gegenwärtigen und zukünftigen Wissenschafts- und Wirtschaftsräumen.

Ihren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern bietet die Fraunhofer-Gesellschaft eine Plattform zur fachlichen und persönlichen Entwicklung für anspruchsvolle Positionen in ihren Instituten, in anderen Bereichen der Wissenschaft, in Wirtschaft und Gesellschaft.

Branchenverbände der Fraunhofer-Gesellschaft

Die Fraunhofer-Gesellschaft ist in sieben Branchenverbände gegliedert, die mit eigenen Geschäftsstellen gemeinsame Aktivitäten koordinieren.

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

Fraunhofer-Verbund Life Sciences

Zur Stärkung der Biowissenschaften, Biomedizin und Biotechnologie wurde im Jahr 2001 der Fraunhofer-Verbund Life Sciences (VLS) gebildet, bestehend aus den Instituten Fraunhofer IBMT, Fraunhofer IGB, Fraunhofer IME, Fraunhofer ITEM, Fraunhofer IZI und Fraunhofer IVV.

In Bezug auf das Wachstum der Forschungserträge, aber auch in Bezug auf Ausgründungen gehört der Fraunhofer-Verbund Life Sciences (VLS) zu den dynamischsten Forschungsbündeln der Fraunhofer-Gesellschaft.

Im Hinblick auf die zukünftige Entwicklung hat der Fraunhofer VLS vier Kernkompetenzen hervorgehoben, die zukunftsweisende Geschäftsfelder eröffnen.

Gewählter Sprecher des Fraunhofer VLS ist seit 2001 Prof. Dr. Uwe Heinrich, Leiter des Fraunhofer-Instituts für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM) in Hannover. Stellvertreter ist seit 2008 Prof. Dr. Frank Emmrich, Institutsleiter Fraunhofer IZI.

Das Institut ist seit seiner Gründung Mitglied des Fraunhofer VLS. Die in den letzten Jahren gesammelten Markterfahrungen der Life Sciences-Institute haben ergeben, dass die Fraunhofer-Gesellschaft kaum eine Chance hat, allein auf langjährige und risikoreiche pharmazeutische Produktentwicklungen hinzuarbeiten und diese selbst vorzufinanzieren. Die Institute des Fraunhofer VLS und auch das Fraunhofer IZI verlegen sich daher darauf, forschungsintensive Dienstleistungen zu entwickeln und anzubieten. Dies schließt nicht aus, dass aus Eigenmitteln finanzierte Entwicklungen im einen oder anderen Fall auch recht weit getrieben werden können, insbesondere wenn es sich um neue Zell- und Gewebetechnikprodukte handelt.

Kernkompetenzen des Fraunhofer VLS

- Beschleunigte Medikamentenentwicklung
- Regenerative Medizin
- Produktion und Sicherheit von Lebens- und Futtermitteln
- Biotechnische Produktion, Bewertung und Prüfung von Stoffen

Institute des Fraunhofer VLS

Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT)
 Ensheimer Straße 48
 66386 St. Ingbert
 Telefon: +49 (0) 6894/980-0
www.ibtm.fraunhofer.de
info@ibmt.fraunhofer.de

Fraunhofer-Institut für Grenzflächen und Bioverfahrenstechnik (IGB)
 Nobelstraße 12
 70569 Stuttgart
 Telefon: +49 (0) 711/970-4001
www.igb.fraunhofer.de
info@igb.fraunhofer.de

Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und angewandte Ökologie (IME)
 Forckenbeckstraße 6
 52074 Aachen
 Telefon: +49 (0) 241/60 85-0
www.ime.fraunhofer.de
info@ime.fraunhofer.de

Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM)
 Nikolai-Fuchs-Straße 1
 Haupteingang: Stadtfelddamm
 30625 Hannover
 Telefon: +49 (0) 511/53 50-0
www.item.fraunhofer.de
sekretariat@item.fraunhofer.de

