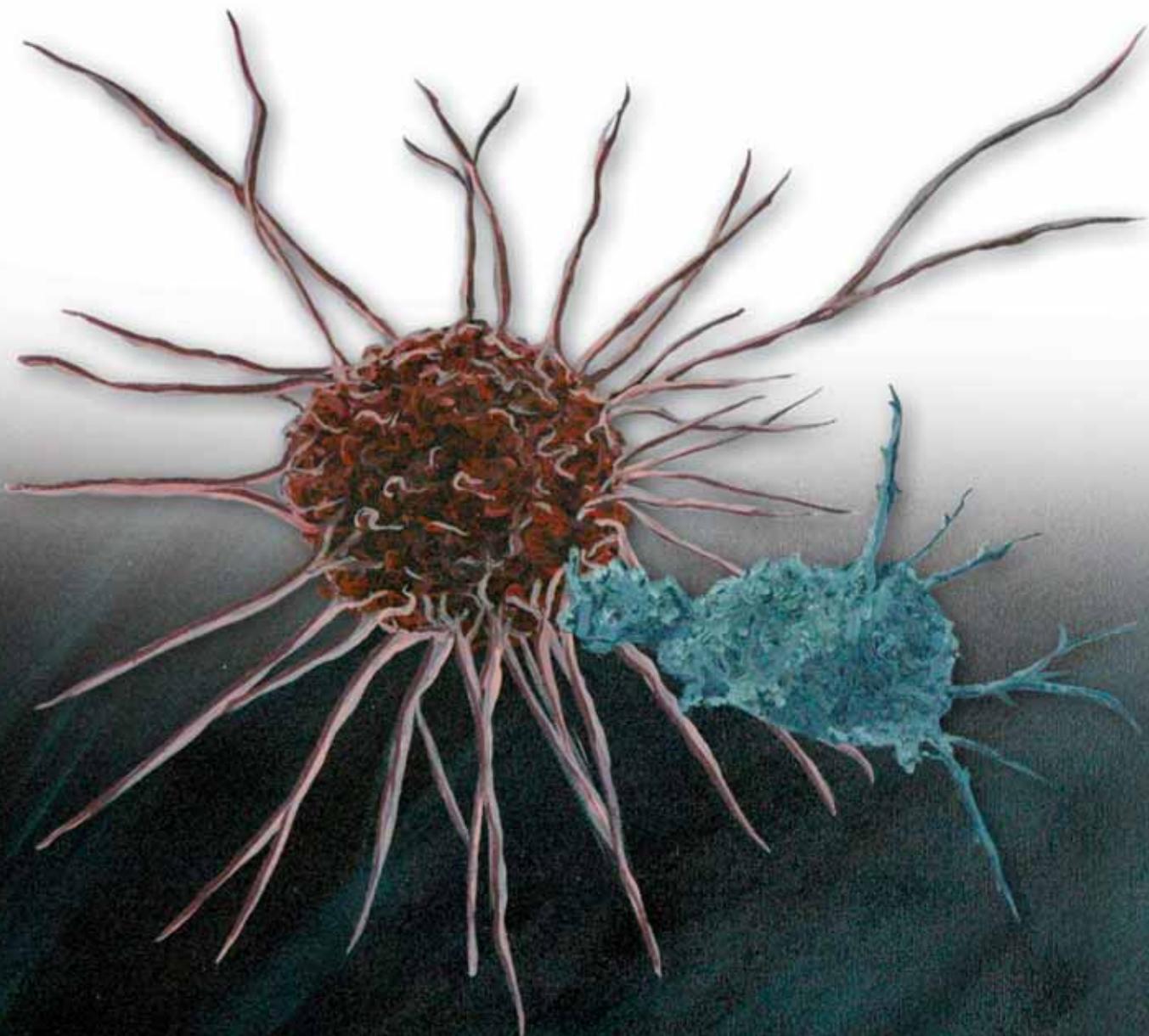




**Fraunhofer** Institut  
Zelltherapie und  
Immunologie

# Jahresbericht 2007

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





# Jahresbericht 2007

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

# Inhalt

<b>Vorwort</b>	<b>6</b>	<b>Standortsituation</b>	<b>85</b>
<b>Institut im Profil</b>	<b>9</b>	BIO CITY und Fraunhofer IZI Neubau	86
Porträt	10	Forschungslandschaft	88
Kuratorium	13	Bildungslandschaft	91
Organigramm	14	<b>Kooperationen</b>	<b>93</b>
<b>Institut in Zahlen</b>	<b>17</b>	Forschungspartner	94
Haushalt	18	Verbundprojekte	96
Projekte	18	Großprojekte	97
Mitarbeiter/innen	19	<b>Weiterbildung</b>	<b>99</b>
<b>Kundenservice</b>	<b>21</b>	Interne Weiterbildung	100
Unsere Partner	22	Externe Weiterbildung	100
Forschungsverträge	23	Lehre und Fachgesellschaften	101
Projektarbeit	23	Schülerwettbewerbe	103
Projekt-Service-Team	24		
<b>Leistungsspektrum</b>	<b>27</b>		
<b>Arbeitsgruppen und ausgewählte Projekte</b>	<b>35</b>		
<b>■ Biotechniken – Modelle</b>			
Zelltechnik GMP	36		
Zelltechnik GLP	40		
Immunmodelle	44		
<b>■ Immunologie – Immunmodulation</b>			
Impfstoff-Entwicklung	46		
Immuntoleranz	48		
Virus-Wirt-Interaktion	52		
Immuntherapie – Onkologie	56		
<b>■ Zelltherapie – Wirkstoffe</b>			
Stammzelltechnologie	60		
Stammzellbiologie	64		
Neuroreparatur	66		
Kardioreparatur	70		
<b>■ Molekularbiologie – Individualmedizin</b>			
Vaskuläre Biologie	72		
RNomics	76		
Molekulare Diagnostik	80		

<b>Veranstaltungen</b>	<b>105</b>
Weltkongress für Regenerative Medizin	106
Messen und Konferenzen	108
Wichtige Meilensteine	109
<b>Publikationen</b>	<b>113</b>
Originalpublikationen	114
Buchbeiträge	115
Sonstige Veröffentlichungen	115
Abstracts von Postern und Vorträgen	116
Preise	120
Dissertationen	120
<b>Fraunhofer-Gesellschaft im Blick</b>	<b>121</b>
Ziele und Prinzipien	122
Organisation	122
Fraunhofer-Verbund Life Sciences	123
Standorte	124

<b>Ansprechpartner im Fraunhofer IZI</b>	<b>125</b>
<b>Anfahrtsbeschreibung</b>	<b>126</b>
<b>Informationsservice</b>	<b>127</b>
<b>Impressum</b>	<b>129</b>

Liebe Leserinnen und Leser unseres Jahresberichtes 2007,

ein spannendes und arbeitsreiches Jahr liegt hinter uns. Es ist das zweite volle Geschäftsjahr unserer jungen Einrichtung, des ersten Fraunhofer-Instituts in Leipzig. Zu Beginn dieses Jahres hatten wir unserem Kuratorium und dem Vorstand der Fraunhofer-Gesellschaft versprochen, den Projektumsatz in diesem Jahr auf über 5 Mio € zu steigern und damit gegenüber dem Vorjahr zu verdoppeln. Dieses hochgesteckte Ziel konnten wir nicht nur erreichen, sondern sogar übertreffen.

Unseren hochmotivierten jungen Arbeitsgruppenleiterinnen und -leitern ist es gelungen, sich rasch einen guten Namen in der deutschen Forschungslandschaft zu erwerben und eine Reihe anspruchsvoller Forschungs- und Entwicklungsverträge einzuwerben, darunter finden sich allein drei Projekte mit einem Volumen von jeweils 1 Mio € Fördersumme, sodass wir auf diesen gut gelegten Fundamenten weiter aufbauen können.

International beachtete wissenschaftliche Erfolge hat die AG RNomics erzielt mit Publikationen in den renommierten Zeitschriften »Nature« und »Science« zur Bedeutung der nicht-kodierenden RNAs (nc-RNAs). In diesem Zusammenhang ist es gelungen, eine wichtige und zukunftsweisende Technologieplattform zu etablieren, mit deren Hilfe neue Diagnose- und Therapieverfahren entwickelt werden können, denen komplexe zelluläre Steuermechanismen zugrundeliegen.

Der AG Neuroreparatur ist es gelungen, die ersten Forschungs- und Entwicklungsaufträge eines außereuropäischen Unternehmens für das Fraunhofer IZI zu generieren und die AG Zelltechniken/GMP hat mit einem unserer Industriepartner gemeinsam den ersten erfolgreichen Audit durch das Regierungspräsidium Leipzig und die Bundes-

oberbehörde in Frankfurt absolviert und für den im Auftrag entwickelten Prozess eine Herstellungsgenehmigung erhalten. Nach dem raschen und reibungslosen Aufbau der Fraunhofer IZI-GMP-Anlage für Zell- und Gewebetechniken ist dieser Anschlussenerfolg eine hervorragende Referenz für die Qualität und Leistungsfähigkeit des Instituts.

Im Berichtsjahr konnten wir am Fraunhofer IZI zwei neue Arbeitsgruppen etablieren. Die Arbeitsgruppe Immuntherapie unter Leitung von Dr. Christoph Schimmelpfennig entwickelt neuartige Zelltherapien auf der Basis von NK-Zellen und dendritischen Zellen für die Behandlung bösartiger Tumore. Daneben bietet die Arbeitsgruppe neuartige Modelle für die onkologische Therapieentwicklung an. Diese Modelle basieren auf dem Einsatz optischer Bildgebungsverfahren zur Lokalisierung von Tumorzustand und Zellmigration.

Die Arbeitsgruppe Kardioreparatur unter Leitung von Dr. Alexander Deten bringt Expertise zur präzisen Bestimmung kardiologischer Funktions- und Regenerationsparameter an das Institut. Kardiovaskuläre Erkrankungen stehen nach wie vor in den Industrieländern an der Spitze der Morbiditäts- und Sterbestatistiken. Parallel zur AG Neuroreparatur wird die AG Kardioreparatur zelltherapeutische Behandlungsansätze für die Behandlung von Geweben entwickeln und optimieren, die durch Sauerstoffmangel geschädigt wurden. Ihr spezielles Therapieziel ist der Herzinfarkt.

Die schönen Erfolge des Instituts wurden nicht nur durch unser Kuratorium anerkannt und gewürdigt, das als Aufsichtsrat mit Sorgfalt, Wohlwollen und Rat unsere Schritte begleitet. Im Mai 2007 wurde das Fraunhofer IZI durch den Forschungskommissar der Europäischen Union, Herrn Dr. Potočnik, und den Ministerpräsidenten des Freistaates Sachsen, Herrn Prof. Milbradt, besucht und besichtigt. Die stärkste öffentliche

Beachtung erlangten wir 2007 aber durch die maßgebliche Organisation des 3. Weltkongresses für Regenerative Medizin vom 18. - 20. Oktober 2007 in Leipzig im Congress Center auf dem neuen Messegelände. Eine Zunahme der Teilnehmerzahl um 30 Prozent und eine Verdopplung der Industriebeteiligung dokumentieren die steigende Bedeutung der regenerativen Medizin und die positive Resonanz auf die Veranstaltung.

Ein allgegenwärtiges Diskussionsthema auf dem Kongress betraf die momentan gesetzlich sehr eingeschränkten Forschungsbedingungen auf dem Gebiet der humanen embryonalen Stammzellforschung in Deutschland. Die Teilnehmer, unter ihnen der spanische Gesundheitsminister, Prof. Dr. Bernat Soria, waren sich darüber einig, dass in dieser Hinsicht eine Vereinheitlichung der Bedingungen für Forscherinnen und Forscher in Europa wünschenswert ist. Dies betrifft insbesondere eine Überarbeitung der Stichtagsregelung und eine präzisere Definition der Rechtslage für die Forschung auf diesem Gebiet.

Kurz vor dem Weltkongress trafen sich am 17. Oktober 2007 in Leipzig die vier deutschen Zentren für Regenerative Medizin, nämlich das Translationszentrum für Regenerative Medizin (TRM) Leipzig, das Berlin-Brandenburg Center for Regenerative Therapies (BCRT), das Center for Regenerative Therapies Dresden (CRTD) und der jüngst bewilligte Exzellenzcluster »rebirth« (Hannover) mit weiteren renommierten deutschen Forschergruppen. Die Anwesenden beschlossen die Gründung einer Nationalen Initiative Regenerative Medizin, um gegenüber der Öffentlichkeit und im europäischen Forschungsrahmen gemeinsam auftreten zu können.

Mittlerweile ist das Fraunhofer IZI auf nahezu 100 Köpfe angewachsen und sprengt die Nähte unserer angemieteten und über Wissenschaftskooperationen in anderen Leipziger Instituten zu-

gänglichen Flächen. Insofern freuen wir uns sehr auf die planmäßige Fertigstellung unseres neuen Instituts-Hauptgebäudes an der Perlickstraße / Zwickauer Straße. Der Baufortschritt liegt zeitlich und finanziell sehr gut im Plan, so dass wir im Frühjahr 2008 einziehen können. Wir alle erwarten davon einen beträchtlichen Motivations- und Innovationschub für unsere Arbeit. Die unerwartet am Horizont auftauchende Verzögerung unserer technisch wichtigsten Laborbereiche, die in einem Erweiterungskonzept realisiert werden sollten, lässt sich hoffentlich im neuen Jahr lösen.

Bevor ich Ihnen nun die Lektüre unseres Jahresberichtes 2007 empfehle, ist es mir ein besonderes Bedürfnis, allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern für die phantastische Arbeit im abgelaufenen Jahr 2007 zu danken. 2008 erwarten uns neue Herausforderungen, auf die wir uns freuen. Neben dem vor Ihnen liegenden Jahresbericht werden wir 2008 erstmals auch einen umfassenden Leistungskatalog für das Fraunhofer IZI herausgeben, mit dem wir die Bedürfnisse und Wünsche unserer Kunden und Partner noch besser erspüren und durch unsere Leistungsangebote erfüllen möchten.

Leipzig, den 01. Februar 2008



Prof. Dr. Frank Emmrich  
Institutsleiter







# Institut im Profil

## 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 im hohen Alter gleichermaßen gerecht zu werden.

Die regenerative Medizin hat dabei in den vergangenen Jahren enorm an Bedeutung für das Gesundheitssystem gewonnen. Der noch junge Zweig der biomedizinischen Forschung bietet besonders starkes Potenzial für chronische Erkrankungen, Autoimmunkrankheiten und Tumorerkrankungen, die vielfach zu irreversiblen Gewebe- und Organschädigungen führen.

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

## 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 Gewebekonstruktion 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



Das neue Institutsgebäude während der Bauarbeiten im April 2007 (oben) und die BIO CITY (unten).

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 Kernkompetenzen, denen sich insgesamt 14 Arbeitsgruppen unterordnen. Dabei koppelt es sich in die Innovationskette forschungsintensiver Dienstleistungen ein, indem es als Kunden die Biotech-

nologieindustrie, 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.

## 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 down stream 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.

#### 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.

#### 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.

#### Molekularbiologie – Individualmedizin

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 m<sup>2</sup> Labor- und Bürofläche in der BIO CITY mit einer bedeutenden logistischen gemeinsamen Leistung

#### Chronik

29. April 2005	Gründung des Instituts
Oktober 2005	Erste Labore in der BIO CITY Leipzig (angemietet)
Juni 2006	Inbetriebnahme der GMP-Anlage
12. Juli 2006	1. Strategiemeeting des Instituts
22. September 2006	Grundsteinlegung für den 1. Bauabschnitt des neuen Institutsgebäudes
22. - 24. Oktober 2006	1. Fraunhofer Life Science Symposium
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	2. Fraunhofer Life Science Symposium



Gründungsfeier des Fraunhofer IZI in der BIO CITY 2005 (oben links), Grundsteinlegung (rechts oben) und Richtfest (links unten) für das neue Institutsgebäude, 3. Weltkongress für Regenerative Medizin (unten rechts).

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. Die Stadt Leipzig zeigte besonderes Interesse an der Institutsansiedlung, indem es ein Grundstück in direkter Nachbarschaft zur zentrumsnah gelegenen BIO CITY zur Verfügung stellte. Bereits am 22. September 2006 konnte direkt neben der BIO CITY der Grundstein für den Institutsneubau des Fraunhofer IZI gelegt werden, in dem das Institut dann auf 4000 m<sup>2</sup> eine hervorragende langfristige Arbeitsbasis finden wird. Knapp acht Monate später im Mai 2007 konnte bereits das Richtfest gefeiert werden. Im März 2008 wird dann der Umzug in die neuen Räumlichkeiten erfolgen.

### 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 14 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 Dienstleistungsspektren führen zu Synergien innerhalb des Instituts und ermöglichen Kunden und Forschungspartnern neue Perspektiven.

### Ausstattung

In den derzeit 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 (ab Seite 35).

### Tierexperimenteller Bereich

Das Fraunhofer IZI wird im ersten Erweiterungsbau 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.

In diesem Zusammenhang bedankt sich das Fraunhofer IZI 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.

### 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,  
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



Finanziert durch die  
Europäische Union



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung



Leipziger Stiftung  
für Innovation und  
Technologietransfer



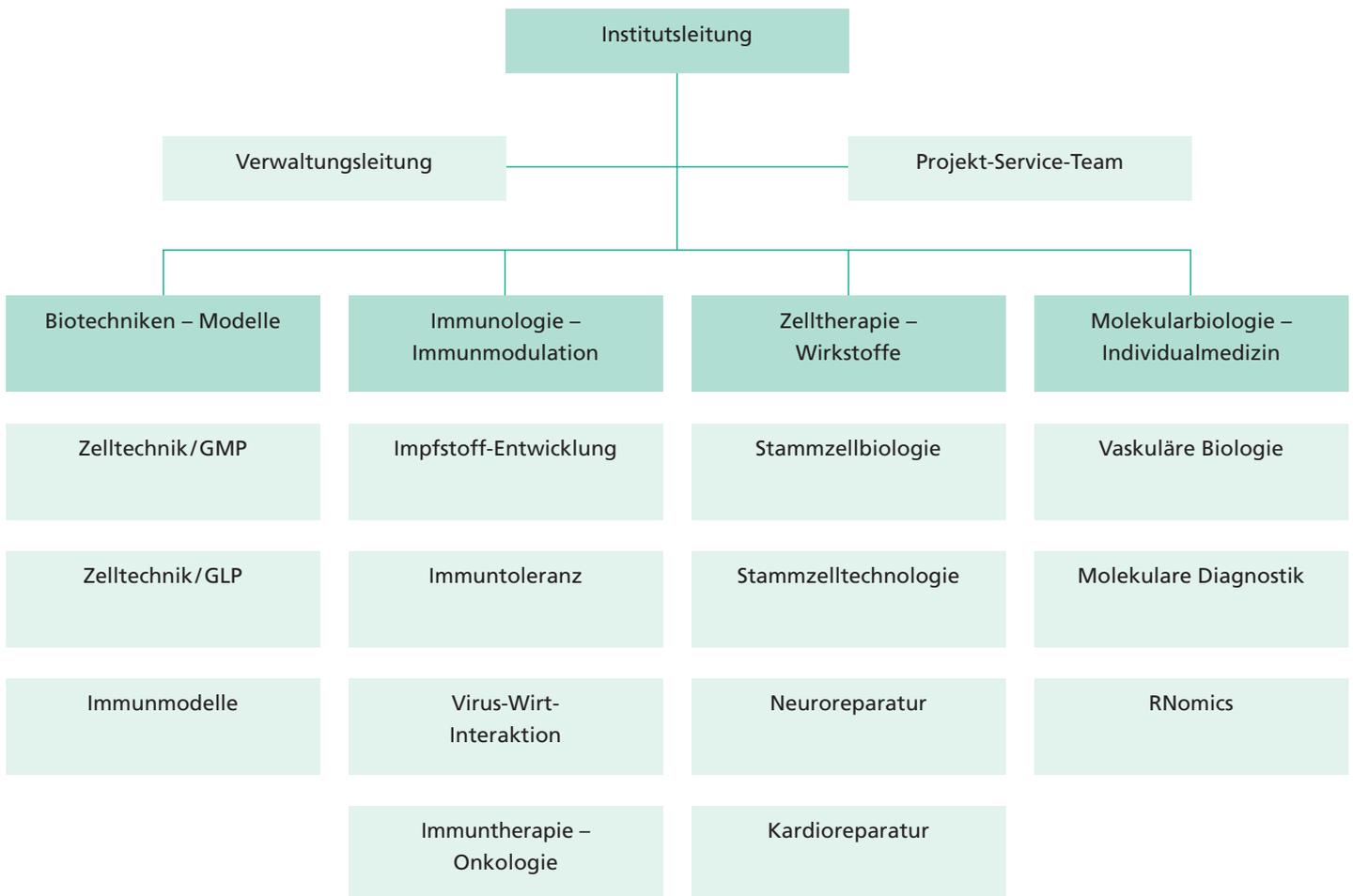
**Institutsleitung**  
 Prof. Dr. Frank Emmrich  
 Medizin, Immunologie  
 Telefon: +49 (0) 341 / 355 36-9105  
 frank.emmrich@izi.fraunhofer.de



**Verwaltungsleitung**  
 Patric Nitz  
 Jura, Verwaltung  
 Telefon: +49 (0) 341 / 355 36-9200  
 patric.nitz@izi.fraunhofer.de



**Projekt-Service-Team**  
 Dr. Wilhelm Gerdes  
 Biologie, Business Development  
 Telefon: +49 (0) 341 / 355 36-9300  
 wilhelm.gerdes@izi.fraunhofer.de



**Biotechniken – Modelle**



**Zelltechnik/GMP**  
 Dr. Gerno Schmiedeknecht  
 Biochemie, Biotechnologie  
 Telefon: +49 (0) 341/355 36-9705  
 gerno.schmiedeknecht@izi.fraunhofer.de

**Immunologie – Immunmodulation**



**Impfstoff-Entwicklung**  
 Dr. Sebastian Ulbert (Laborleiter)  
 PD Dr. Matthias Giese (AG-Leiter)  
 Infektionsbiologie  
 Telefon: +49 (0) 341/355 36-2106  
 sebastian.ulbert@izi.fraunhofer.de

**Zelltherapie – Wirkstoffe**



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

**Molekularbiologie – Individualmedizin**



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



**Zelltechnik/GLP**  
 Dr. Jörg Lehmann  
 Biologie, Immunologie  
 Telefon: +49 (0) 341/355 36-1205  
 joerg.lehmann@izi.fraunhofer.de



**Immuntoleranz**  
 Dr. Stephan Fricke  
 Medizin, Immunologie  
 Telefon: +49 (0) 341/355 36-2205  
 stephan.fricke@izi.fraunhofer.de



**Stammzelltechnologie**  
 Dr. Nicole zur Nieden  
 Stammzellbiologie  
 Telefon: +49 (0) 341/355 36-3305  
 nicole.zurnieden@izi.fraunhofer.de



**Molekulare Diagnostik**  
 Prof. Dr. Ulrich Sack  
 Medizin, Immunologie  
 Telefon: +49 (0) 341/97 25-506  
 ulrich.sack@izi.fraunhofer.de



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



**Virus-Wirt-Interaktion**  
 Dr. Jörg Baumann  
 Infektionsbiologie, Virologie  
 Telefon: +49 (0) 341/355 36-2505  
 joerg.baumann@izi.fraunhofer.de



**Neuroreparatur**  
 Johannes Boltze  
 Medizin, Neurologie  
 Telefon: +49 (0) 341/97 25-820  
 johannes.boltze@izi.fraunhofer.de



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

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

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



**Immuntherapie – Onkologie**  
 Dr. Christoph Schimmelpfennig  
 Hämatologie, Onkologie  
 Telefon: +49 (0) 341/355 36-3105  
 christoph.schimmelpfennig@izi.fraunhofer.de



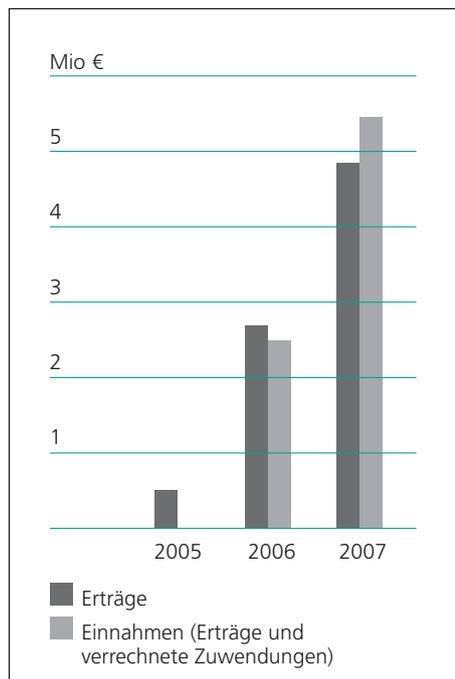
**Kardioreparatur**  
 Dr. Alexander Deten  
 Medizin, Kardiophysiologie  
 Telefon: +49 (0) 341/355 36-3505  
 alexander.deten@izi.fraunhofer.de





## Haushalt

Im Jahr 2007 konnte der Haushalt durch Abtragung von aufgelaufenen Kosten in Höhe von 646 000 € aus den Vorjahren auf einem Niveau von 4 890 000 € konsolidiert werden. Erstmals wurden 114 000 € EU-Erträge und eine überproportionale Steigerung der Industrieerträge auf 605 000 € erzielt.



Budget

## Projekte

Die Forschungsaktivitäten am Fraunhofer IZI sind weiter geprägt von einer aktiven Akquisetätigkeit im In- und Ausland. Die besondere Herausforderung in 2007 lag auch weiterhin in der Einwerbung von Industriemitteln, welche sich von 240 000 € im Jahr 2006 auf nun 605 000 € im Jahr 2007 nahezu verdreifacht haben und einen Anteil von 12,4 Prozent der realisierten Kostenerträgen (4 890 000) ausmachen. Erfreulicherweise konnte in 2007 ein größeres Projekt mit der Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung realisiert werden, welches als Referenzprojekt weitere Projekte nach sich ziehen könnte. Das Fraunhofer IZI baut damit eine zusätzliche Kompetenz in dem Impfstoffbereich für das Nutztier und in der Bearbeitung von Zoonose-Projekten auf.



### Ansprechpartner

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

Im Begriff »Organisation« steckt die griechische Wurzel »organon«, was so viel bedeutet wie »Hilfsmittel, Werkzeug«. Das mag uns daran erinnern, was Organisation wirklich sein soll: Sie soll nicht im Mittelpunkt stehen, sondern Werkzeug sein, Hilfsmittel, um Arbeiten, Probleme, Aufgabenstellungen leichter, schneller und effizienter lösen zu können.

## Übersicht zu den Projekten

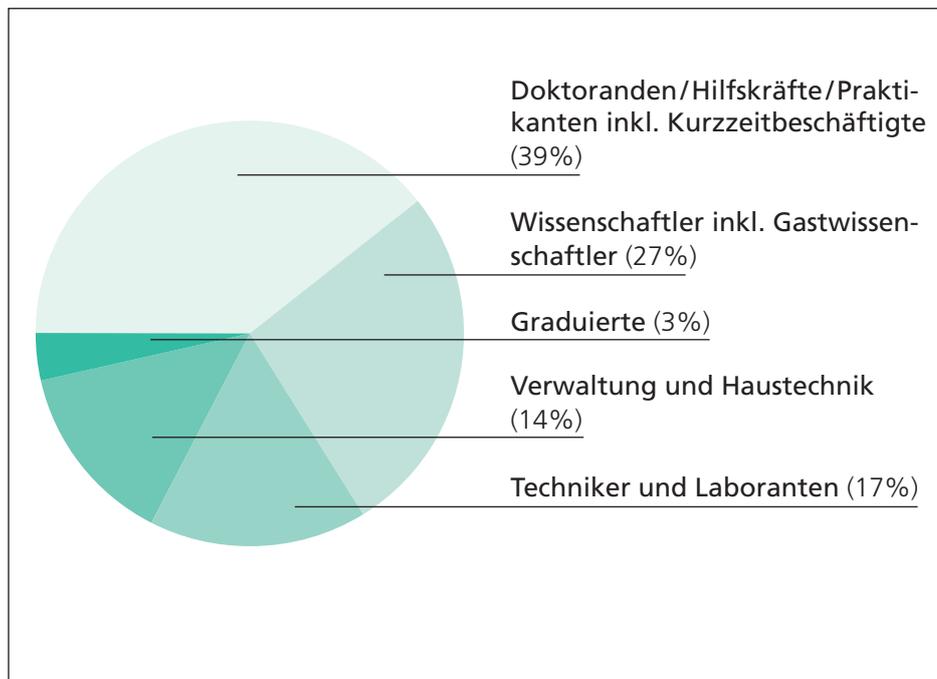
	Anzahl 2006	Volumen 2006	Anzahl 2007	Volumen 2007	Steigerung
Bund und Länder	2	1 574 000 €	8	3 032 000 €	193%
EU	1	15 000 €	2	114 000 €	760%
Industrieprojekte	7	240 000 €	18	605 000 €	252%
Sonstige	5	870 000 €	18	1 139 000 €	131%
<b>Gesamt</b>	<b>15</b>	<b>2 699 000 €</b>	<b>46</b>	<b>4 890 000 €</b>	<b>181%</b>

### Mitarbeiter/innen

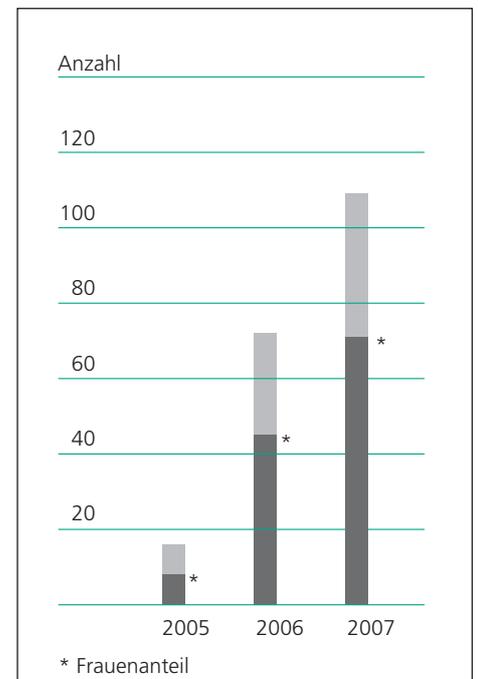
Auch im Jahr 2007 konnten neue Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter für das Fraunhofer IZI gewonnen werden. Von Anfang bis Ende 2007 erhöhte sich ihre Zahl um 38 auf 109. Davon sind 29 Personen im wissenschaftlichen Bereich tätig, 15 Personen arbeiten in der Verwaltung. Des Weiteren sind 18 Labor- und andere Techniker sowie 4 Graduierte angestellt. Die Zahl der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter,

welche kurzzeitig (Hilfswissenschaftler, Praktikanten) oder als Doktoranden/innen angestellt sind, erhöhte sich auf 43. Besonders hervorzuheben ist der hohe Anteil von weiblichen Mitarbeitern, welcher mit 71 einen Anteil von nunmehr 65 Prozent ausmacht. Damit ist das Fraunhofer IZI eines der wenigen Fraunhofer-Institute, an dem signifikant mehr Frauen als Männer arbeiten und das diesen Trend auch in Zukunft fortsetzen wird. Ebenfalls ist

anzumerken, dass im Jahr 2007 zwei Mitarbeiterinnen Elternzeit in Anspruch genommen haben. Die Verwaltung hat sich durch die Einstellung eines eigenen EDV-Verantwortlichen und eines Betriebsingenieurs weiter professionalisiert und baut damit für die Inbetriebnahme des Neubaus in 2008 die notwendigen Kompetenzen auf.



Mitarbeiteranteile 2007



Mitarbeiter





# Kundenservice

Unsere Partner



MOLOGEN AG



novosom AG



SIEMENS



## Forschungsverträge

Die Institute der Fraunhofer-Gesellschaft verstehen sich als professionelle Forschungsdienstleister. Sie erbringen ihre Dienstleistung auf der Basis von Verträgen, die dem Kunden inhaltlich 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 für Kunden kann sowohl der Arbeitsgruppenleiter direkt oder aber ein Mitglied des Projekt-Service-Teams (PST) stehen. Beide Ansprechpartner 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.

## Das Projekt-Service-Team

### Leistungsangebote

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

Weitere Leistungsangebote des Projekt-Service-Teams finden Sie auf Seite 31.

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



### **Ansprechpartner**

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

Die Identifizierung potenzieller Kooperationspartner sowie deren Kontaktierung und die Evaluierung gemeinsamer Projekte sind Schwerpunktaufgaben des PST. Kooperationspartner sind neben wissenschaftlichen Einrichtungen und Universitäten vor allem Unternehmen



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

Projekt-Service-Team zunehmend internationale Kooperationen an. Weiterer Arbeitsschwerpunkt ist die Beantragung von Fördermitteln, auch im Interesse der Partner. Das PST sondiert relevante 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.

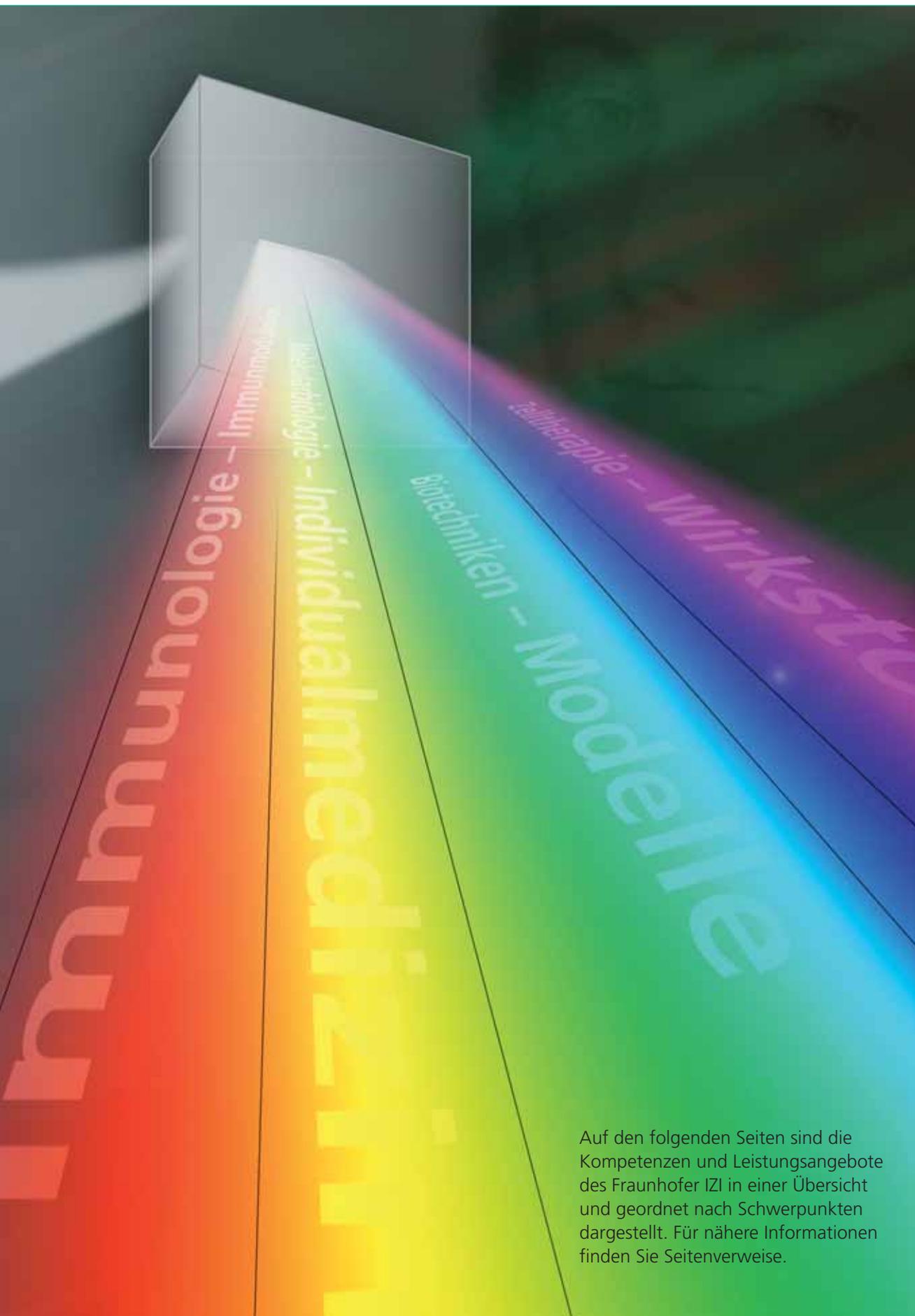
Die Institutsrepräsentation und Öffentlichkeitsarbeit ist ein weiterer Schwerpunkt im Aufgabenspektrum des PST. Das PST entlastet die wissenschaftlichen Mitarbeiter des Instituts weitestgehend von der Repräsentation bei öffentlichen Veranstaltungen und auf Messen. Weiterhin organisiert die Gruppe interne Weiterbildungen und Informationsveranstaltungen. Die Organisation wissenschaftlicher Symposien und Kongresse dient der nationalen und internationalen Repräsentation des Instituts. Im Jahr 2006 wurde das Fraunhofer Life Science Symposium ins Leben gerufen. Die Veranstaltung wurde 2007 erfolgreich wiederholt und soll nunmehr jährlich stattfinden. Mit wechselnden Hauptthemen trägt die Veranstaltungsreihe dazu bei, das

Wissens- und Kontaktspektrum des Fraunhofer IZI kontinuierlich zu erweitern. So wurde 2007 erstmals der Schritt gewagt, die regenerative Medizin im Bereich der Veterinärmedizin zu präsentieren. Das Thema wurde überraschend gut angenommen und zeigt, dass es sich lohnt, auch unter der Flagge einer anwendungsorientierten Forschungsorganisation ganz neue Themen aufzugreifen und die Grundlage für neue Forschungskommunitäten zu legen.

der Pharma- oder Biotechnologie-industrie, Medizintechnik, Gesundheitswirtschaft oder auch der Lebensmittel-industrie. Neue Kontakte werden auf Messen, Symposien, Kongressen oder durch direkte Ansprache geknüpft.

### **Fraunhofersche Linien**

Selbstgefertigte Prismen ermöglichten Joseph von Fraunhofer 1814 die Entdeckung dunkler Linien im Spektrum des Sonnenlichts. Fraunhofer bestimmte von insgesamt 570 Linien die exakte Wellenlänge. Später entdeckten Chemiker, dass jedes chemische Element mit bestimmten Spektrallinien assoziiert ist. Die Linien entstehen durch Gase in der Photosphäre, die einen Teil des Sonnenlichts absorbieren.



# Leistungsspektrum

Auf den folgenden Seiten sind die Kompetenzen und Leistungsangebote des Fraunhofer IZI in einer Übersicht und geordnet nach Schwerpunkten dargestellt. Für nähere Informationen finden Sie Seitenverweise.

## Kleintiermodelle (Maus/Ratte)

Infektionsimmunologie	Entwicklung präklinischer Therapiemodelle	40, 56
( <i>Salmonella enterica</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> )	Entwicklung und Analytik potenzieller antibakterieller Wirkstoffe	72
chronische Arthritiden (Collagen-induzierte Arthritis, human/murine SCID-Arthritis, Adjuvans, Fibroblasten)	Wirkstoffentwicklung und -prüfung antirheumatischer Medikamente mit unterschiedlichen Profilen	40, 80
chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (TNBS-Colitis)	Wirkstoffentwicklung und -prüfung	40
xenogene und allogene GvHD (transgene Maus)	Entwicklung Zelltherapie und Wirkstoffe für Behandlung GvHD	48
Hauttransplantationen	Durchführung von Hauttransplantationen	48
Zelltransplantationen	intravenöse, intramyokardial, intraperitoneale Applikation von Zelltransplantaten	48, 56, 64, 70
ischämische Herzerkrankungen (Myokardinfarkt/Ischämie-Reperfusion)	Testung von Therapieverfahren und Wirkstoffen	70
funktionelle Analysen bei ischämischen Herzerkrankungen	Hibernation/ischämische Präkonditionierung	70
	Herzhypertrophie/chronisches Remodelling (Aortenkonstriktion sowie pharmakologisch durch Noradrenalininfusion)	70
	Messung funktioneller Parameter des rechten und des linken Herzens sowie des Kreislaufes (Echokardiographie, Ultraminiatur-Herzkatheter)	70
	Messung der Infarktgröße (IA/AAR)	70
fokale zerebrale Ischämie (Schlaganfall)	Wirkstoffprüfung, Neuroregeneration/-protektion (Schlaganfall)	66
Therapiemodelle für Knochenregeneration	Therapieentwicklung, Wirkstoffprüfung	60

## Großtiermodelle (Schaf/Hund)

Modell für die präklinische Erprobung von Blutprodukten (Hund)	Präklinische Erprobung von neuen Blutprodukten und Zellpräparaten	40
Therapiemodell fokale zerebrale Ischämie (Schlaganfall; Schaf)	Wirkstoffprüfung, Neuroprotektion <i>in vitro</i>	66

## Zellkulturmodelle

HIV und weitere Pathogene	Testsystem für mukosale Virusübertragung	52
	Entwicklung antiviraler Strategien	52
Differenzierung hämatopoetischer Zellen	Entwicklung von Zelllinien und Expressionssystemen für <i>in vitro</i> und <i>in vivo</i> Studien	52, 56, 64
Modulation von Immunzellen	Modulation und gezielte Veränderung von Primärzellen	52, 56
GvHD	Entwicklung von Antikörpertherapien, Aufklärung von Pathomechanismen	48
	Testung monoklonaler Antikörper	40, 48
	Entwicklung zelltherapeutischer Verfahren für Transplantationen	48
neuronale Hypoxie und Ischämie an differenzierten und undifferenzierten Zellen	Entwicklung zelltherapeutischer Verfahren für Schlaganfall	66
Monitoring Modelle	experimentelles Therapiemonitoring, Verfahrensentwicklung/-optimierung für Schlaganfall	66
embryonaler Stammzelltest – Embryotoxizitäts-(Korrelat) Assays	Verfahrensentwicklung Bioreaktoren, Vermehrung/Differenzierung von Zellen	60
Kultur von Herzmuskelzellen	Prüfung von Wirkstoffen	70
Screening Modelle	<i>in vitro</i> und <i>in vivo</i> Qualitätskontrollen für Stammzellprozesse	44, 56, 60
	Wirkstoffscreening und -prüfung, insbesondere antidestruierende und antiinflammatorische Medikamente	80
Bioreaktor/Suspensionskultur	Identifizierung dreidimensionaler Stammzellnischen	60
	Training von Zellen für die Transplantation in mechanisch aktive Gewebe	60

## Wirkstoffentwicklung

Wirkstoffprüfung und Entwicklung	für Therapie von Myokardinfarkten	70
	für Therapie von Schlaganfall/Neuroprotektion	66
	für Therapie von Knorpel-, Knochendefekten	60
	für antivirale Therapien	52, 56
	für adulte Stammzellen (HSC, MSC) ( <i>in vivo</i> Stammzelltests, Zellstimulation, -modulation)	44, 56, 64
	für embryonale und frühe Stammzellen (ESC, MLPC)	56, 60
	für antivirale Impf- und Wirkstoffe	52
	für Biomarker (Altern/Stress/oxidative Schäden)	64
	für kariogene Bakterien (auch Screening und Therapieentwicklung)	72
	für chronische Arthritiden und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	40, 80
	immunmodulatorische, antiinflammatorische Wirkstoffe	56, 80
	pharmakologische Prüfung (z. B. Antibiotika und Immunsuppressiva)	40
Antikörperherstellung (monoklonal und polyklonal)	Herstellung, Produktion, Reinigung, Konjugation	40