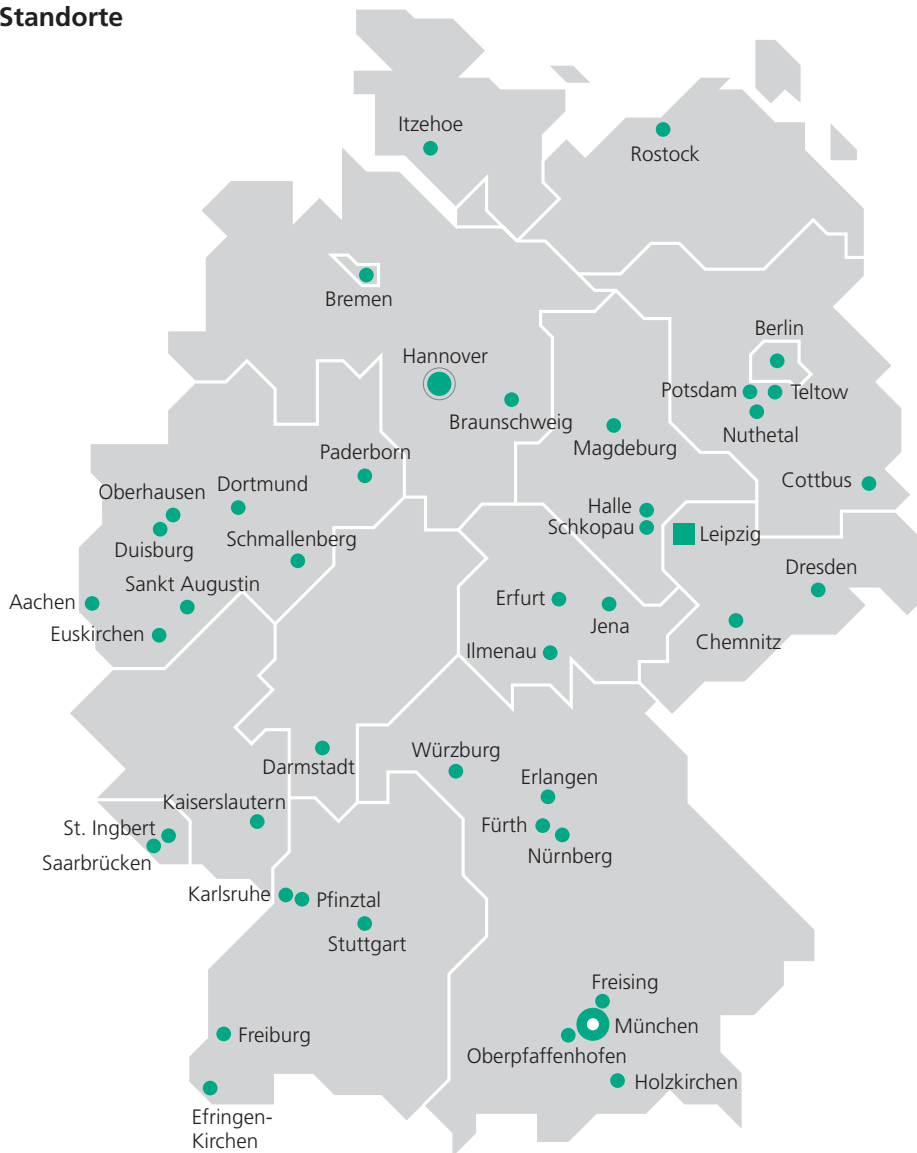
Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie (IZI)
 Perlickstraße 1
 04103 Leipzig
 Telefon: +49 (0) 341/355 36-1000
www.izi.fraunhofer.de
info@izi.fraunhofer.de

Fraunhofer-Institut für Verfahrenstechnik und Verpackung (IVV)
 Giggenhauser Straße 35
 85354 Freising
 Telefon: +49 (0) 8161/491-0
www.ivv.fraunhofer.de
info@ivv.fraunhofer.de