## Zelltechniken

Zellisolation	Verfahrensentwicklung Zellpräparation aus Körperflüssigkeiten und Geweben	40, 44, 56, 64, 66, 80
Zellseparation /Zellpräparation /Zellanalyse	Zellfunktionstests (z. B. Lymphozytentransformations-, CFU-, Mikrobizidie-, Phagozytostests, Colony Tests, Monozyten, Granulozyten)	40, 44, 56, 64, 66, 80
	Phänotypisierung sowie funktionelle Charakterisierung	40, 44, 56, 66, 80
	Gewinnung hochreiner Zellpräparationen	40, 56, 80
	Karyotypisierung, Identifizierung und Charakterisierung von Zellpräparaten	80
lasergestützte Mikrodisektion	Einzelzell-Analytik in Geweben	80
Zell- und Gewebeanalytik	Therapieentwicklung auf Stammzellbasis	56, 64, 66, 72
Durchflusszytometrie (analytisch und präparativ)	Zellanalysen, -sortierung, -charakterisierung, immunzytometrische Diagnostik	40, 44, 52, 56, 60, 64, 80
Fluorescence Activating Cell Sorting (FACS)	Detektion und Oberflächencharakterisierung von Zellen vor und nach Transplantation im Tiermodell	44, 48, 56, 60
Aufreinigung spezieller Immunzellen	Herstellung definierter Zellpopulationen zur Transplantation	44, 48, 56
Zellkulturtechniken	Etablierung von tumorspezifischen und zytotoxischen Zelllinien (T-Zell-basiert, Dendritische Zellen, NK-Zellen, NK-T-Zellen)	56
	Cytokine induced killer cell Expansionstechnik (human und murin)	56
Tumorzellbank mit einer Vielzahl von murinen und humanen Tumorzelllinien	Entwicklung und Testung unterschiedlicher Tiermodelle	56
Bioreaktortechnologien für Vermehrung/ Differenzierung von Zellen	Qualitätskontrollen für Stammzellprozesse	56, 60
	Stammzellendifferenzierung unter biomechanischer Stimulation	72
fluoreszierende Reporter-Zelllinien	z. B. für Medienoptimierung zur Differenzierung von Stammzellen oder Untersuchung von Signaltransduktion	52, 56, 60
<i>in vitro</i> Stammzelltests z. B. Knorpel- und Knochenbildung	Quantifizierung von Mediatoren in Körperflüssigkeiten	44, 60
<i>in vivo</i> Stammzelltests für HSC und MSC	Biokompatibilitäts- und Werkstoffuntersuchungen mit Zellen und Geweben	44, 56
	Diagnostische Immunoassays	44, 56
	Zytokinanalytik in Gewebe- und Flüssigproben	44, 56
<i>in vitro</i> Assayentwicklung, Verfahrens-entwicklung	Entwicklung von Immunoassays für Forschung und Diagnostik, Herstellung von Antigenen (rekombinant, nativ)	40, 56
Assays für Differenzierung, Methylierung, Pluripotenz	Evaluierung und Qualitätskontrolle in Stammzellen und Reprogrammierung	56, 60, 64
Adulte Stammzellen (Mesenchymale & Haematopoetische)	Entwicklung von zellbasierten Therapien (Alzheimer, Diabetes)	56, 64
Fusion, Partielles Klonieren, Reprogrammierung	Reprogrammierung von Körperzellen zu Vorläuferzellen	64
Vitrifizierung & Kryokonservierung	Verbesserung der Konservierung von Zellprodukten	64
Biomarker für Altern-, Stress- und oxidative Schäden	Charakterisierung des Alters-Status in Zellen und Geweben	64, 72
Immunmodulation	Transduktion von Stammzellen oder anderen primären Zellen inkl. Expressionsanalyse	52
Cytometric Bead Array (CBA)	Detektion löslicher Mediatoren vor und nach Zelltransplantation (Mensch/Maus)	44, 48, 56

## Immunotechniken

Immuntoxikologie, Neurotoxikologie	Immuntoxizitätsprüfungen und -screenings, Neurotoxizitätsprüfungen (auch unter GLP)	40, 44, 80
Immunhistologie/Histologie	Anfertigung und Auswertung histologischer Präparate von Tiermodellen	48, 56, 66, 70
	immunhistologische Analytik und Qualitätssicherung	80
Immunpathologie	immunpathologische Analytik und Qualitätssicherung	80
Immunzytochemie	immunzytochemischer Nachweis von Zellen und Proteinen	40, 56
ELISA-Technologie	quantitative Zytokin- und Antikörperanalytik in Flüssigproben	40
diagnostische und analytische Immunoassays	Entwicklung, Optimierung, Durchführung von Immunoassays	80
Aufreinigung von Antikörpern aus Hybridomzelllinien	Bereitstellung von monoklonalen Antikörpern für experimentelle/therapeutische Fragestellungen	40

## Proteomik

Hochdurchsatz-Analytik (Proteomik)	Expressions- und Proteomanalysen (2D-GE, DIGE; auch unter GLP möglich)	40
Proteinreinigung	Proteinreinigung mittels präparativer HPLC im Auftrag und F&E (z. B. Antikörper, Zytokine; rekombinant, nativ)	40
Proteinanalytik (SDS-PAGE, IEF, Western Blot)	qualitativer und quantitativer Nachweis von Proteinen	40, 52
Testung der Wirkung von verschiedenen Strömungsprofilen bzw. biomechanische Stimulation an Gefäßzellen mit und ohne Medikation	Bereitstellung von RNA bzw. Proteinen nach Strömungsapplikation	72
Quantifizierung von Peptiden	Peptidennachweis und Peptidprofile in Körperflüssigkeiten	80
automatisierte Massenspektrometrie für DNA und Peptide (Hochdurchsatz)	individuelle Empfänglichkeit für verschiedene Wirkstoffe (Pharmakogenomik)	80

## Molekularbiologische Techniken

Produktion von standardisierten Viruschargen	Transduktion verschiedener Zelltypen	52
	Untersuchung antiviraler Komponenten	52
Vektorentwicklung auf Basis von Retroviren und anderen Viren sowie nonviral	Herstellung maßgeschneiderter Expressionssysteme	46, 52
molekularbiologische Analyse retroviraler Replikation	Untersuchung antiviraler Komponenten intra- und extrazellulär, Quantifizierung auf Basis von real-time PCR	52
Mutationsanalysen	molekularbiologische Untersuchungen zur Funktion von Proteinen	52
SNP-Analyse im menschlichen Genom	Leistungsangebot mit Kooperationspartnern	66
intrazelluläre Wechselwirkungen mit state-of-the-art Methoden	Pathogen-Zell-, Protein-Protein- und Protein-Zell-Interaktion	52
Immunmodulation	Transduktion verschiedener Zellen (Stammzellen, Primärzellen, Zelllinien) inkl. Expressionsanalyse	52
quantitative PCR	Herstellung von Plasmiden, Quantifizierung nach Zelltransplantationen	48
Transfektion von artifiziellen Chromosomen in Primärzellen	Expressionsstudien an Zellen	72
Analyse der mRNA- bzw. Proteinexpression relevanter Gene/Proteine	Testung der Biokompatibilität von Kunststoffoberflächen	72
microRNA und ncRNA Transkriptomik	miRNA und ncRNA Isolierung aus Zellkultur, Gewebe oder Blut	76
	miRNA/ncRNA Identifizierung und Quantifizierung mittels Microarrays, Tiling Arrays, quantitativer RT-PCR oder Ultra-Hochdurchsatz-Sequenzierung	76
	Entwicklung von miRNA und ncRNA Biomarkern	76
Molekular- und Zellbiologie von ncRNAs	subzelluläre Verteilung von ncRNAs und miRNAs	76
	Überexpression und Knock-down von miRNAs und ncRNAs	76
	Physiologische Effekte aberranter Expression von miRNA und ncRNAs	76
	Identifizierung von Bindungspartnern (Targets) von mi und ncRNAs	76
	Entwicklung und Prüfung von ncRNAs als Wirkstoffkandidaten	76
Bioinformatik	Auswertung von Transkriptomdatensätzen	76
	Auswertung von Ultra-Hochdurchsatz Sequenzierdatensätzen (454, Solexa, RNASolid Reads)	76
	Annotation und Klassifizierung neuer Transkripte	76
	Vorhersage von RNA Strukturen und Interaktionspartnern (Targets)	76
Microarray Technologien	Durchführung von Studien mit sämtlichen von Affymetrix angebotenen Arrays (Expressions-, SNP-, Tilingarrays)	76
	genomweite Tiling Array Experimente zur Identifizierung neuer Transkripte und Transkriptstrukturen	76
	ChIP-on-Chip Experimente mit Promotor und genomweiten Tiling Arrays	76
	Custom Array Entwicklung und Durchführung von Custom Array Experimenten (Combimatrix und Nimblegen)	76
	Custom Tiling Arrays – Abbildung bestimmter Genombereiche	76
	Custom miRNA Arrays, die bekannte und vorhergesagte miRNAs erfassen	76
Chromatin-Immunpräzipitation-on-Chip	genomweite Messung von Transkriptionsfaktorbindung und epigenetischen Eigenschaften wie Methylierungsstatus	76
Quantifizierung von Oligonucleotiden	quantitativer und qualitativer Nachweis in Flüssigkeiten	80
automatisierte Massenspektrometrie DNA und Peptide (Hochdurchsatz)	individuelles Therapieansprechen auf Wirkstoffe (Pharmakogenomik)	80
molekulare Diagnostik	diagnostische Genprofilanalysen für Klinische Fragen	80
	Entwicklung und Validierung von labordiagnostischen Testverfahren	80
molekulare Analysen bei ischämischen Herzerkrankungen	Analyse von Gen- und Proteinexpression (qRT-PCR, microarray, Western-Blot)	70
Single-Cell-PCR-Technologie	Einzel-Zell-Genomanalytik	72

## Impfstoffentwicklung

Plattformtechnologie DNA Vakzine	Entwicklung von DNA-Vakzinen für Human- und Veterinärmedizin	46
Zoonose- und Parasitenforschung	Impfstoffentwicklung	46
	Entwicklung von Vektorimpfstoffen	46
	Entwicklung non-viraler Vektoren	46

## Bildgebung

Fluoreszenzmikroskopie	Verfahrensentwicklung, Zellseparation und Zellapplikation	44, 56, 66, 70
	Darstellung der Interaktion von Oberflächenmolekülen auf Immunzellen	48, 52
Immunhistochemie	Nachweis unterschiedlich markierter Zellen im Gewebe	56, 66, 70
Konfokal- und Elektronenmikroskopie	Leistungsangebot mit Kooperationspartnern	56, 66
Detektion transplantierte Zellen	y-Chromosom <i>in situ</i> Hybridisierung	60
Biolumineszenz-Imaging	Imaging von Effektorzelllinien und/oder Targetzellen im lebenden Tier	56

## Sonstige Technologien

Narkoseführungen beim Kleinnager	Einleitung und Betreuung verschiedener Narkoseformen beim Kleinnager	48, 56
Tumorzellbank mit einer Vielzahl von murinen und humanen Tumorzelllinien	Entwicklung und Testung unterschiedlicher Tier- und Transplantationsmodelle Tiermodelentwicklung ZNS	56 66
quantitative Genexpressionsanalyse über real-time PCR	in etablierten Zellkulturmodellen	52, 60
Tier- und Zellbestrahlungen	Durchführung von Bestrahlungen in verschiedenen Dosisbereichen	48
Histologie/Immunhistologie	Anfertigung und Auswertung histologischer Präparate im Tiermodell	48, 70
Biomarker für Altern/Stress/oxidative Schäden	Evalierung des Anti-Aging Effects von Substanzen <i>in vitro</i> und im Tiermodell	64
Klein- und Großtiermodelle (z. T. in Kooperation mit Partnern der Universität Leipzig)	Entwicklung in Drug-Delivery-Systemen	56
verhaltensphysiologische Untersuchungen, ZNS	Durchführung und Beurteilung von Klinischen Studien	56
Verhaltenstestentwicklung, ZNS	Therapiemonitoring	66
Osteo- und Chondrogenese	Biokompatibilitäts- und Werkstoffuntersuchungen mit Zellen und Geweben Analyse von Pluripotenz- und Gewebespezifischen Differenzierungsmarkern	60 60
Strömungstechniken (Rheologie)	Expressionsprofilung von Endothelzellen und Fibroblasten unter Stresssituationen	72
Chemotherapie im Tiermodell	Testung der Organwirkung verschiedener Chemotherapeutika Testung der Hämatotoxizität von Chemotherapeutika und biomathematisches Modelling von Therapieregimen (in Kooperation mit der Universität Leipzig)	48 44

## Anlagen und Großgeräte

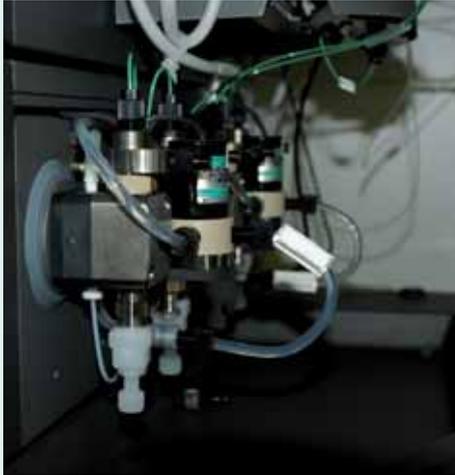
pharmazeutische Reinraumanlage für die aseptische GMP-Produktion von klinischen Prüfpräparaten	Bereitstellung von Reinräumen für Herstellungsprojekte unter der pharmazeutischen Verantwortung des Projektpartners	36
Qualitätskontrolllabor mit qualifizierten Analysegeräten	Qualitätskontrolle von autologen und allogenen Zelltherapeutika und anderen biologischen Arzneimitteln	36
zellbiologisch/immunologisch und protein-biochemisch ausgerichtetes Labor für GLP-Analytik und Qualitätskontrolle	GLP-Prüfstudien, Qualitätskontrolle	40
Imaging Facility (Fluoreszenz- und Biolumineszenzimaging)	<i>in vivo</i> Testung (Migration, Überleben, Zytotoxizität, <i>in vivo</i> Tumor Modell)	56
virologische Arbeiten im S3-Labor	Testung antiviraler Impf- oder Wirkstoffe für HIV	52
experimentelle Bildgebung MRT und CT (Ratte und Schaf)	Therapiemonitoring (in Kooperation mit der Universität Leipzig)	66
experimentelle Bildgebung PET (Schaf)	Therapiemonitoring, Verhaltenstestentwicklung (in Kooperation mit der Universität Leipzig)	66

## GXP-Services

Serviceleistungen unter regulatorischen Auflagen	Leistungen nach GLP, GMP und unter DIN/EN/ISO 15189	36, 40
Good Laboratory Practice (GLP)	Entwicklung GLP konformer Verfahrensentwicklung	40
Good Manufacturing Practice (GMP)	Herstellung von therapeutischen Antikörpern Herstellung von therapeutischen rekombinanten Glycoproteinen Herstellung von autologen und allogenen Zelltherapeutika Aufbau, Validierung GMP-konformer Prozesse (Prozessentwicklung)	36 36 36 36
	Einlagerung von kryokonservierten Master- und Workingzellbanken Durchführung von Qualitätskontrollen für biologische Arzneimittel Beratung bei Aufbau, Validierung von Qualitätskontrollen gemäß ICH Q2A/Q2B Beratung bei Aufbau eines GMP-Qualitätsmanagementsystems Beratung bei Erlangung einer Herstellungserlaubnis nach §13 AMG	36 36 36 36 36
Good Clinical Practice (GCP)	Planung und Betreuung von klinischen Studien in Kooperation mit Partnerinstitutionen am Standort	24, 56

## Weitere Services

Legastheniestudien		66
Bioinformatik	Auswertung von Hochdurchsatz Datensätzen (z. B. Sequenzierdaten, Transkriptomdaten)	76
Entwicklung und Prüfung antiviraler Therapiekonzepte	<i>in vitro</i> (auch unter S3-Bedingungen möglich), Beratung und Durchführung	52
biologische Sicherheit: Aktivierung und Mobilisierung endogener Retroviren	Prüfung von Zellkultursystemen und Geweben auf biologische Sicherheit	52
Beratungsleistung	Projektförderung	24



## GLP-Leistungen

»Die Gute Laborpraxis (GLP) ist ein Qualitätssicherungssystem, das sich mit dem organisatorischen Ablauf und den Rahmenbedingungen befasst, unter denen nicht-klinische gesundheits- und umweltrelevante 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. In den Paragraphen 19a bis 19d sind der Geltungsbereich und die Art der Überwachung der Guten Laborpraxis gesetzlich fixiert.

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.

### Dienstleistungsangebote

- Vertragsbasierende Forschung vom Konzept zum Proof-of-Principle
- Entwicklung von therapeutischen Substanzen
- Neue diagnostische Systeme sowie Technologien zur Applikation von Arzneimitteln
- Biosensorik- und Biochip-Technologien
- Präklinische Evaluierung von Therapeutika für Menschen und Tiere
- Übereinstimmung mit nationalen, EU- und FDA-Richtlinien
- Alle Entwicklungs- und Evaluierungsprozesse unter GLP-Bedingungen

### Kundenspezifische Entwicklung immunologischer Reagenzien

- Antikörper (poly- und monoklonal)
- Antigene
- Immunkonjugate (Enzyme, Fluorochrome, Biotin)
- Referenz-Seren

### Entwicklung und Validierung immunologischer Assay-Systeme

- ELISA-Techniken (unterschiedliche Detektionssysteme)
- Immunoblot-Techniken
- Lateral-Flow basierende Präzipitationsassays
- Agglutinationsassays
- Immunopräzipitationsassays
- Durchflusszytometrie Assays
- Zellbasierte *in vitro* Assays

### Entwicklung und Validierung individueller diagnostischer Assays

- ELISA zur Antikörperbestimmung
- ELISA zu Antigendetektion
- Marker-Impfstoff spezifische Assays

### Entwicklung und Validierung experimenteller Tiermodelle für Pathogenese, Zytotoxizität und Therapiestudien

- Dosis-Antwort-Studien
- Einzelkomponenten-Studien
- Zweikomponenten-Studien
- Transfektions-Studien

### Ansprechpartner

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



## GMP-Leistungen

Das Fraunhofer IZI unterhält seit dem Sommer 2006 eine GMP-konforme Reinraumanlage.

Durch das flexible Design der Anlage ist die Herstellungsstätte 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 (Vorbe-

reinigung), eigene Schleusen von C zu Reinheitsklasse B (Personal-, Materialwechsel) und jeweils 2 Räume der Reinheitsklasse B (aseptische Produktion). Die Reinheitsklasse A wird durch in die B-Räume installierte Sicherheitswerkbänke 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, Tumorstammzellpräparate, Tumorstammzellpräparate, Tumorstammzellpräparate, Tumorstammzellpräparate). Eine Suite ist für die Herstellung von therapeutischen rekombinanten Proteinen und Antikörpern im kleinen Maßstab ausgelegt (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.

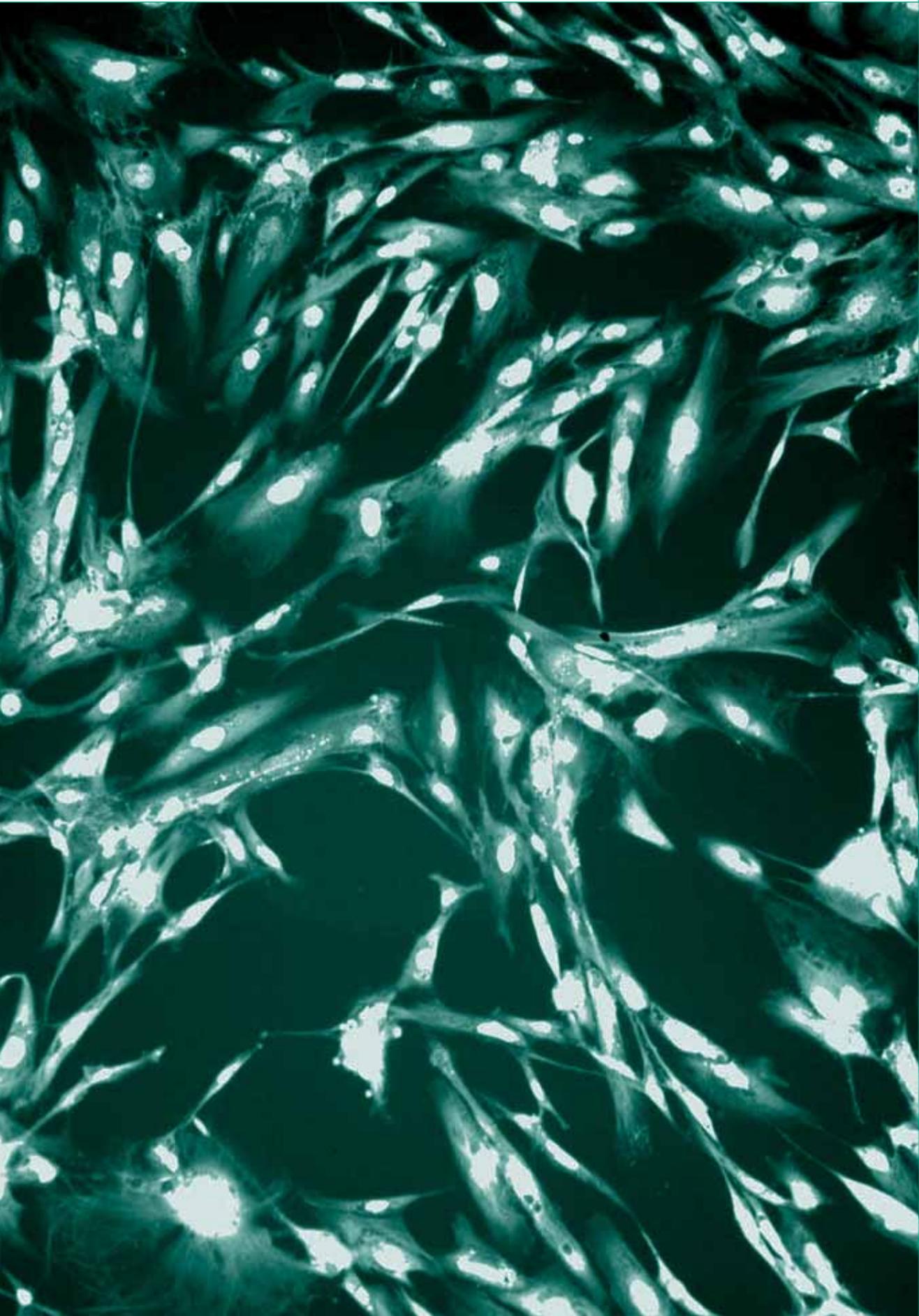
### Dienstleistungsangebote

- Prozess- und Verfahrensentwicklung für GMP-konforme Prozesse
- GMP-Herstellung von verschiedensten zelltherapeutischen Produkten (autologe und allogene Zelltherapeutika, z. B. Gewebeersatz/Tissue-Engineering-Produkte, adulte Stammzellen, Tumorstammzellpräparate, Genterapeutika),
- GMP-Herstellung von Biologicals unter Nutzung von Säugerzellen im Maßstab einer klinischen Studie der Phase I bzw. frühen Phase II (z. B. therapeutische rekombinante Glycoproteine und monoklonale Antikörper),
- Beratung beim Aufbau und der Validierung GMP-konformer Herstellungsprozesse
- Unterstützung bei der Erlangung einer Herstellungserlaubnis nach §13 AMG
- Bereitstellung von separaten Reinraumsuiten zur eigenverantwortlichen Herstellung pharmazeutischer Produkte
- Überführung von Projekten aus dem Forschungs- und Entwicklungsbereich in GMP-konforme Herstellungsprozesse
- Herstellung, Kryokonservierung und Lagerung von pharmazeutischen Master- und Workingzellbanken

### Ansprechpartner

Dr. Gerno Schmiedeknecht  
 Telefon: + 49 (0) 341/355 36-9705  
[gerno.schmiedeknecht@izi.fraunhofer.de](mailto:gerno.schmiedeknecht@izi.fraunhofer.de)





# Arbeitsgruppen & ausgewählte Projekte

## AG Zelltechnik GMP

### Produkte/Leistungsangebote

- Bereitstellung von Reinräumen für Herstellungsprojekte Dritter
- Herstellung von autologen Zelltherapeutika
- Beratung bei der Erlangung einer Herstellungserlaubnis nach §13 AMG
- Einlagerung von kryokonservierten Master- und Workingzellbanken
- Durchführung von Qualitätskontrollen für biologische Arzneimittel

### 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

Weitere Leistungsangebote der Arbeitsgruppe finden Sie auf Seite 31.

### Darstellung eines Projekts: Haut aus Haarwurzeln

### Ausgangssituation

Chronische Wunden stellen für betroffene Patienten sowie für den behandelnden Arzt eine Herausforderung dar. Trotz ursachenspezifischer Behandlung der Grunderkrankung, wie z. B. Diabetes, arterielle Verschlusskrankheit, chronisch venöse Insuffizienz, verläuft die Wundheilung oft mit unbefriedigenden Resultaten. Dies hat neben enormen Kosten für das Gesundheitswesen zur Folge, dass die betroffenen

### Ansprechpartner

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

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.





Die Arbeitsgruppe Zelltechnik GMP.



Blick auf die GMP-Anlage des Fraunhofer IZI.

Patienten oft jahrelang in ihrer Lebensqualität eingeschränkt sind. Der Einsatz zelltherapeutischer Verfahren ermöglicht gerade bei hartnäckigen Wunden oft, stagnierende Prozesse in der Gewebereparatur wieder in Gang zu bringen und einen Fortschritt in der Wundbehandlung zu erzielen. Das Marktpotenzial für derartige Therapien wird nach neuesten Studien auf 34 000- 100 000 Patienten allein in Deutschland geschätzt. EpiDex® ist ein aus patienteneigenen Zellen der äußeren Haarwurzelscheide (ORS) gezüchtetes epidermales Äquivalent zur Behandlung solcher chronischen Wunden. Es stellt eine ambulant durchführbare Alternative zur stationären plastischen Deckung mittels Spalthaut dar. EpiDex® wurde von Prof. Hunziker in der Schweiz entwickelt und von der Leipziger euroderm GmbH als Produkt erfolgreich in den Markt eingeführt.

### Aufgabe

Die komplette pharmazeutische Herstellung des autologen Zelltherapeutikums EpiDex® musste in möglichst kurzer Zeit im Zuge einer notwendigen Konzentrierung der Herstellungsaktivitäten der euroderm GmbH am Stammsitz des Unternehmens in Leipzig etabliert, validiert und anschließend behördlich genehmigt werden. Ziel war die Gewährleistung einer sicheren und reproduzierbaren Herstellung von EpiDex® für die Patientenversorgung in Deutschland und der Schweiz und die Durchführung klinischer Studien in Vorbereitung auf die von der euroderm GmbH geplante zentrale Produktzulassung bei der European Medicines Agency (EMA). Die moderne GMP-Reinraumanlage des Fraunhofer IZI, die räumlich, gerätetechnisch und personell exakt auf die Herstellung und Qualitätskontrolle von solchen neuartigen Therapien spezialisiert ist, stellte das geeignete technologische Umfeld für eine zügige und qualitativ hochwertige praktische Realisierung dieser Aufgabe dar.

### Ergebnisse

Zunächst wurde das Personal geschult, zusätzlich benötigte Gerätetechnik in die Betriebsstätte integriert und zusammen mit den Reinräumen gemäß Anhang 15 EG-GMP-Leitfaden qualifiziert. Gleichzeitig erfolgte eine Überarbeitung des Qualitätsmanagementsystems sowie an notwendigen Schnittstellen ein Abgleich mit dem korrespondierenden System der euroderm GmbH. Nach Schaffung dieser Voraussetzungen wurden drei Validierungschargen EpiDex® produziert, auf Qualität getestet und komplett dokumentiert. Die Chargendokumentationen der Validierungschargen flossen zusammen mit weiteren Unterlagen, u. a. über den Prozess, die Räumlichkeiten, das Personal etc., in einen umfangreichen Antrag auf Erteilung einer Herstellungserlaubnis nach §13 Arzneimittelgesetz (AMG) ein. Nach Sichtung des Antrags durch das Regierungspräsidium Leipzig und die Bundesoberbehörde Paul-Ehrlich-Institut erfolgte eine zweitägige GMP-Inspektion, in dessen Verlauf die Reinräume, das Qualitätskontrolllabor, aber

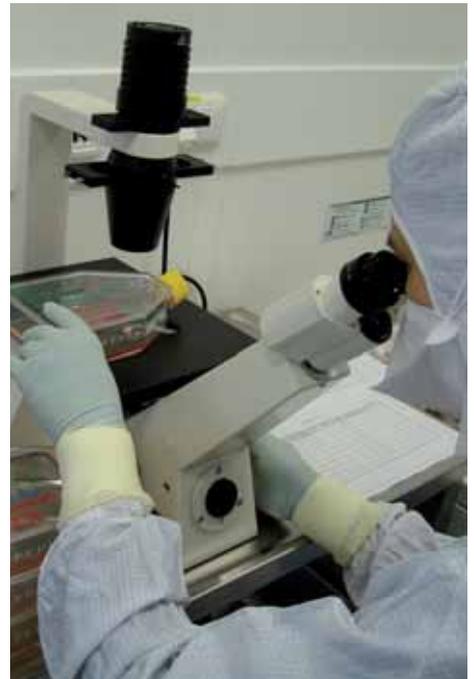


Herstellung von EpiDex®.

auch die Dokumentations- und Qualitätssicherungssysteme auf Herz und Nieren geprüft wurden. Nach erfolgreicher Inspektion wurde der euroderm GmbH nach nur 6 Monaten Projektzeit die Herstellungserlaubnis nach §13 AMG in den Reinräumen des Fraunhofer IZI erteilt.

#### **Ausblick**

Auf Grundlage der erteilten Herstellungserlaubnis nach §13 AMG kann die euroderm GmbH mit Hilfe des Fraunhofer IZI ihr innovatives Produkt EpiDex® den Patienten zunächst in Deutschland und der Schweiz zur Verfügung stellen sowie offizielle klinische Studien für die Erteilung einer europäischen Zulassung initiieren. Durch die Realisierung einer schnellen und erfolgreichen GMP-Inspektion der pharmazeutischen Reinraumanlage, des Qualitätskontrolllabors und des Dokumentations- und Qualitätsmanagementsystems konnte sich das GMP-Team des Fraunhofer IZI als kompetenter Partner für die GMP-konforme Umsetzung komplexer zelltherapeutischer Projekte, wie sie durch die rasante Entwicklung der regenerativen Medizin zukünftig verstärkt zu erwarten sind, qualifizieren und empfehlen.



Qualitätskontrolle.

Durch die von der euroderm GmbH umfangreich durchgeführten praktischen und theoretischen Schulungen zum Herstellungsprozess konnte das Personal des GMP-Teams seinen Wissensstand hinsichtlich der GMP-Herstellung moderner zelltherapeutischer Produkte, insbesondere im Bereich adulte Stammzellen, weiter ausbauen.



Schleuse zur Reinraumanlage.



Arbeiten in der Reinraumanlage.

### Fachliche Hintergrundinformationen

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/EC, 2006/17/EC und 2006/86/EC, die einen ausführlichen Überblick über die Besonderheiten dieser Produktgruppe geben. Von herausragender Bedeutung ist die am 10.12.2007 veröffentlichte »Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007 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)«.

#### Produkte/Leistungsangebote

- Antikörperherstellung, -produktion, -reinigung, -konjugation im Auftrag und F&E (monoklonal, polyklonal)
- Expressionsproteomanalysen im Auftrag und F&E (2D-GE, DIGE)
- Immuntoxizitäts- und Neurotoxizitätsprüfungen im Auftrag (GLP)
- Entwicklung von Immunoassays für Forschung und Diagnostik, Herstellung von Antigenen (rekombinant, nativ) im Auftrag und F&E
- präklinische Therapiemodelle für F&E und präklinische Erprobung

#### Kompetenzen

- Antikörperherstellung, monoklonal oder polyklonal
- Proteomik
- Immuntoxikologie, Neurotoxikologie
- *in vitro* Assayentwicklung, Verfahrensentwicklung
- Tiermodelle (Maus: Infektionen, chronisch-entzündliche Darm-erkrankungen, chronische Arthritiden; Hund [Beagle]: Erprobung von Blutprodukten – GLP)

Weitere Leistungsangebote der Arbeitsgruppe finden Sie auf den Seiten 28, 29 und 31.

#### Darstellung eines Projekts: Entwicklung und Validierung von ELISAs zur Qualitätskontrolle

#### Ausgangssituation

Durch eine frühzeitige Erkennung von Infektionskrankheiten erhöhen sich in vielen Fällen deren Therapiechancen. Die Produktion spezifischer Antikörper durch B-Lymphozyten gehört neben der Aktivierung antigenspezifischer T-Lymphozyten zu den wichtigsten Säulen der adaptiven Immunantwort. Die von aktivierten B-Zellen und aus



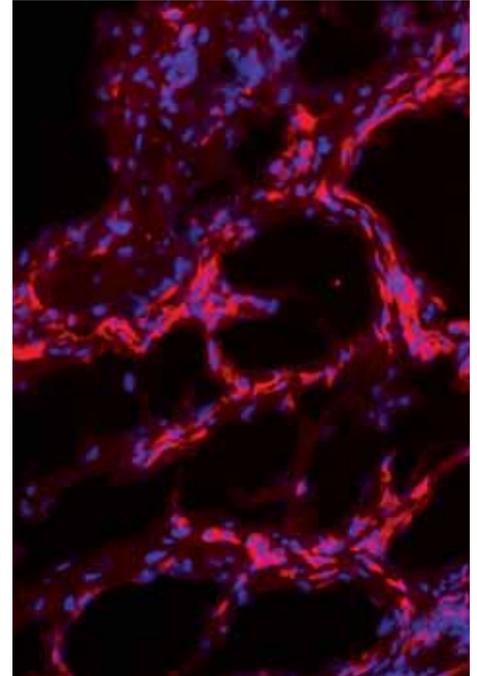
#### Ansprechpartner

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

Die Arbeitsgruppe hat ein GLP-Labor zur Durchführung von immun- und neurotoxischen Prüfstudien (*in vitro* und *in vivo*) sowie von differenziellen Proteomanalysen für die Industrie aufgebaut. Daneben werden neue Biomarker für die Diagnostik und Therapie chronisch-entzündlicher Erkrankungen und Tumorerkrankungen identifiziert. Dabei kommen immunologische, zellbiologische und proteinbiochemische Verfahren zum Einsatz.



Die Arbeitsgruppe Zelltechnik GLP (v. l. n. r.): Ulrike Hoffmann, Ulrike Scholz, Ellen Svanidse, Birgit Ronneberger, Dr. Jens Knauer, Verena Veneruso, Dr. Peter Ruschpler, Dr. Jörg Lehmann, Christiane Földner.



Immunocytochemische Färbung des CD4-Oberflächenantigens mit Cy3-markiertem monoklonalem Anti-CD4-Antikörper auf CD4<sup>+</sup>-T-Lymphozyten in der Synovialmembran eines Patienten mit Rheumatoider Arthritis.

ihnen differenzierten Plasmazellen sezernierten Antikörper akkumulieren im Plasma und sind dort frühestens ab Tag 5 *post infectionem* (p. i.) diagnostisch nachweisbar (Serokonversion). Während der Frühphase einer Infektion zwischen Tag 1 und 4 p. i. werden in aktivierten unreifen B-Zellen bereits spezifische Antikörper synthetisiert und sezerniert, die allerdings zu diesem Zeitpunkt noch nicht im Plasma nachweisbar sind. Anders als im Plasma ist es jedoch möglich, diese Antikörper oder Antikörperfragmente mittels geeigneter Methoden intrazellulär oder in B-Zelllysaten nachzuweisen. Dies eröffnet die Möglichkeit für einen neuartigen Antikörper-basierten diagnostischen Test.

Ziel des Projektes ist es, im Rahmen einer Proof-of-Principle-Studie in einem standardisierten murinem Infektionsmodell (*Salmonella enterica* Serovar Enteritidis) spezifische Antikörper zu induzieren und diese vergleichend im Plasma und in B-Zelllysaten oder B-Zellen mittels konventioneller

Methoden nachzuweisen, um die optimale Methode zu identifizieren.

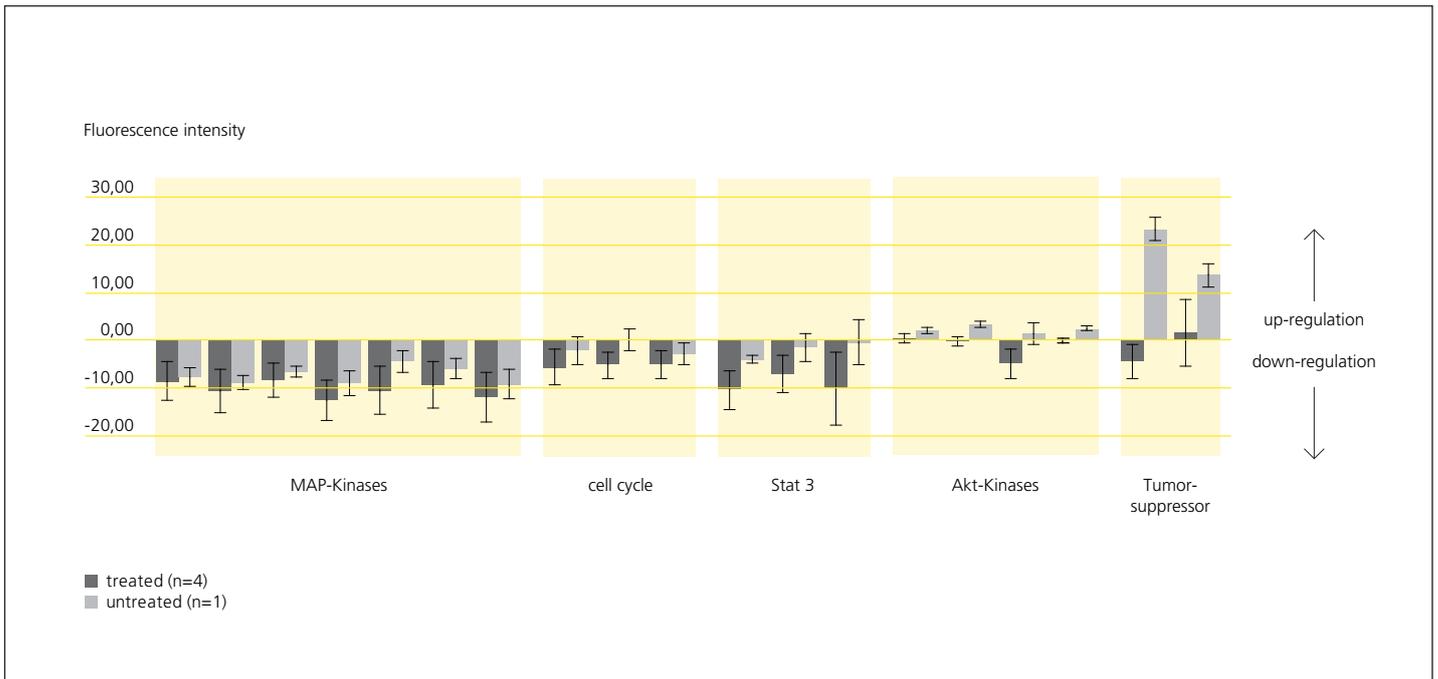
#### Aufgabe

- Etablierung eines geeigneten Immunisierungs-/Infektionsmodells (rekombinantes *Salmonella*-Flagellin/*Salmonella* Enteritidis) für die Proof-of-Principle-Studie.
- Etablierung einer geeigneten und zuverlässigen Methode zur Isolation von peripheren B-Lymphozyten aus immunisierten oder infizierten Mäusen.
- Detektion von antigenspezifischen Antikörpern oder Antikörperfragmenten in B-Zelllysaten oder intrazellulär in isolierten B-Lymphozyten aus immunisierten oder infizierten Mäusen mittels verschiedener diagnostischer Methoden (ELISA, Western Blot, Durchflusszytometrie) – Identifizierung der optimalen Methode.
- Detaillierte Charakterisierung des zeitlichen Verlaufs der Nachweisbarkeit der spezifischen intrazellulären Antikörper (Kinetik) im Vergleich zu Plasmaantikörpern.

#### Ergebnisse

Der erste Teil des Projekts, der die Untersuchungen im Flagellin-Immunsierungsmodell umfasste, wurde abgeschlossen. Intrazelluläre Antikörper (AK) wurden mittels Durchflusszytometrie analysiert. Dazu ist rekombinantes Flagellin mit FITC markiert worden. Das fluoreszenzmarkierte Antigen ist dann nach Perforation magnetseparierter B-Zellen mittels Paraformaldehyd/Saponin-Methode zur Detektion B-Zell-assoziiierter AK und AK-Fragmente verwendet worden. Außerdem wurden B-Zell-assoziierte AK und AK-Fragmente in Lysaten magnetseparierter B-Zellen mittels Western Blot und ELISA analysiert. Vergleichend wurde Plasma untersucht.

Alle zum Einsatz gekommenen Methoden sind mit entsprechenden positiven und negativen Kontrollen validiert worden. Die Experimente haben gezeigt, dass nach Immunisierung mit rekombinantem Flagellin spezifische IgM- und IgG-Antikörper induziert



Analyse zellulärer Signaltransduktionsmoleküle mittels Proteinmicroarray: Vergleich der Induktion oder Suppression relevanter Signaltransduktionsmoleküle im peripheren Blut behandelter und unbehandelter Patienten mit Rheumatoider Arthritis (normalisiert gegen die Werte von Kontrollspendern).

werden, diese Antikörper sind ab Tag 5 p. i. im Serum nachweisbar. In Zellslysaten von isolierten B-Zellen konnten spezifische Antikörper am Tag 12 p. i. mittels Western Blot detektiert werden. Intrazelluläre Antikörper waren durchflusszytometrisch bisher nicht nachweisbar.

#### Ausblick

Im derzeit laufenden zweiten Projektteil wird versucht, intrazelluläre Ak und Ak-Fragmente in einem standardisierten Infektionsmodell (*Salmonella* Enteritidis) in der Maus nachzuweisen. Dabei werden Salmonellenantigen-spezifische Ak mit den oben genannten Methoden nachgewiesen.

Für den diagnostischen Einsatz der Methode ist es von entscheidender Bedeutung, zu wissen, ab welcher Frequenz spezifisch aktivierter B-Zellen der Nachweis diagnostisch relevanter B-Zell-assoziiierter Ak gelingt.

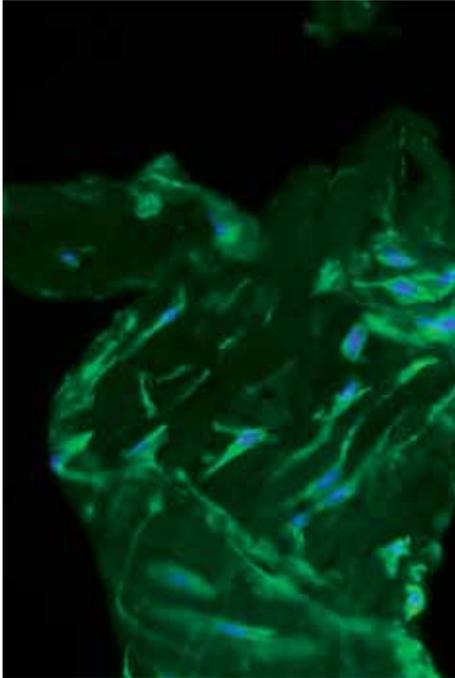
Um diese Frage zu klären, wird zunächst die primäre Immunantwort nach einer Erstinfektion der Mäuse mit einem avirulenten Salmonellenstamm und später die wesentlich stärkere sekundäre Immunantwort nach einer Wiederholungsinfektion mit einem virulenten Salmonellenstamm untersucht.

Sollte diese Proof-of-Principle-Studie zeigen, dass die neue Diagnostikmethode erfolgreich war, kann das Konzept in anderen, insbesondere viralen Infektionsmodellen getestet werden.