Leiter des Zentralbüros des Fraunhofer VLS

Dr. Claus-Dieter Kroggel
 Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin
 Nikolai-Fuchs-Str. 1
 30625 Hannover
 Telefon: +49 (0) 511/53 50-103
www.lifesciences.fraunhofer.de
claus.kroggel@vls.fraunhofer.de

Standorte



● Zentralverwaltung, München

● Zentralbüro VLS, Hannover

■ Fraunhofer IZI, Leipzig

Zentrale

Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung
der angewandten Forschung e. V.
Hansastraße 27c
80686 München
Telefon: +49 (0) 89/12 05-0
Fax: +49 (0) 89/12 05-7531
info@fraunhofer.de
www.fraunhofer.de

Vorstand:

Prof. Dr. Hans-Jörg Bullinger,
Präsident der Fraunhofer-Gesellschaft,
Vorstandsbereich Unternehmenspolitik

Prof. Dr. Ulrich Buller,
Vorstandsbereich Forschungsplanung

Dr. Alfred Gossner,
Vorstandsbereich Finanzen und
Controlling (inkl. Betriebswirtschaft,
Einkauf, Liegenschaften), IT

Prof. Dr. Marion Schick,
Personal und Recht

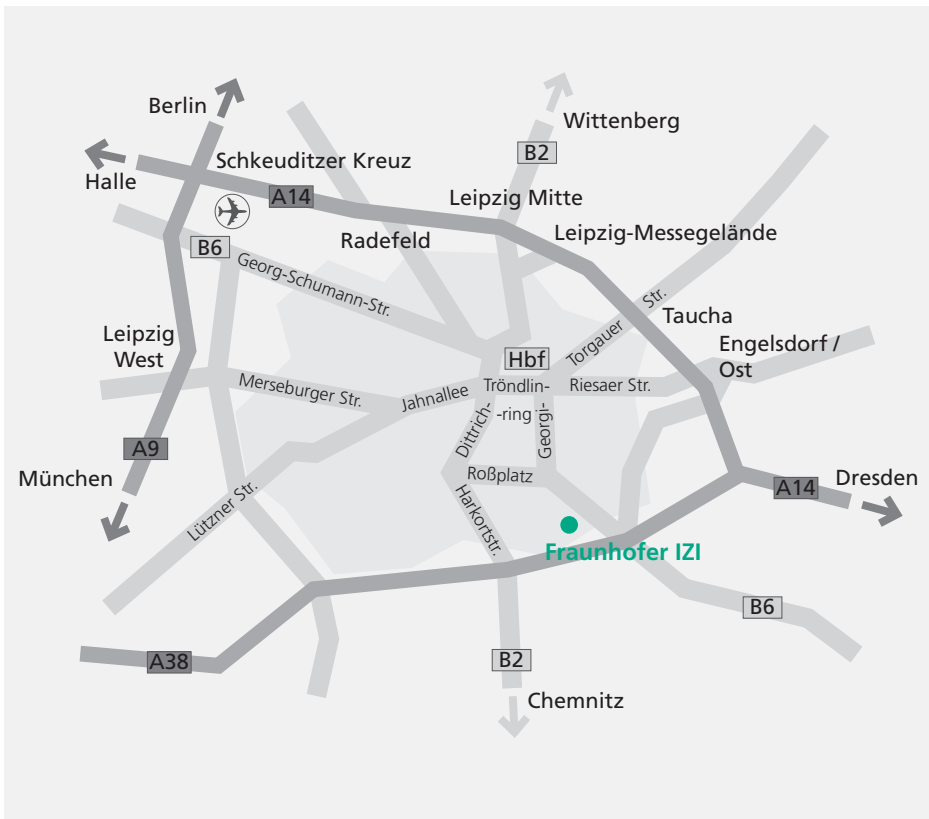
Presse und Öffentlichkeitsarbeit:
Franz Miller
Telefon: +49 (0) 89/12 05-1300
Fax: +49 (0) 89/12 05-7513
franz.miller@zv.fraunhofer.de