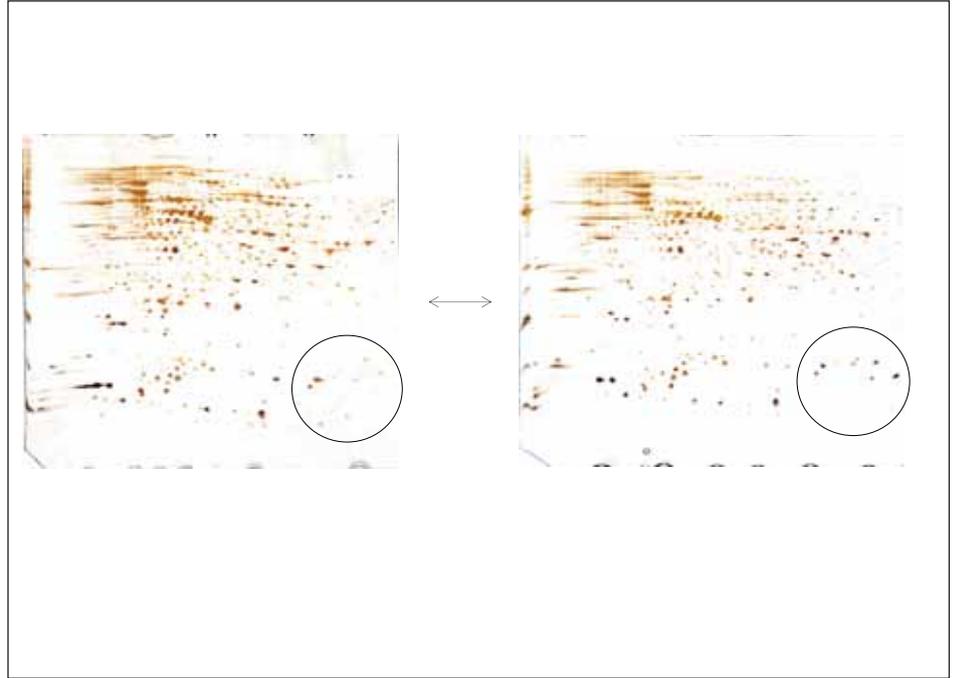
Der Vorteil dieser neuen Diagnostikmethode liegt insbesondere in der u. U. lebensrettenden Verkürzung des diagnostischen Fensters, also des Zeitpunktes, ab dem die Infektionskrankheit eindeutig diagnostiziert werden kann. Dies wäre insbesondere für eine Reihe von gefährlichen Virusinfektionen von großer Bedeutung.

#### Weitere Projekte

- Identifizierung neuer Biomarker für chronisch-entzündliche Darm-erkrankungen (Eigenforschungsprojekt)
- Inhibition des NOD-Rezeptor-Signalweges durch Hemmung von RICK als mögliches neues therapeutisches Prinzip bei SIRS und Sepsis in der Maus (Eigenforschungsprojekt in Kooperation mit dem Universitätsklinikum Leipzig)
- Definition von Zelloberflächenmarkern für das molekulare Imaging bei chronischer Polyarthritis (Auftraggeber Uni Leipzig)
- Präklinische Studie zur Untersuchung der Wirkung von UVC-Strahlen auf canine Thrombozytenkonzentrate (Auftraggeber: DRK-Blutspendedienst NSTOB)



Immunzytochemische Färbung des CD29-Oberflächenantigens mit FITC-markiertem monoklonalem Anti-CD29-Antikörper auf Fibroblasten der Synovialmembran eines Patienten mit Rheumatoider Arthritis.



Expressionsproteomik: Vergleichende Analyse von hochgradig heterogenen Proteingemischen (Zelllysate zweier zu vergleichender Zellpopulationen) mittels 2-D-Elektrophorese. Differenziell auftretende Proteinspots werden aus dem Gel isoliert und anschließend mittels Massenspektrometrie identifiziert.

- Entwicklung und Validierung von ELISAs zur Qualitätskontrolle (Auftraggeber: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH)
- Biosystemsteuerungstechnik für die Gelenkregeneration mittels mesenchymaler Stammzellen – Adaptation projektrelevanter Methoden an GLP/GMP-konforme Bedingungen (F&E-Vertrag – BMBF-Verbundprojekt MSCartPro)
- Entwicklung eines nichtinvasiven Testsystems zur Früherkennung von Lungentumoren anhand des Mediatorennachweises im Atemkondensat (Förder. Stift. Industrieforschung, Koop. Uni Leipzig, Generic Assays GmbH)

#### Fachliche Hintergrundinformationen

Im Mai 2006 ist die neue ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) -Richtlinie S8 Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals (CHMP/167235/2004) der EMEA (European Medicines Agency) international in Kraft getreten. Diese Richtlinie fordert zukünftig bei allen Pharmakaneuentwicklungen eine umfassende immuntoxikologische Prüfung, um potenziell auftretende adverse Effekte auf das Immunsystem bereits im Entwicklungsstadium abschätzen zu können. Damit sind sowohl immunsuppressive als auch immunstimulatorische Effekte gemeint, die gleichermaßen die Homöostase des Immunsystems stören können. Während immunsuppressive Einflüsse von Pharmaka zur eingeschränkten Immunkompetenz gegenüber infektiösen Erregern und Tumorzellen führen können, fördern

unerwünschte immunstimulierende Eigenschaften u. U. die Entstehung von Autoimmunerkrankungen oder Allergien. Es wird erwartet, dass die immuntoxikologische Prüfung unter GLP-Bedingungen erfolgt. Jedoch wird auch akzeptiert, dass einige spezielle Testmethoden u. U. nicht den vollen GLP-Ansprüchen genügen.

Die von der ICH-S8-Richtlinie empfohlenen Prüfmethode umfassen sowohl *in vitro* als auch *in vivo* Methoden. Eine entsprechende Testbatterie wird derzeit im Fraunhofer IZI unter GLP-Bedingungen etabliert.

Zusätzlich erwarten wir im Mai 2008 die Zertifizierung als GLP-Prüfstandort für die Analyse von adversen Effekten auf das Proteom von Immunzellen.

**Produkte/Leistungsangebote**

- Untersuchung des hämatopoetischen bzw. mesenchymalen Potenzials von Zellpopulationen
- Zellbesiedlung von Oberflächen unter Einsatz von adulten Stammzellen und abgeleiteten Progenitoren (Tissue Engineering)
- *in vitro* Biokompatibilitätstestung von Werkstoffen oder Oberflächen auf immunkompetente Zellen und adulte Stammzellen
- Biokompatibilitäts-/Verträglichkeitsuntersuchungen im Tiermodell (immunkompetente Maus) mit dem Schwerpunkt auf hämato- und immunotoxische Wirkung

- Qualitätskontrolle von Zellen und Zellprodukten in Stammzellassays und Zellfunktionsprüfungen

**Kompetenzen**

- *in vitro/in vivo* Charakterisierung des hämatopoetischen Stammzellpotentials
- *in vitro/in vivo* Charakterisierung mesenchymaler Stammzellen einsch. immunmodulatorischer Eigenschaften
- Darstellung des hämatopoetischen Rekonstitutionsvermögens von menschlichen Zellen im Tiermodell

Weitere Leistungsangebote der Arbeitsgruppe finden Sie auf den Seiten 28, 29 und 30.

**Darstellung eines Projekts:  
Vergleichende phänotypische und immunologische Charakterisierung von adulten Stammzellen**

**Ausgangssituation**

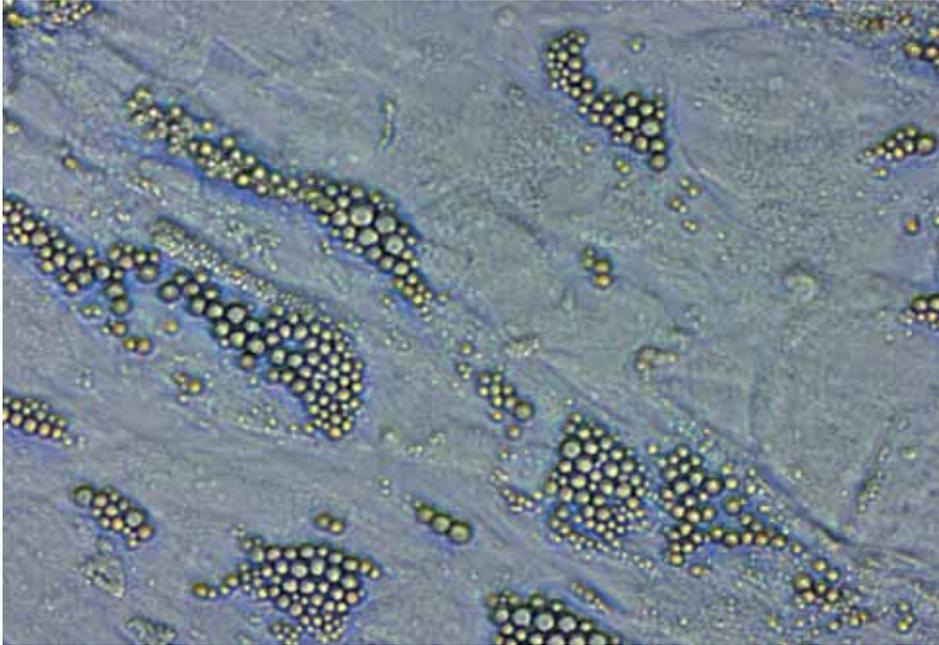
Regenerative Therapien basieren auf der enormen funktionellen Plastizität von Stammzellen. In der Klinik bedient man sich derzeit klassischer Stammzellquellen wie Knochenmark, peripheres Blut und Nabelschnurblut, die einen geringen Anteil an hämatopoetischen und mesenchymalen Stammzellen aufweisen. Die Gewinnung dieser Zellen für regenerative Therapien ist entweder mit einem hohen operativen Aufwand (Knochenmark,



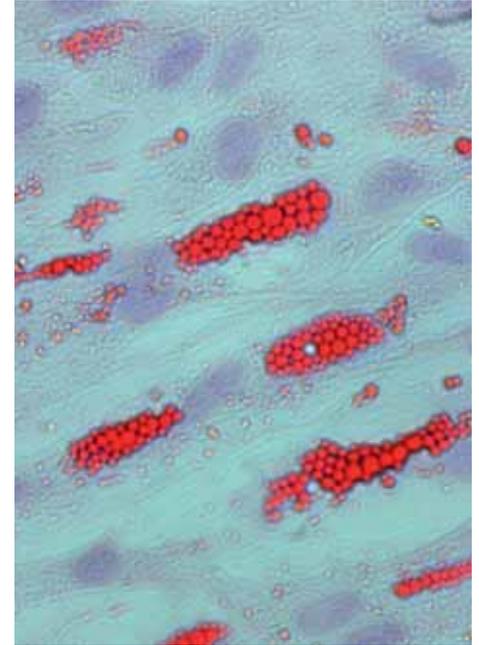
**Ansprechpartnerin**

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

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.



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



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

peripheres Blut) verbunden oder nur einmalig möglich und mit einer für therapeutische Anwendungen oft ungenügenden Zellausbeute behaftet (Nabelschnurblut). Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob die Zellen in Abhängigkeit von der Gewebequelle altersabhängige Veränderungen aufweisen, die den langfristigen Erfolg einer Therapie beeinflussen können. Daher ist es von besonderem Interesse, zusätzliche, ethisch unbedenkliche Gewebequellen zu erschließen und zu prüfen, ob diese gewebeständige primäre Zellen enthalten, die Stammzellcharakteristiken aufweisen.

### Aufgabe

Mesenchymale Stammzellen weisen neben ihrem weitgefächerten Differenzierungsvermögen auch klinisch relevante immunmodulatorische Charakteristiken auf. Die Fähigkeit dieser Zellen, allogene-induzierte T-Zellproliferationen zu unterdrücken, ist zur Behandlung von GvH-Reaktionen nach Transplantation von allogenen hämatopoetischen Stammzellen von besonderem Interesse. Im Rahmen eines Projekts der Arbeitsgruppe wurden Stammzellpräparate

einer alternativen Stammzellquelle sowohl hinsichtlich ihrer Reinheit, ihres mesenchymalen Stammzellpotentials als auch immunogener und immun-suppressiver Eigenschaften vergleichend zu mesenchymalen Stammzellen des Knochenmarks analysiert.

### Ergebnisse

Den Stammzellpräparationen konnte eine hohe Vitalität attestiert werden. Umfangreiche durchflusszytometrische Untersuchungen bestätigten die homogene Zusammensetzung der Stammzellpräparation. Hinsichtlich ihres Phänotyps waren die Zellen vergleichbar mit mesenchymalen Stammzellen des Knochenmarks. Individuelle Expressionsmuster von Adhäsionsmolekülen zeigten sich in Abhängigkeit von der Zellquelle. Sowohl die alternativen Stammzellpräparationen als auch die mesenchymalen Zellen des Knochenmarks konnten als immunologisch inert eingeschätzt werden, sie induzierten keine allogene-getriggerte T-Zellproliferation. Bemerkenswert ist, dass das immunsuppressive Potenzial von der Stammzellpräparation abhängt. Mittels *in vitro* Differenzierungsansätzen

konnten ausgeprägte Unterschiede hinsichtlich des mesenchymalen Stammzellpotentials zwischen den Präparaten nachgewiesen werden.

### Ausblick

Neue zellbasierende Therapien zur Linderung/Heilung von degenerativen Erkrankungen nutzen die Fähigkeit von mesenchymalen Stammzellen, sich in spezialisierte Zellen mesodermalen Gewebes zu differenzieren. Zur Einführung dieser Therapien in die Klinik wird neben dem Nachweis der therapeutischen Effektivität auch eine Risikoanalyse über mögliche Nebenreaktionen benötigt. Diese lassen sich bei Verwendung von mesenchymalen Stammzellen möglicherweise aus ihrer Fähigkeit, Immunreaktionen zu modulieren ableiten. Eine erste individuelle Abschätzung des Reaktions- und Risikopotenzials alternativer Stammzellquellen kann frühzeitig mittels vergleichender umfangreicher *in vitro* Analysen vorgenommen werden. Auf der Basis dieser Untersuchungen ist eine effiziente Planung weiterführender, kostenaufwendiger *in vivo* Experimente zum Einsatz ausgewählter alternativer Zellpräparate möglich.

## AG Impfstoff-Entwicklung

### Produkte/Leistungsangebote

- Forschung und Entwicklung für DNA-Vakzinen für die Veterinärmedizin
- Pilotentwicklungen von DNA-Vakzinen für die Humanmedizin
- Entwicklung viraler und non-viraler Vektoren
- Forschung und Entwicklung von antiparasitären Vakzinen

WNV: West Nil Virus

### 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

Weitere Leistungsangebote der Arbeitsgruppe finden Sie auf Seite 30.

### Darstellung eines Projekts: 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

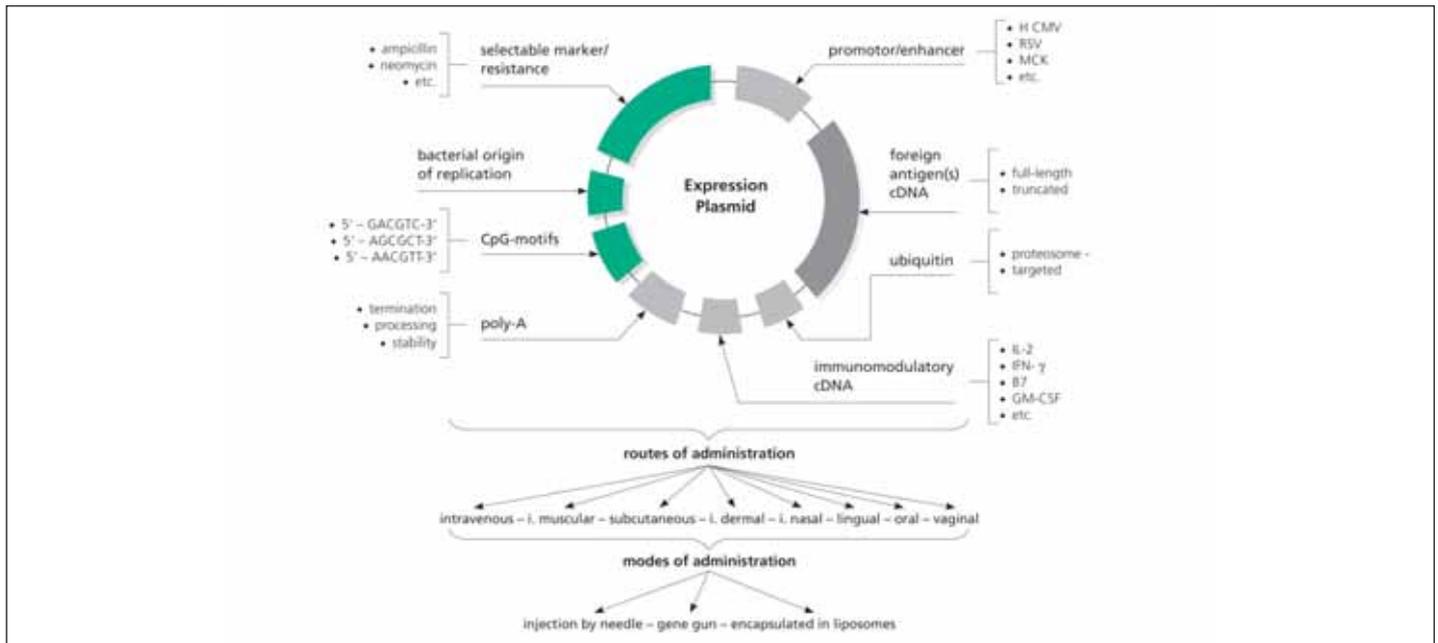
### Ansprechpartner

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

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





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.

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 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 spezieübergreifenden Impfstoff gibt es nicht.

### Aufgabe

Ziel des Projektes ist es, die Verbreitung des West Nil Virus (WNV) in Deutschland zu untersuchen und einen spezieübergreifenden 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 Hintergrundinformationen

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.

**Produkte/Leistungsangebote**

- Entwicklung von Zelltherapien und Wirkstoffen für die Behandlung der GvHD
- Entwicklung von Antikörpertherapien, Aufklärung von Pathomechanismen
- Testung der Organwirkung verschiedener Chemotherapeutika
- Zelltransplantate für intra-venöse und intra-peritoneale Applikation

**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

**GvHD: Graft versus Host Disease (Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion)**

Weitere Leistungsangebote der Arbeitsgruppe finden Sie auf den Seiten 28-31.

**Darstellung eines Projekts: Innovative Antikörper- und zelltherapeutische Strategien bei Stammzelltransplantationen**

**Ausgangssituation**

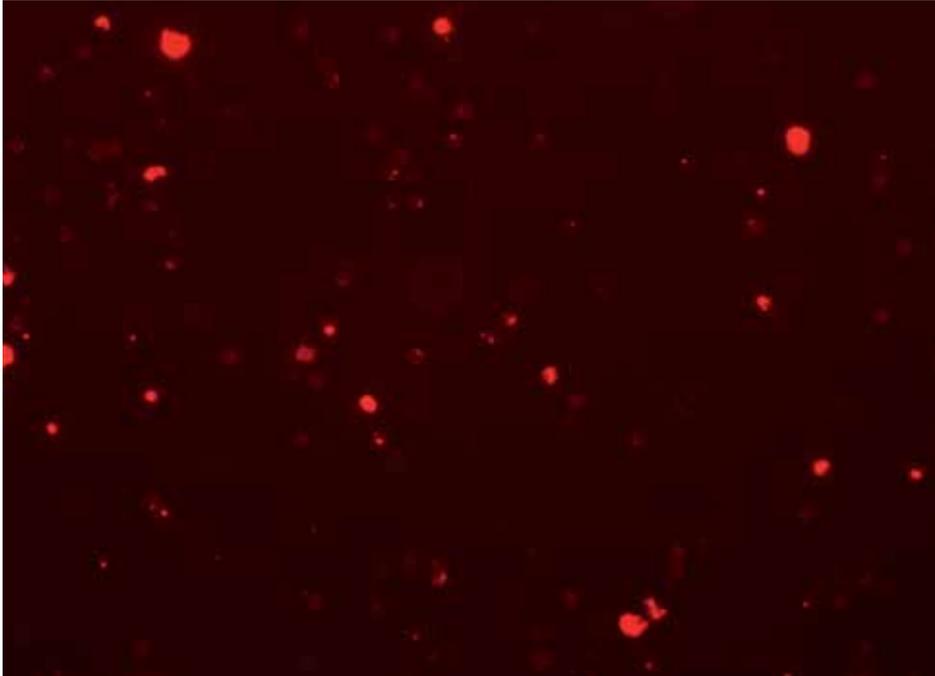
Hämatopoetische Stammzelltransplantationen (weltweit über 60 000 pro Jahr) stellen für eine Vielzahl von hämatologisch-onkologischen Patienten die einzige kurative Behandlungsoption dar. Trotz beachtlicher Erfolge in der Therapie sind die Patienten neben der Grunderkrankung auch von einer Reihe behandlungsassoziierter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



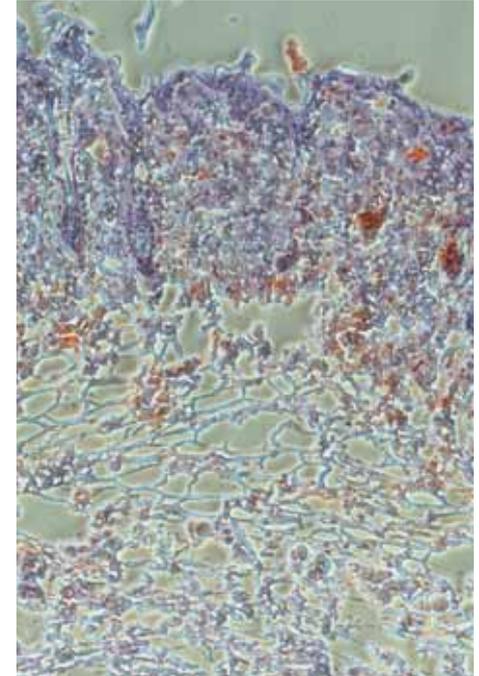
**Ansprechpartner**

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

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.



Fluoreszenzmikroskopische Darstellung humaner CD4+ T-Helferzellen mittels Anti-CD4-Antikörpern. Eigene, therapeutisch relevante Antikörper wurden mit Fluoreszenzfarbstoffen gekoppelt und die Wirkung auf T-Helferzellen untersucht.