Historische Fraunhofer-Glashütte
Fraunhoferstraße 1
83671 Benediktbeuern



Fraunhofer IZI- Koordinaten

Funktion	Ansprechpartner	Kontakt
Beschaffungsbeauftragte, Controllerin	Kristina Gentzsch	Telefon: +49 (0) 341 / 355 36-9220 kristina.gentzsch@izi.fraunhofer.de
Beauftragte für Chancengleichheit	Silvana Wiesel	Telefon: +49 (0) 341 / 355 36-9201 silvana.wiesel@izi.fraunhofer.de
Beauftragter für Biologische Sicherheit / Sicherheitsbeauftragter	Dr. Andreas Schubert	Telefon: +49 (0) 341 / 355 36-5105 andreas.schubert@izi.fraunhofer.de
Betriebsingenieur	Falk Hoffmann	Telefon: +49 (0) 341 / 355 36-9555 falk.hoffmann@izi.fraunhofer.de
Business Development, Beauftragter für Öffentlichkeitsarbeit und PR	Dr. Wilhelm Gerdes	Telefon: +49 (0) 341 / 355 36-9300 wilhem.gerdes@izi.fraunhofer.de
Fachinformationsmanagerin	Cornelia Gruhle	Telefon: +49 (0) 341 / 355 36-9240 cornelia.gruhle@izi.fraunhofer.de
Gerätemanagement, Sicherheitsbeauftragter, Baubeauftragter	Dirk Peisker	Telefon: +49 (0) 341 / 355 36-9533 dirk.peisker@izi.fraunhofer.de
GMP-Beauftragter/Leiter Herstellung (AMG)	Dr. Gerno Schmiedeknecht	Telefon: +49 (0) 341 / 355 36-9705 gerno.schmiedeknecht@izi.fraunhofer.de
Institutsleiter	Prof. Dr. Frank Emmrich	Telefon: +49 (0) 341 / 355 36-9105 frank.emmrich@izi.fraunhofer.de
IT-Sprecher	Dr. Jörg Hackermüller	Telefon: +49 (0) 341 / 355 36-5205 joerg.hackermueller@izi.fraunhofer.de
Leiter GLP-Prüfeinrichtung, Verantwortliche Person nach §47 (2) Infektionsschutzgesetz	Dr. Jörg Lehmann	Telefon: +49 (0) 341 / 355 36-1205 joerg.lehmann@izi.fraunhofer.de
Leiter Qualitätskontrolle (AMG)	Kati Kebbel	Telefon: +49 (0) 341 / 355 36-9712 kati.kebbel@izi.fraunhofer.de
Patent-/Schutzrechtsbeauftragter	Ines Manleitner	Telefon: +49 (0) 341 / 97 25-807 ines.manleitner@izi.fraunhofer.de
Personal	Ute Schmidt	Telefon: +49 (0) 341 / 355 36-9210 ute.schmidt@izi.fraunhofer.de
Projektleiter §3 Nr. 8 Gentechnikgesetz	Dr. Sebastian Ulbert Dr. Jörg Baumann Dr. Sabine Breun	Telefon: +49 (0) 341 / 355 36-2106 sebastian.ulbert@izi.fraunhofer.de Telefon: +49 (0) 341 / 355 36-2505 joerg.baumann@izi.fraunhofer.de Telefon: +49 (0) 341 / 355 36-2506 sabine.breun@izi.fraunhofer.de
Qualitätssicherung GMP/Sachkundige Person (AMG)	Catharina Frey-Duisberg	Telefon: +49 (0) 341 / 355 36-9710 catharina.frey-duisberg@izi.fraunhofer.de
Strahlenschutzbeauftragter	Dr. Peter Ruschpler	Telefon: +49 (0) 341 / 355 36-2605 peter.ruschpler@izi.fraunhofer.de
Verantwortliche Person nach §47 (2) Infektionsschutzgesetz, Tierschutzbeauftragter	Dr. Jens Knauer	Telefon: +49 (0) 341 / 355 36-1206 jens.knauer@izi.fraunhofer.de
Verwaltungsleiter, Personalentwicklungs-koordinator, Beauftragter für betriebliches Eingliederungsmanagement (BEM)	Patric Nitz	Telefon: +49 (0) 341 / 355 36-9200 patric.nitz@izi.fraunhofer.de



Fraunhofer-Institut für Zelltherapie
und Immunologie
Perlickstraße 1
04103 Leipzig

So erreichen Sie uns über die Autobahn

A9 – Abfahrt Leipzig-West

B181 Richtung Zentrum, der B87 folgen (Merseburger Straße, Lützner Str., Jahnallee). Nach dem Hauptbahnhof rechts abbiegen Richtung Augustusplatz (Oper). Am Augustusplatz links abbiegen und rechts halten, anschließend der Prager Straße folgen. Rechts in die »Alte Messe« abbiegen, nach der zweiten Kreuzung rechts in die Puschstraße und an deren Ende links in die Perlickstraße abbiegen.

A14 – Abfahrt Leipzig-Mitte

B2 (über Maximilianallee) Richtung Zentrum fahren. Der B2 folgen (über Gerichtsweg). Links in die Prager Straße (B2) in Richtung »Alte Messe« abbiegen. Der Straße folgen. Rechts in die »Alte Messe« abbiegen, nach der zweiten Kreuzung rechts in die Puschstraße und an deren Ende links in die Perlickstraße abbiegen.

A38 – Abfahrt Leipzig-Süd

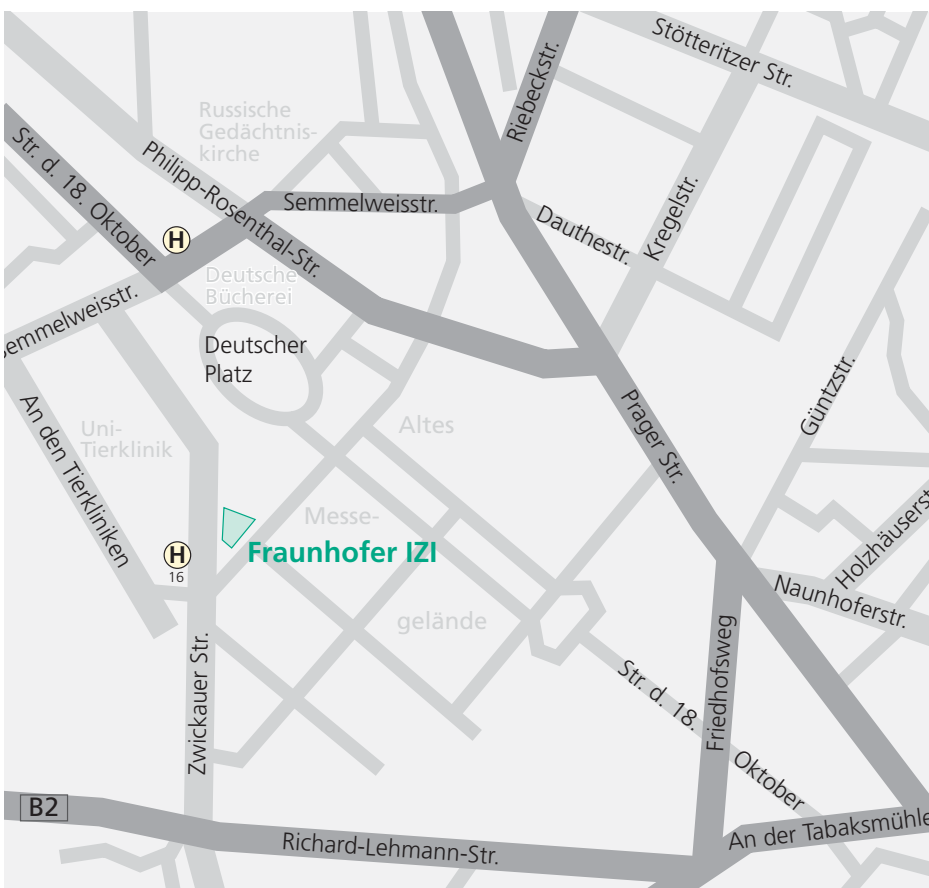
B2 Richtung Leipzig Zentrum, Ausfahrt Richard-Lehmann-Straße. Der Richard-Lehmann-Straße folgen und vor dem BMW-Autohaus in die Zwickauer Straße Richtung »Alte Messe« abbiegen. Rechts in die Perlickstraße einbiegen.