Immunhistologische Darstellung humaner T-Zellen in der Haut transplantiert, triple-transgener Mäuse.

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 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 € pro Patient).

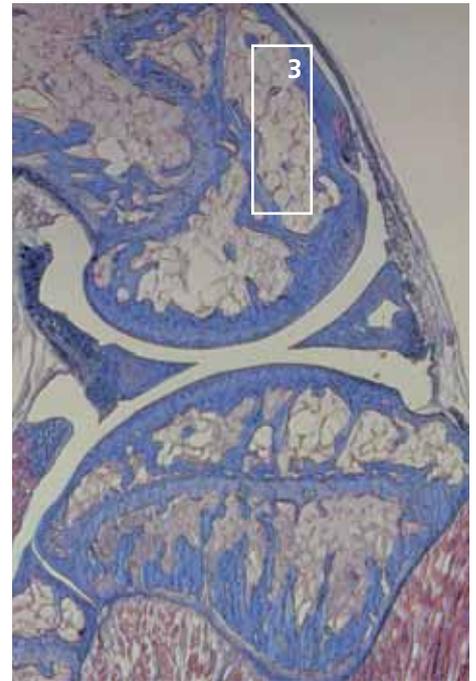
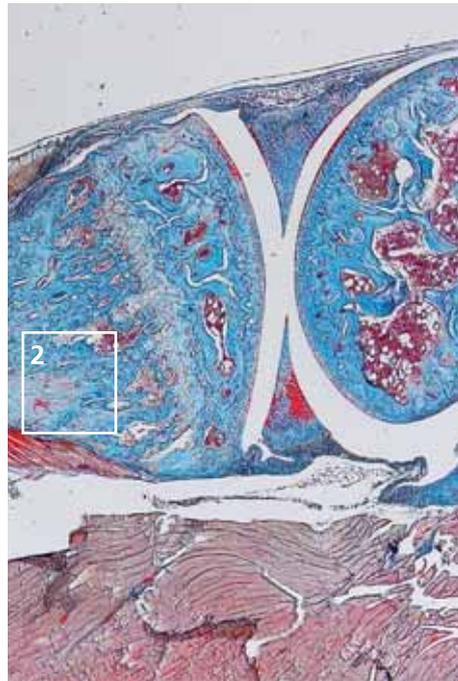
### Aufgabe

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 verwendeten 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 Verwendung des triple-transgenen Mausstammes konnten folgende Ergebnisse (*in vivo* und *in vitro*) erzielt werden:

- Die Etablierung von Transplantationsprotokollen für verschiedene Stammzellfraktionen
- Der Nachweis des therapeutischen Einflusses der verwendeten Transplantate auf die Rekonstitution der Hämatopoese und verschiedene Organe ohne Auftreten einer GvHD
- Der Nachweis, dass einige der verwendeten Stammzellfraktionen im Tiermodell einen Vorteil gegenüber herkömmlichen Verfahren (KMT) aufweisen
- Die Berechnung von Modellfunktionen, die die Konditionierungstherapie und die therapeutische Wirkung verschiedener Stammzellfraktionen auf hämatologische Parameter im Tiermodell beschreiben
- Anhand von akuten und xenogenen GvHD-Modellen konnten erste therapeutische Effekte von monoklonalen anti-CD4-Antikörpern gezeigt werden



Histologisch-morphologischer Aspekt unterschiedlicher myelosuppressiver Strahlungsprotokolle (KAO-Färbung). Nach Applikation von 3 Gy in fraktionierter Sitzung kommt es zu einem schwächeren myelosuppressiven Effekt. In den Knochenmarkhöhlen finden sich verstärkt hämatopoetische Inseln, die die Erholung der Hämatopoese anzeigen (1). Die einmalige Applikation von 3 Gy führt zu einer stärkeren Schädigung der blutbildenden Inseln. Der Zeitpunkt der vollständigen autologen Rekonstitution wird später erreicht (2). Nach myeloablativer Chemotherapie und Bestrahlung findet sich ein Verlust an blutbildendem Knochenmark mit Ersatz durch Knochenmarkfettzellen (3).

- PCR-Assays erlauben den Nachweis und die Quantifizierung transplantierte Zellen (Mensch/Maus) in verschiedenen Organen der Rezipienten
- FACS-Protokolle ermöglichen den Nachweis transplantierte Zellen sowie Chimärismusanalysen (Mensch/Maus)
- Der Nachweis eines konzentrationsabhängigen therapeutischen Effekts einer anti-CD4-Therapie auf die Aktivität von potenziellen GvHD-Immunzellen

#### Ausblick

In den letzten Jahrzehnten wurden immer anspruchsvollere Therapie-strategien 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 Erprobung 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.

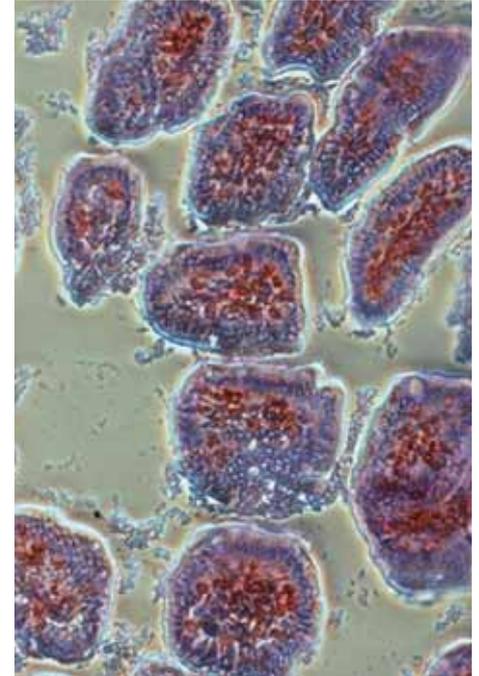
#### Fachliche Hintergrundinformation: Graft versus Host Disease

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.



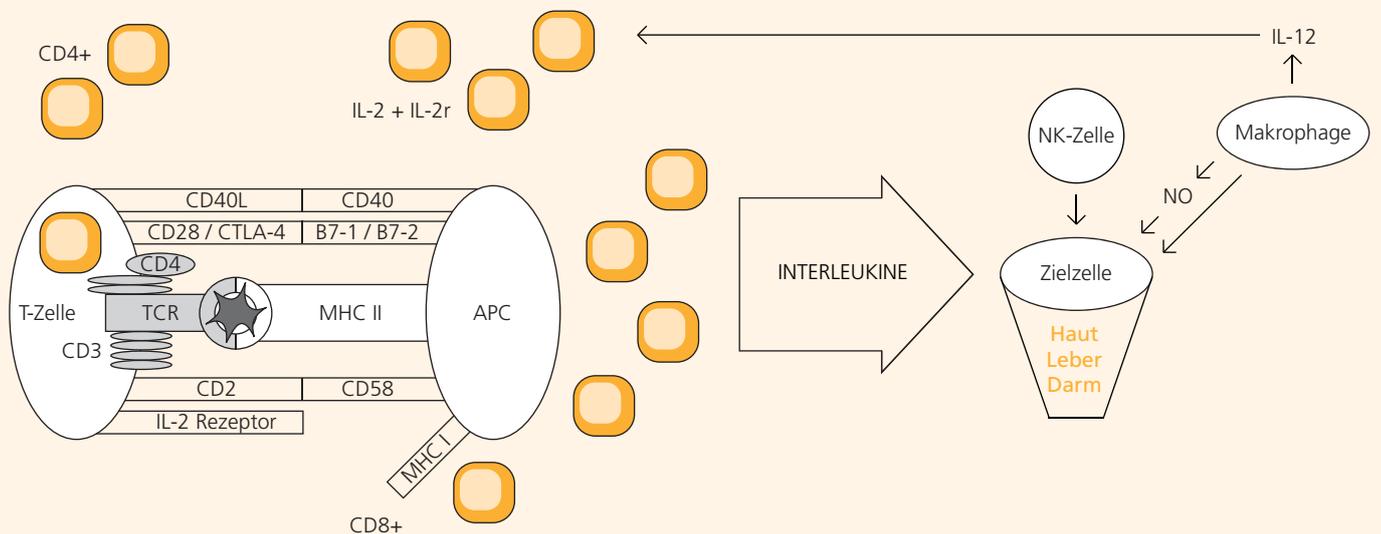
Histologische Untersuchung des Hirngewebes von triple-transgenen Mäusen (HE-Färbung).



Immunhistologische Darstellung humaner peripherer mononukleärer Zellen im Darm von transplantierten, triple-transgenen Mäusen.

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

### Produkte/Leistungsangebote

- Screening, Entwicklung und Analytik antiviraler Impf- und Wirkstoffe
- Entwicklung und Prüfung antiviraler Therapiekonzepte *in vitro* und *in vivo*
- Screening potenzieller antiviraler Komponenten (inkl. Identifikation zugrundeliegender Mechanismen)
- Testen von Zellen und Gewebe auf biologische Sicherheit
- Untersuchungen von Protein-Protein- und Protein-Zell-Interaktionen mit state-of-the-art Methoden
- Herstellung von Zelllinien und Expressionssystemen für *in vitro* und *in vivo* Studien
- Produktion standardisierter Viruschargen zur Transduktion verschiedener Zelltypen

### Kompetenzen

- molekulare Mechanismen retroviraler Infektionen, *in vitro* Analyse antiviraler Impf- und Wirkstoffe,

Nachweis der Aktivierung endogener Retroviren, Mutationsanalysen, molekularbiologische, zellbiologische, immunologische und biochemische Untersuchungen

- verschiedenste Zellkultursysteme für die Untersuchung viraler Infektion und deren Prävention, mukosales HIV Transmissionssystem, real-time-PCR-Quantifizierung intrazellulärer retroviraler Komponenten
- Modulation von Immunzellen, *in vitro* Differenzierung hämatopoetischer Zellen, Durchflußzytometrie inkl. Sortiermöglichkeit unter S2-Bedingungen
- in Kooperation mit universitären Partnern werden S3 Labors genutzt
- virale und nichtvirale Transduktion verschiedenster Zellsysteme

Weitere Leistungsangebote der Arbeitsgruppe finden Sie auf den Seiten 28-31.

### Darstellung eines Projekts: Entwicklung neuer antiviraler Strategien



#### Ansprechpartner

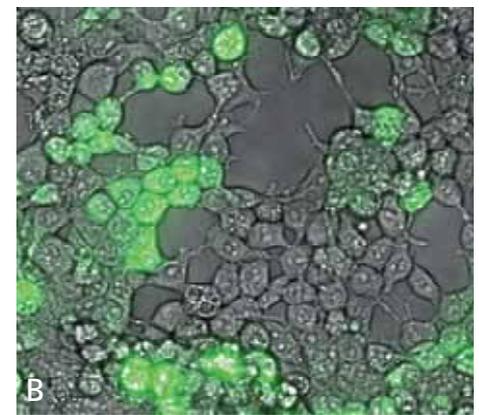
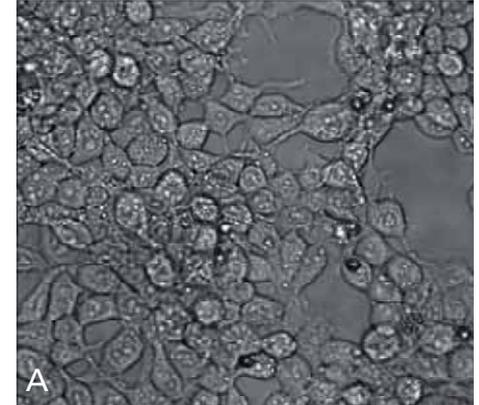
Dr. Jörg Baumann  
Tel.: +49(0)341/355 36-2505  
joerg.baumann@  
izi.fraunhofer.de

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

### Ausgangssituation

30-36 Millionen Menschen sind weltweit mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV) infiziert, jedes Jahr steigen die Infektionszahlen dramatisch; im Vergleich zu 2003 ist die Zahl um 7 Prozent angestiegen. Mehr als

Die Arbeitsgruppe untersucht die Interaktionen von Virus und Wirt am Beispiel von HIV und anderen Retroviren. Schwerpunkt ist die Entwicklung neuer antiviraler Präventions- und Behandlungsstrategien. Dazu werden einerseits die bislang wenig untersuchten Mechanismen der angeborenen intrazellulären Abwehr gegen virale Infektionen genutzt. Andererseits wird auf eine Modulation der Immunantwort abgezielt.

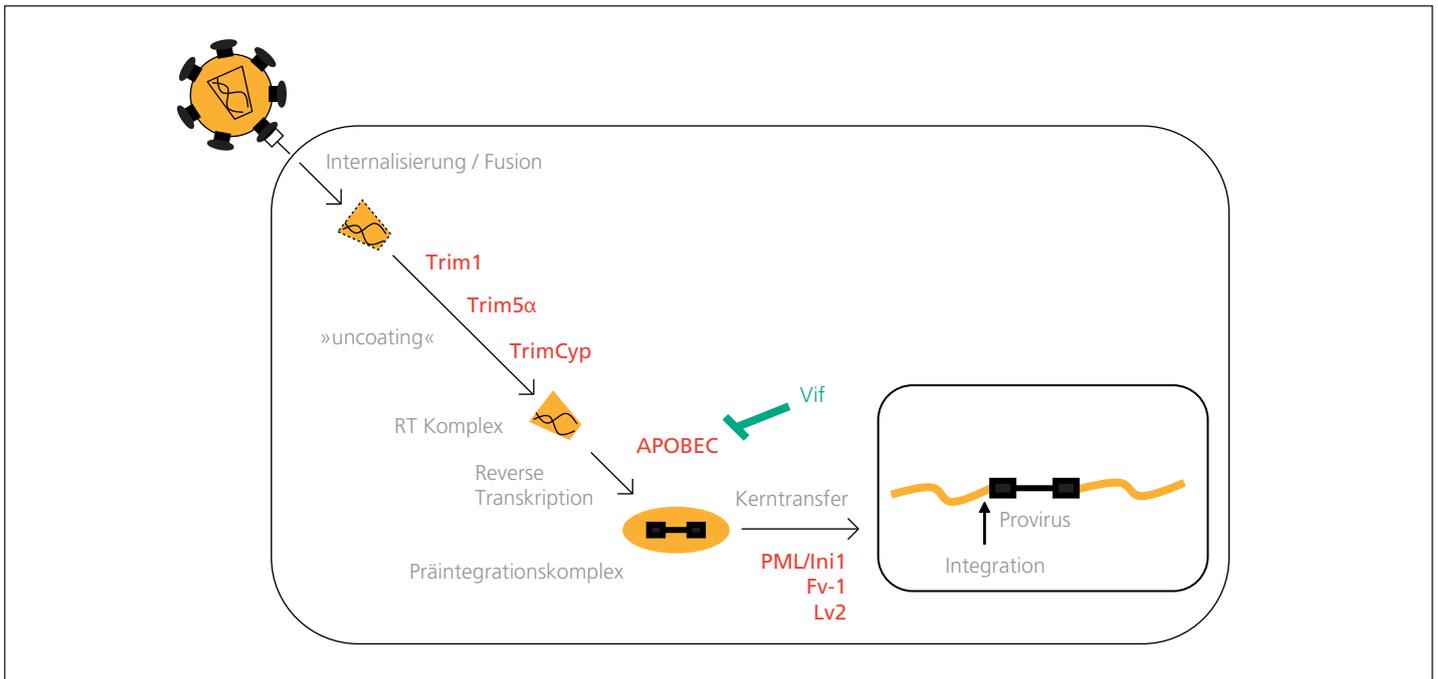


v. l. n. r.: Sidney Volger, Prof. Dr. Dieter Reißig, Dr. Sabine Breun, Solveig Tenckhoff, Kerstin Dunker, Jens Thomas, Florian Kirchheim und Dr. Jörg Baumann.

Nachweis von Proteinexpression mittels Fluoreszenz-kopplung: Nach Transduktion menschlicher Epithelzellen (A) leuchten diese grün in der Fluoreszenzmikroskopie (B).

20 Millionen Menschen sind bis heute an der erworbenen Immunschwäche (AIDS) verstorben. Alleine 2007 wurden 2,5 Millionen Menschen mit HIV infiziert. Zugelassene Arzneimittel gegen HIV/AIDS greifen an vier Punkten des viralen Lebenszyklus an: Fusion des Viruspartikels mit der Zellmembran, reverse Transkription des viralen Genoms, Integration der proviralen DNA ins Wirtsgenom, Reifung des freigesetzten Partikels zum infektiösen Virion. Aufgrund der hohen Mutations- und Replikationsrate ist es nur eine Frage der Zeit, bis resistente Viruspopulationen entstehen.

Mittelpunkt der Forschung der Arbeitsgruppe am Fraunhofer IZI ist die Interaktion des Virus mit dem Wirtsorganismus und dessen Immunsystem. So werden gleichzeitig neue Erkenntnisse über die Immunantwort und die Regulation des Immunsystems gewonnen. Zielsetzung ist dabei die Entwicklung neuer antiviraler Strategien und Methoden zur gezielten Modulation der Immunantwort.



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.

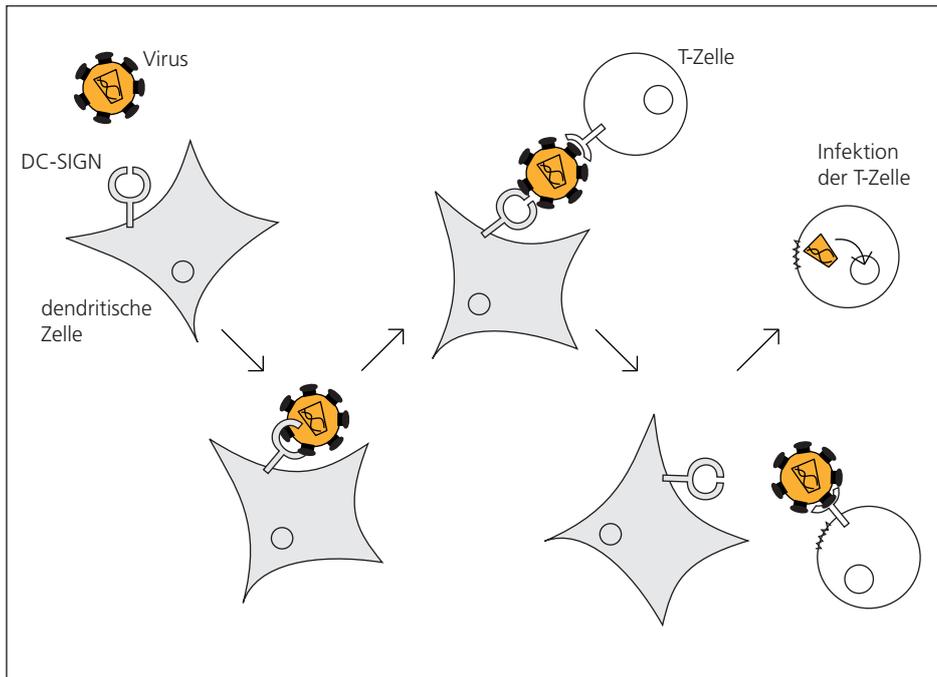
## Aufgabe

Der Start der Arbeitsgruppe in Leipzig am Fraunhofer IZI brachte im letzten Jahr aktuelles Know-how aus den USA, vom National Cancer Institute, nach Deutschland. Zelluläre und virale Systeme und Techniken im Kontext aktueller Forschungsthemen sowie Kooperationen im In- und Ausland bieten der Arbeitsgruppe die Möglichkeit, neue Strategien gegen HIV/AIDS zu entwickeln – von der Grundlagenforschung bis hin zur Anwendung. Die Arbeitsgruppe Virus-Wirt-Interaktion verfolgt dazu folgende Ziele:

- Isolierung und Charakterisierung bisher unbekannter Co-Faktoren für HIV; die Identifikation von neuen Resistenzfaktoren gegen HIV.
- Untersuchung der Rolle von C-Typ Lektinen in der Pathogenese von HIV und anderen Krankheitserregern.
- Modulation der Immunantwort gegen Pathogene und Autoantigene.
- Entwicklung maßgeschneiderter viraler Vektorsysteme zur Transduktion verschiedenster Zelltypen *in vitro* und *in vivo*.
- Die Verwendung von Nanotechnologie in Diagnostik und Therapie.

## Ergebnisse

Die Untersuchung intrazellulärer Abwehrmechanismen bei HIV wurde auf ein genetisches Screeningverfahren ausgedehnt – ein neuer Versuchsansatz, mit dem Dr. Jörg Baumann und Dr. Sabine Breun in den USA am HIV Drug Resistance Program bereits einen Inhibitor der HIV Replikation aus der Maus isolieren konnten. Basierend auf diesen Ergebnissen entwickelt die Arbeitsgruppe Strategien, die diesen intrazellulären Weg des Virus blockieren. Weitere Resistenzfaktoren, die innerhalb verschiedener Zellen gegen virale Infektionen aktiv sind, werden gegenwärtig isoliert und mit molekularbiologischen, biochemischen, zellbiologischen und immunologischen Methoden charakterisiert. Ihr Einfluss auf die Virusreplikation wird studiert und gegebenenfalls modifiziert. Den



**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

Die Illustration zeigt eine dendritische Zelle (graue Sternform) mit mehreren DC-SIGN-Rezeptoren (weiße Ringe). Diese Rezeptoren sind an verschiedene Pathogene gebunden, darunter Viren (gelbe Kugeln mit Spikes) und Bakterien (weiße Kugeln mit Spikes).

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.

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.

umgekehrten Weg geht die Arbeitsgruppe mit der Isolierung von Co-Faktoren, die HIV für seine Replikation benötigt. Hier wird versucht, dem Virus die nötigen zellulären Komponenten zu entziehen, um so eine Replikation zu unterbinden. Dieses Projekt wird mit Fördermitteln der Europäischen Union unterstützt. Unter Einsatz von Mikro- und Nanopartikeln wurde eine neue Plattform entwickelt, mit der eine HIV Infektion und die Entwicklung von medikamenten-resistenten Virusstämmen überwacht werden kann. Dieses Projekt wird aus Mitteln der Stiftung Industrieforschung finanziert.