Bahn und öffentliche Verkehrsmittel

Bahn bis Leipziger Hauptbahnhof, weiter mit der Tram Linie 16 Richtung Löbnitz, Haltestelle »An den Tierkliniken«.

Flughafen

Mit der S-Bahn Richtung Leipzig Hauptbahnhof, ab dann wie in Abschnitt »Bahn und öffentliche Verkehrsmittel«.



Gern senden wir Ihnen weitere Informationen über unser Institut, aktuelle Projekte, Kooperationsmöglichkeiten und Leistungsangebote zu.

Trennen Sie dafür die unten stehenden Briefeinlagen heraus und senden Sie diese ausgefüllt an uns.
Vielen Dank.

alternativ als Fax an:
+49 (0) 341 / 355 36-8 9300

oder per Mail an:
info@izi.fraunhofer.de

Absender
Name:
Unternehmen/Institut:
Anschrift:
Mail:

www.izi.fraunhofer.de
info@izi.fraunhofer.de
Fax: +49 (0) 341 / 355 36-9921

Bitte senden Sie mir folgende Unterlagen/Informationen zu:

- Fraunhofer IZI-Leistungskatalog
- Jahresbericht 2008 deutsch
- Jahresbericht 2008 englisch
- Informationen zu unseren Weiterbildungsangeboten
- Informationen zum Verbund Life Science
- Informationen zu:

.....
.....
.....
.....

**Fraunhofer-Institut
für Zelltherapie und Immunologie**
Öffentlichkeitsarbeit
Perlickstraße 1
04103 Leipzig

Absender
Name:
Unternehmen/Institut:
Anschrift:
Mail:

www.izi.fraunhofer.de
info@izi.fraunhofer.de
Fax: +49 (0) 341 / 355 36-9921

Bitte senden Sie mir folgende Unterlagen/Informationen zu:

- Fraunhofer IZI-Leistungskatalog
- Jahresbericht 2008 deutsch
- Jahresbericht 2008 englisch
- Informationen zu unseren Weiterbildungsangeboten
- Informationen zum Verbund Life Science
- Informationen zu:

.....
.....
.....
.....

**Fraunhofer-Institut
für Zelltherapie und Immunologie**
Öffentlichkeitsarbeit
Perlickstraße 1
04103 Leipzig

Redaktion

Frank Emmrich
Jens Augustin
Christina Kühn

Satz & Layout

Michaela Grahn

Bildquellen

Titelbild: Das 2008 neu eröffnete
Fraunhofer IZI-Hauptgebäude in der
Perlickstraße 1.

Fotostudio Schokoauge, Leipzig

Margit Emmrich

alle übrigen Abbildungen:
Fraunhofer IZI

Druck

DZA Druckerei zu Altenburg GmbH,
Altenburg

Anschrift der Redaktion

Fraunhofer-Institut für Zelltherapie
und Immunologie
Perlickstraße 1
04103 Leipzig

www.izi.fraunhofer.de
wilhelm.gerdes@izi.fraunhofer.de

**Fraunhofer-Institut für Zelltherapie
und Immunologie**

Perlickstraße 1
04103 Leipzig

Telefon: +49 (0) 341/355 36-1000

Fax: +49 (0) 341/355 36-9921

www.izi.fraunhofer.de

info@izi.fraunhofer.de