**Ausblick**  
 Aktuelle antivirale Strategien greifen am Virus selbst an. Ein gravierender Nachteil bislang angewandter Strategien ist die relativ schnelle Entwicklung von Resistenzen durch das Virus, da kleinste Mutationen bereits einen Einfluss auf die virale Replikation haben. Modifikation von Zellen bzw. am Immunsystem werden in Zukunft eine wichtige Kombinationsmöglichkeit mit bestehenden Therapiekonzepten bieten. Der Ansatz der Arbeitsgruppe zur Identifikation und Charakterisierung intrazellulärer Faktoren mit Einfluss auf die Virusreplikation gibt damit die Möglichkeit, neuartige Therapiekonzepte zu erhalten. Unterstützend für die Therapie wird ein neues Monitoringsystem entwickelt, das unter Verwendung von Nanotechnologie eine verbesserte Therapieanpassung ermöglichen soll. Die Arbeitsgruppe forscht weiterhin am

Mechanismus, der den Schlüssel für mukosale HIV-Transmission darstellt. Die Aufklärung dieses Mechanismus bildet die Grundlage für eine mögliche Prävention der HIV-Infektion, eine Möglichkeit, die einer Therapie überlegen wäre, denn AIDS ist seit über 25 Jahren bekannt – und ist bis heute nicht heilbar. Die identifizierten Faktoren sind als Teil der angeborenen Abwehr gegen Pathogene in eine Vielzahl von zellulären und immunologischen Prozessen eingebunden; dies macht sie interessant für Fragestellungen, die weit über AIDS hinausgehen, etwa zur Entwicklung und Regulation des Immunsystems, oder zur Pathogenese von Autoimmunkrankheiten.

#### Produkte/Leistungsangebote

- Etablierung von tumorspezifischen und zytotoxischen Zelllinien (T-Zell-basiert, Dendritische Zellen, NK-Zellen, CIK-Zellen)
- *in vivo* Imaging dieser Effektorzell-Linien durch Biolumineszenz- oder Fluoreszenz-Imaging
- Einzelzellsortierung dieser Zelllinien für weitere Untersuchungen (Klonierung, *in vivo* Testung)
- Durchführung, Betreuung und Beurteilung von klinischen Studien

CIK: Zytokin-induzierte Killerzellen  
NK: Natürliche Killerzellen

#### Kompetenzen

- Expansionstechniken unterschiedlicher Effektorzellsysteme einschließlich der Cytokine-induced-killer-cells-Expansionstechnik (CIK cells) (human und murin)
- Imaging Facility (Fluoreszenz- und Biolumineszenzimaging)
- Zellsorting
- Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie u. internistische Onkologie

Weitere Leistungsangebote der Arbeitsgruppe finden Sie auf den Seiten 28-31.

#### Darstellung eines Projekts:

**Generierung und Charakterisierung von zytokin-induzierten Killerzellen (CIK-Zellen) in Patienten mit soliden Tumoren**

#### Ausgangssituation

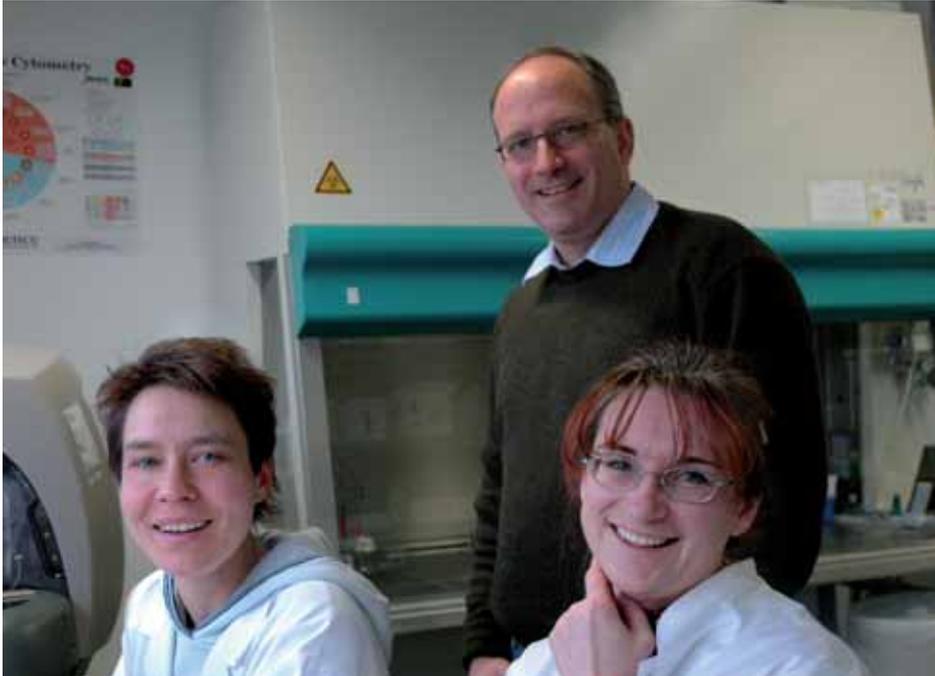
Bösartige Tumore sind in fortgeschrittenem Stadium nicht mehr heilbar und in der Regel nur mit einer kurzen Überlebenszeit verbunden. So haben Patienten mit metastasiertem Pankreas- oder Magenkarzinom nur eine mittlere Überlebenserwartung von ein bis zwei Jahren. Chemotherapeutische Verfahren können in dieser Situation das Überleben nur verlängern, aber keine Heilung mehr erzeugen. Außerdem können chemotherapeutische Ver-



#### Ansprechpartner

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

Der wissenschaftliche Fokus der Arbeitsgruppe liegt in der Entwicklung zell-basierter immunologischer und nicht primär immunologischer Therapiestrategien für die klinische Behandlung von Patienten mit bösartigen Tumorerkrankungen. Dabei werden sowohl multimodale immunologische Ansätze (z. B. die Kombination mehrerer Effektorzellsysteme) als auch neuartige Technologien (z. B. Nanotechnologie) eingesetzt.



Die Arbeitsgruppe Immuntherapie – Onkologie im Aufbau (v. l. n. r.): Dr. Anett Schmiedeknecht, Dr. Christoph Schimmelpfennig, Natalia Shurawel.



Imaging von Luziferase-positiven Fibroblasten nach intraartikulärer Injektion.

fahren schwere Nebenwirkungen wie z. B. Infektionsgefahr mit Fieber, Aplasie, Übelkeit und Haarverlust auslösen. Daher ist die Entwicklung neuartiger Therapiestrategien dringend notwendig.

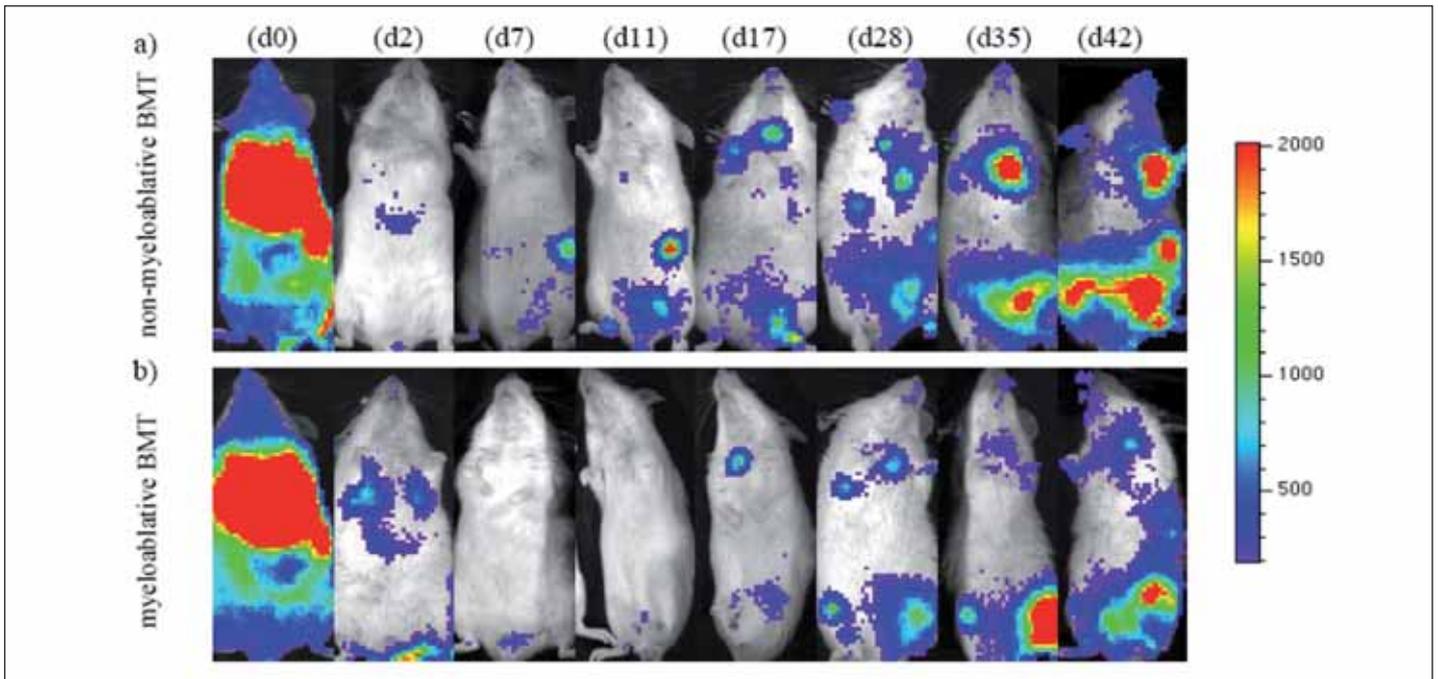
Immunologische Mechanismen können unter den richtigen Bedingungen maligne Erkrankungen kontrollieren. Daher werden immunologische Therapieverfahren in Zukunft zunehmend eine Alternative zu den bislang etablierten onkologischen Therapieansätzen darstellen.

Eine solche Therapiestrategie könnten sogenannte zytokin-induzierte Killerzellen (CIK-Zellen) darstellen. CIK-Zellen werden aus Blutzellen über einen Zeitraum von 2-3 Wochen kultiviert und verfügen danach über Eigenschaften von T-Zellen und NK-Zellen. CIK-Zellen haben *in vitro* eine starke zelltoxische Aktivität gegen Tumorzelllinien. Im Tiermodell konnten körpereigene aber

auch körperfremde CIK-Zellen eine signifikante Tumorreduktion erzeugen. In klinischen Phase I Studien bei Patienten mit generalisierten Lymphknotenkrebs-erkrankungen konnte bei einigen Patienten eine Tumorverkleinerung durch die Gabe von körpereigenen (autologen) CIK-Zellen bei guter Verträglichkeit erzielt werden.

### Aufgabe

Eine wichtige Aufgabe der Arbeitsgruppe ist die Optimierung der Kultivierungstechnik von CIK-Zellen für die Anwendung dieser Zellen in Patienten mit bösartigen soliden Tumoren. Dies schließt weitere Untersuchungen zur CIK-Zell-Biologie ein, z. B. die Untersuchung von CIK-Zellen in Tiermodellen. Ziel ist es eine Technologie zu entwickeln, die es ermöglicht, CIK-Zellen therapeutisch wirksam einzusetzen. In einer klinischen Studie soll dann die Wirksamkeit der CIK-Zell-Technologie bei Patienten mit unterschiedlichen bösartigen Tumoren gezeigt werden. Diese Studie befindet sich bereits in Vorbereitung.



Migration von allogenen *ex vivo* expandierten Dendritischen Zellen (eDCs) in Knochenmarktransplantierten Empfängertieren. Die Graphik zeigt die Migration von *ex vivo* expandierten Dendritischen Zellen in Empfängertieren, die zuvor eine nicht-myeloablative (a) oder eine myeloablative (b) Knochenmarktransplantation erhalten hatten. Gezeigt wird der Zeitverlauf in jeweils einem repräsentativen Tier über 42 Tage. Bei einigen Tieren konnten eDCs bis etwas über 100 Tage mit Biolumineszenz Imaging verfolgt werden.

### Ergebnisse

Kürzlich konnte gezeigt werden, dass CIK-Zellen erfolgreich aus dem peripheren Blut von Patienten mit Magenkarzinom und anderen bösartigen Tumorerkrankungen gewonnen werden können. Diese Zellen gleichen in ihren biologischen Eigenschaften CIK-Zellen aus gesunden Probanden.

### Ausblick

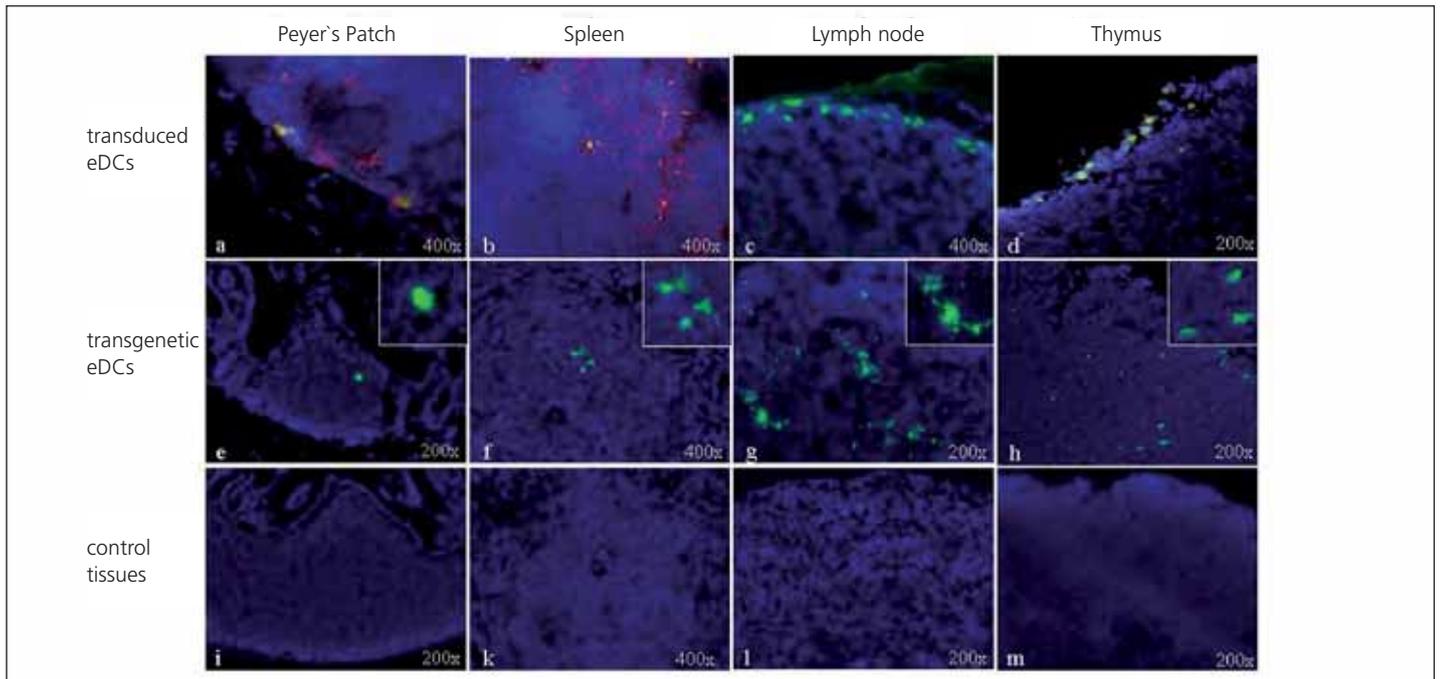
Auf der Basis der genannten Ergebnisse erscheinen CIK-Zellen als die idealen therapeutischen Effektorzellen bei Patienten mit unheilbaren bösartigen Tumoren. Geplant ist daher die Weiterentwicklung dieser Technologie mit dem Ziel einer einfach anwendbaren therapeutischen Plattform für die Behandlung schwerstkranker onkologischer Patienten. Eine Therapie mit CIK-Zellen kann dann in Ergänzung zu konventioneller Chemotherapie, als alleinige Therapie oder in Verbindung mit anderen Komponenten des Immunsystems angewendet werden.

### Fachliche Hintergrundinformationen

Über die Biologie zytokin-aktivierter Killerzellen (CIK-Zellen) in soliden Tumoren ist bislang wenig bekannt. Ein wichtiges Instrument für die Forschung in diesem Bereich ist ein *in vivo* Biolumineszenz Imager, der am Fraunhofer IZI vorhanden ist.

Biolumineszenz Imaging (BLI) ist eine extrem sensitive Technik, die es erlaubt, die Migration und das Überleben von Zellen in lebenden Tieren zu beobachten. Es erlaubt die mehrfache Untersuchung immer des gleichen Tieres über einen längeren Zeitraum und ermöglicht schließlich gezielte histopathologische Untersuchungen. BLI basiert auf dem Nachweis von Licht, das durch Reportergene wie Luziferase

oder Fluorochrome emittiert wird. Das emittierte Licht wird gemessen und die Ursprungsquelle kann berechnet werden. Die Kombination unterschiedlicher Reportergene erlaubt den Nachweis mehrerer Zellpopulationen und verknüpft *in vitro* mit *in vivo* Versuchen. BLI stellt daher ein wichtiges Instrument für die Untersuchung von Zellmigration und Zellüberleben *in vivo* dar.



Nachweis von *ex vivo* expandierten Spender-Dendritischen Zellen in unterschiedlichen Geweben nach allogener Transplantation in Mäusen.

## AG Stammzelltechnologie

### Produkte/Leistungsangebote

- *in vitro* Assays für reproduktive Toxikologie
- Verfahrensentwicklung Bioreaktoren für die Vermehrung und Differenzierung von Stammzellen, z. B. zu Herzmuskelzellen, Nervenzellen, Knochenzellen und Knorpelzellen
- Medienoptimierung zur Differenzierung und Expansion von Stammzellen
- Wirkstoffentwicklung und -prüfung für die Gewebeneubildung und Regeneration (Herz, Gehirn, Knochen, Knorpel)
- Biokompatibilitäts- und Werkstoffuntersuchungen

### 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

Weitere Leistungsangebote der Arbeitsgruppe finden Sie auf den Seiten 28-31.

**Darstellung eines Projekts:**  
**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



### Ansprechpartnerin

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

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.



Die Arbeitsgruppe Stammzelltechnologie (v. l. n. r.): Susanne Trettner, Markus Zehe, Dr. Nicole zur Nieden, Dr. Vuk Savkovic, Huawen Ding, Alexander Seelinger, Beatrice Kuske, Dorota Kaniowska.



Von Kossa Färbung für mineralisiertes Kalzium. Embryonale Stammzellen werden mit Vitamin D<sub>3</sub>, Vitamin C und einer Phosphatquelle zu Knochenzellen differenziert. Ausgereifte Knochenzellen kann man als bräunlich/schwarze Zellen sichtbar machen.

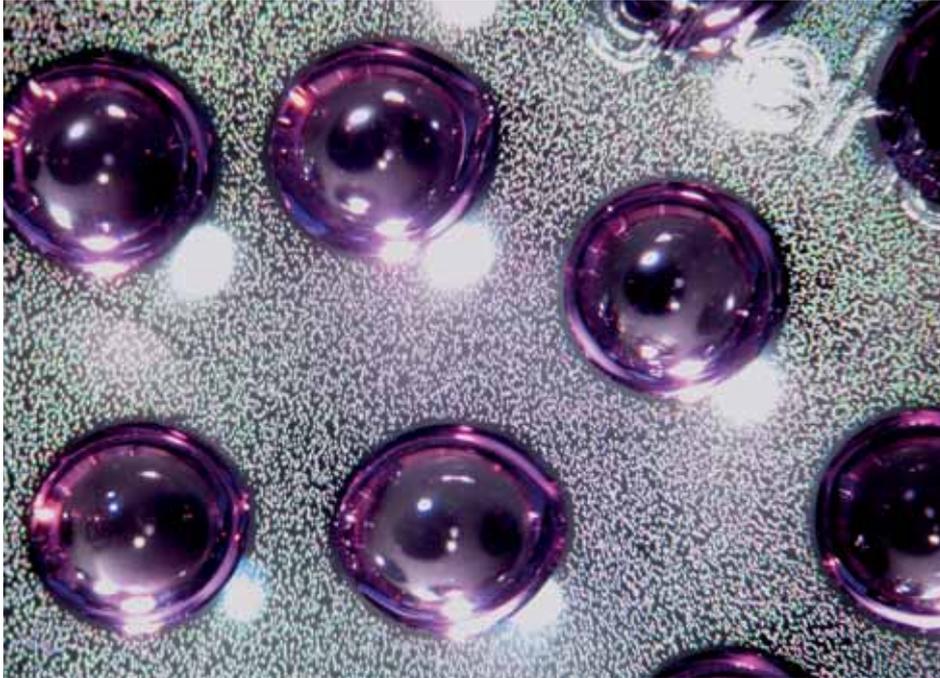
tierexperimentelle, toxikologische Studien nach OECD-Richtlinien die Grundlage bilden. Leider sind vorhandene *in vitro* Assays selten definitiv, da sie ein niedriges Prädiktionspotenzial aufweisen oder immense Kosten mit sich bringen.

Embryonale Stammzellen (ES-Zellen) stellen aufgrund 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 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.

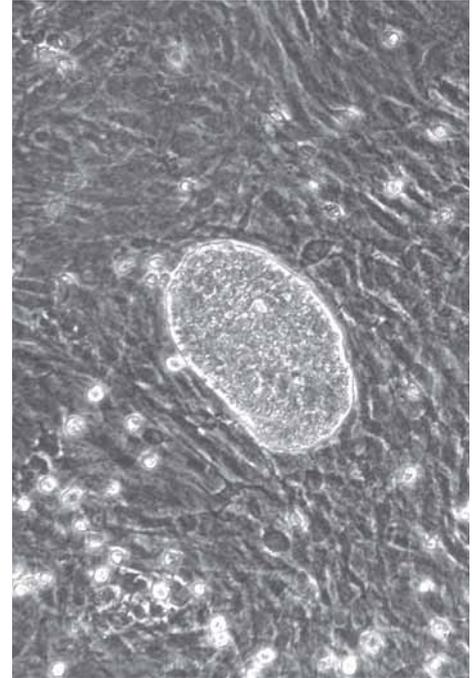
### Aufgabe

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.



Hängende Tropfen. Embryonale Stammzellen der Maus werden über die sogenannte hängende Tropfen Kultur zur Differenzierung angeregt. Dazu wird eine Zellsuspension hergestellt, die in kleinen Tropfen auf den Deckel einer Petrischale aufgebracht wird. Die in dem Tropfen enthaltenen Zellen häufen sich am unteren Rand der Tropfen zu Zellaggregaten zusammen.



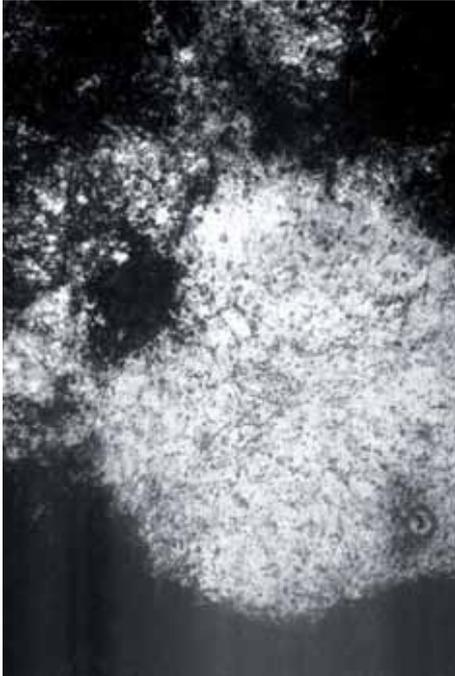
Embryonale Stammzellen vom Weißbüschelaffen (*Callithrix jacchus*) werden auf einer sogenannten Feederschicht aus Mausfibroblasten unter Zugabe von bFGF im pluripotenten Zustand gehalten.

### Ergebnisse

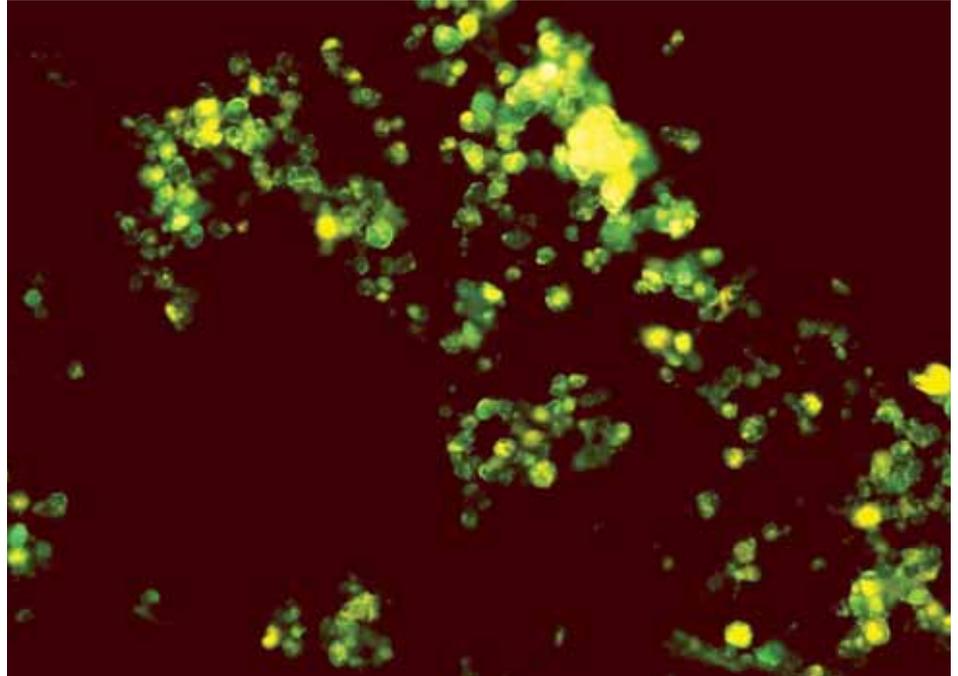
Die Arbeitsgruppe hat mehrjährige Erfahrung auf dem Gebiet der gerichteten Differenzierung von Stammzellen aufzuweisen. Differenzierungsprotokolle zu Osteoblasten aus murinen embryonalen Stammzellen wurden vor einigen Jahren etabliert und konnten nun im ersten Schritt des Projekts auf die Primatenzellen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

### 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.



Phasenkontrastaufnahme. Embryonale Stammzellen sind unter dem Einfluss von Vitamin D<sub>3</sub> zu Knochenzellen differenziert. Reife, mineralisierte Knochenzellen erscheinen im Lichtmikroskop ohne zusätzliche Färbung schwarz.



Tetrazyklin-Markierung. Embryonale Stammzellen wurden mit Hilfe von Vitamin D<sub>3</sub>, Vitamin C und Phosphat zu Knochenzellen differenziert. Unter Zugabe von Tetrazyklin zum Kulturmedium wird dieses in neu synthetisierte Knochenmatrix eingelagert. Durch Bestrahlung mit UV Licht fluoresziert das in die Matrix eingebaute Tetrazyklin und die mineralisierten Zellen werden als gelbliche Zellen sichtbar.

## Fachliche Hintergrundinformationen

### 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 hervorzu- bringen 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.

## AG Stammzellbiologie

### Produkte/Leistungsangebote

- Alterungs-Tests (Antioxidantien, Nahrungsergänzungstoffe, Pluripotenzinduzierer)
- Technologien zur »Verjüngung« von Zellen, regenerative Zellkulturbedingungen
- Testen adulter Stammzellen auf Alterung und Pluripotenz
- Herstellung von Stammzellen aus somatischen Körperzellen (iPS)
- Entwicklung und Optimierung von Kryokonservierungsverfahren

iPS: induzierte pluripotente Stammzellen

### Kompetenzen

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

Weitere Leistungsangebote der Arbeitsgruppe finden Sie auf den Seiten 28, 29 und 31.

### Darstellung eines Projekts: Partielle Reprogrammierung

### Ausgangssituation

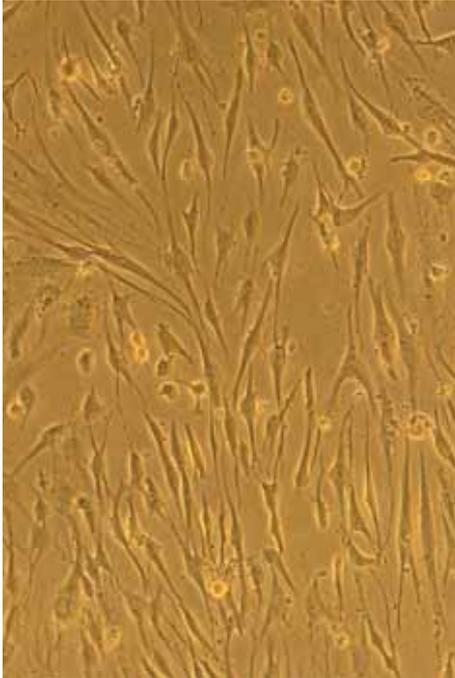
Mit dem Fortschreiten der Stammzellwissenschaft und des Tissue Engineering wird es immer dringender, eine ethisch neutrale Quelle immunologisch verträglicher, multipotenter Stammzellen zu finden. Alle Körperzellen stammen von einer totipotenten, nahezu immortalen Stammzelle ab und teilen die Gene dieser Ursprungszelle. Während der Differenzierung der Zellen ändert sich deren Expressionsprofil und



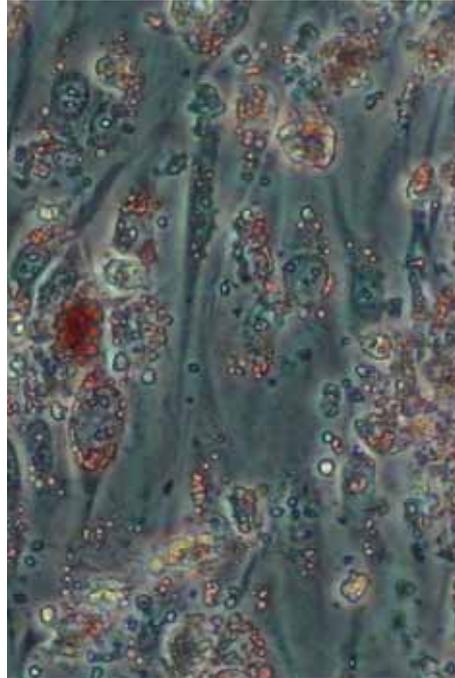
### Ansprechpartnerin

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

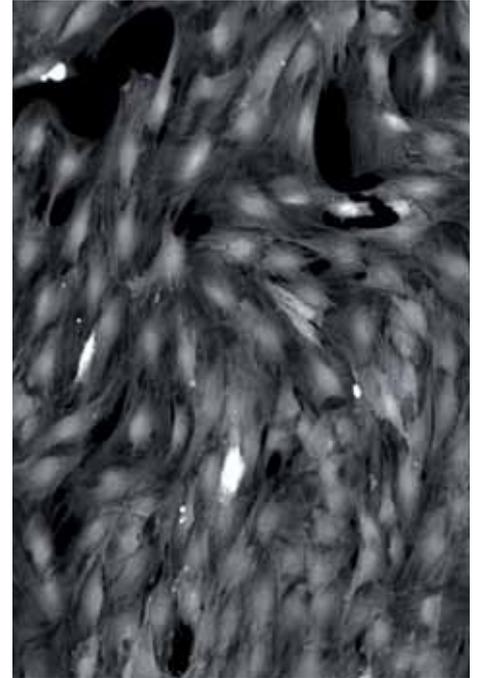
Die Arbeitsgruppe kombiniert Erkenntnisse aus der Stammzell- und Altersforschung zu neuen Strategien für die Geweberegeneration. Untersucht werden verschiedene innovative Ansätze um adulte Stammzellen *in vitro* und/oder *in vivo* zu »verjüngen«, sodass diese Zellen insbesondere in älteren Patienten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



Humane pluripotente Stammzellen aus dem Knochenmark.



Humane Adipozyten (Fettzellen) aus Stammzellen.



Humane mesenchymale Stammzellen mit angefärbtem Aktin-Zytoskelett.

die Zellen werden in einem Funktionszustand festgehalten. Es sind DNS-Methylierung und Histon-Acetylierung (epigenetic imprinting), die für die Beeinflussung der Genaktivität während der Differenzierung zuständig sind. Epigenetische Modifikationen ändern aber nicht den genetischen Bauplan der Zelle und der Phänotyp der Zelle ist plastisch und kann modifiziert werden. Eine solche Modifizierung könnte eine Zellerneuerung ermöglichen oder eine differenzierte oder alte Zelle in eine undifferenzierte oder proliferative Zelle umprogrammieren.

### Aufgabe

In Zusammenarbeit mit der Savita GmbH wird die Reprogrammierung von somatischen Körperzellen (Fibroblasten, Kardiomyozyten und Astrozyten) zu einer Vorläuferzelle ohne die Hilfe von viralen Vektoren untersucht, um deren therapeutisches Potenzial zu evaluieren. Dabei werden verschiedene Alters- und Pluripotenzmarker in den reprogrammierten Zellen bestimmt und die epigenetischen Veränderungen der Zellen überprüft.

### Ergebnisse

Die Technik der Reprogrammierung wurde etabliert und die ersten reprogrammierten Zellen werden auf Zellalterung und Pluripotenz überprüft. Zudem wurde ein besonderes Zellkultur-Modell entwickelt, welches die Pluripotenz der Stammzellen über einen längeren Zeitpunkt erhält und zum Teil auch wiederherstellen kann.

### Ausblick

Die Reprogrammierung von somatischen Zellen ermöglicht die Erschließung einer neuen Quelle körpereigener Stammzellen für die Zelltherapie. Besonders in Fällen, wo körpereigene Stammzellen nicht verwendet werden können oder wenn durch eine altersbedingte Verminderung des Stammzellpools nicht genügend Zellen für eine Therapie zur Verfügung stehen, könnte diese Methode verwendet werden. Das Verfahren kann autolog eingesetzt werden, d. h. unter Verwendung patienteneigener Zellen. Dies minimiert immunologische Risiken durch Abwehrreaktionen.

## AG Neuroreparatur

### Produkte/Leistungsangebote

- stufenbasierte, kosten- und ergebniseffiziente Überprüfung zelltherapeutischer Ansätze
- präklinische Prozessentwicklung im Großtiermodell
- umfangreiches *in vivo* Monitoring neuronaler Regeneration
- detaillierte feingewebliche Analyse des zellulären Korrelats der Regeneration

### Kompetenzen

- multimodales und modulares tierexperimentelles Evaluierungssystem für Zelltherapien nach Schlaganfall
- einzigartiges Großtiermodell für Langzeittherapiestudien nach Schlaganfall
- Einsatz modernster bildgebender Verfahren, auch in Kombination
- umfangreiche histologische und stereologische Gewebeanalyse
- enge Kontakte zu klinisch tätigen Schlaganfall-Experten

Weitere Leistungsangebote der Arbeitsgruppe finden Sie auf den Seiten 28-31.

### Darstellung eines Projekts: Autologe Zelltherapie des Schlaganfalls

### Ausgangssituation

Der ischämische Schlaganfall stellt die dritthäufigste Todesursache in der westlichen Welt und die häufigste Ursache für dauerhafte Behinderungen im Erwachsenenalter dar. Mit Ausnahme der medikamentösen Thrombolyse existiert keine kausale Behandlungsoption. Dieses Verfahren unterliegt jedoch einem sehr engen Zeitfenster von nur 3 bis maximal 4,5 Stunden, so-



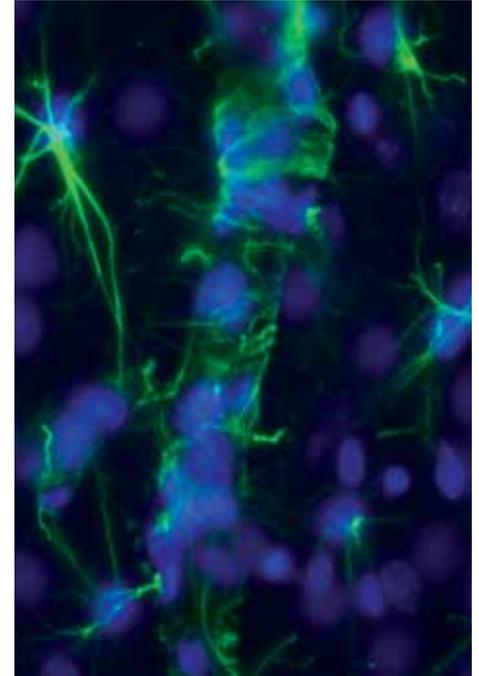
### Ansprechpartner

Johannes Boltze  
Telefon: +49 (0) 341/97 25-820  
johannes.boltze@izi.fraunhofer.de

Wissenschaftlicher Fokus der AG ist die Entwicklung von Therapien für den ischämischen Schlaganfall auf Basis nicht-embryonaler Stammzellen. Hierfür werden Klein- und Großtiermodelle sowie Zellkulturtechniken eingesetzt. Neben zellbiologischen, molekularbiologischen, histologischen und verhaltensphysiologischen Untersuchungen kommen moderne bildgebende Verfahren (MRT/PET) zum Einsatz.



Die Arbeitsgruppe Neuroreparatur.



Reaktive Astrozyten nach einem Schlaganfall im Rattenhirn. Die Astrozyten (GFAP, grün) umgeben mit ihren Fortsätzen eine Hirnkapillare, die schemenhaft zu erahnen ist. Blau: DAPI (Zellkernfärbung).

dass selbst in gut entwickelten Regionen weniger als 10 Prozent aller Patienten dieser Therapie unterzogen werden können. Zu späteren Zeitpunkten lässt die therapeutische Wirksamkeit jedoch stark nach. Jegliche Bestrebungen, das Zeitfenster zu erweitern, scheiterten bisher. Darüber hinaus steigt mit zunehmendem Zeitverzug die Rate an Komplikationen dramatisch an. Es besteht also ein nachhaltiger Bedarf für

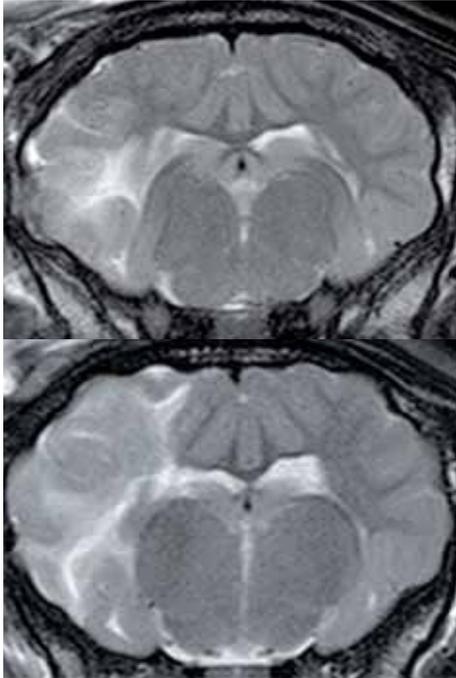
neuartige, kausal orientierte Therapieansätze, z. B. auf der Basis von Stammzellen.

#### Aufgabe

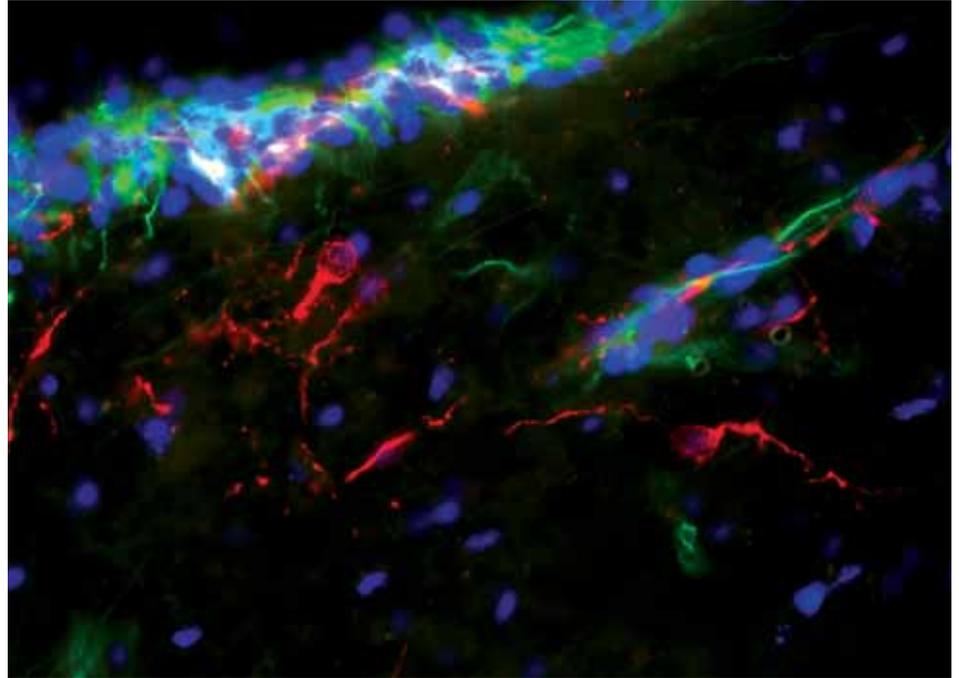
Die Arbeitsgruppe Neuroreparatur hat sich gemeinsam mit ihren Partnern zum Ziel gesetzt, ein autologes zelltherapeutisches Verfahren für den Schlaganfall zu entwerfen und bis zur Klinikreife weiterzuentwickeln. Nach einer Wirksamkeitsprüfung *in vitro* und in gängigen Kleintiermodellen sollte das Konzept an einem eigens entwickelten Großtiermodell im Langzeiteinsatz überprüft werden, da etliche neuroprotektive Therapien, die auf Medikamenten basierten, in der Vergangenheit gute Ergebnisse im Kleintier, aber keine Effizienz bei menschlichen Schlaganfallopfern zeigten. Dazu sollten neben verhaltenstestbasierten und immunhistochemischen Untersuchungen auch fortschrittliche bildgebende Verfahren wie MRT und PET zum Einsatz kommen. Schließlich muss eine Umsetzung in ein klinisch anwendbares Studienprotokoll erfolgen.

Ein weiteres Thema der AG ist die Erforschung genetischer Grundlagen der Legasthenie für zukünftige Diagnoseverfahren.

Das komplette Versuchsvorhaben sollte dabei so konstruiert werden, dass vergleichbare Untersuchungen auch mit anderen Zellprodukten oder Pharmaka, die beispielsweise von Partnern zur Verfügung gestellt werden, durchgeführt werden kann.



24 Stunden alter ischämischer Infarkt des Schafhirns im Stromgebiet der mittleren Hirnarterie. (oben: leichter Infarkt; unten: mittelschwerer Infarkt).



Migrierende neurale Vorläuferzellen nahe der subventrikulären Zone der Ratte. Rot: Doublecortin (Protein, das auf wandernden neuronalen Vorläuferzellen exprimiert wird), grün: Nestin (Stamm- und Vorläuferzellmarker), blau: DAPI (Zellkernfärbung).

## Ergebnisse

Die stammzellhaltigen, mononukleären Populationen aus humanem Nabelschnurblut und Knochenmark zeigten eine nachhaltige neuroprotektive Wirksamkeit *in vitro*. So konnte die Rate an apoptotischen Zellen nach neuronaler Hypoxie in der Zellkultur von 80 Prozent (Kontrolle) auf durchschnittlich unter 20 Prozent reduziert werden. Im Kleintierexperiment bestätigten sich diese Resultate: es zeigte sich eine Verminderung des Infarktolumens sowie eine nachhaltige Verbesserung motorischer und sensorischer Ausfallerscheinungen nach Schlaganfall und Einsatz beider Zellpopulationen. Da nur Knochenmark derzeit für ein größeres Patientenkollektiv als autologe Zellquelle zur Verfügung steht und bereits bei der Therapie des akuten Myokardinfarkts gute Ergebnisse beim Menschen

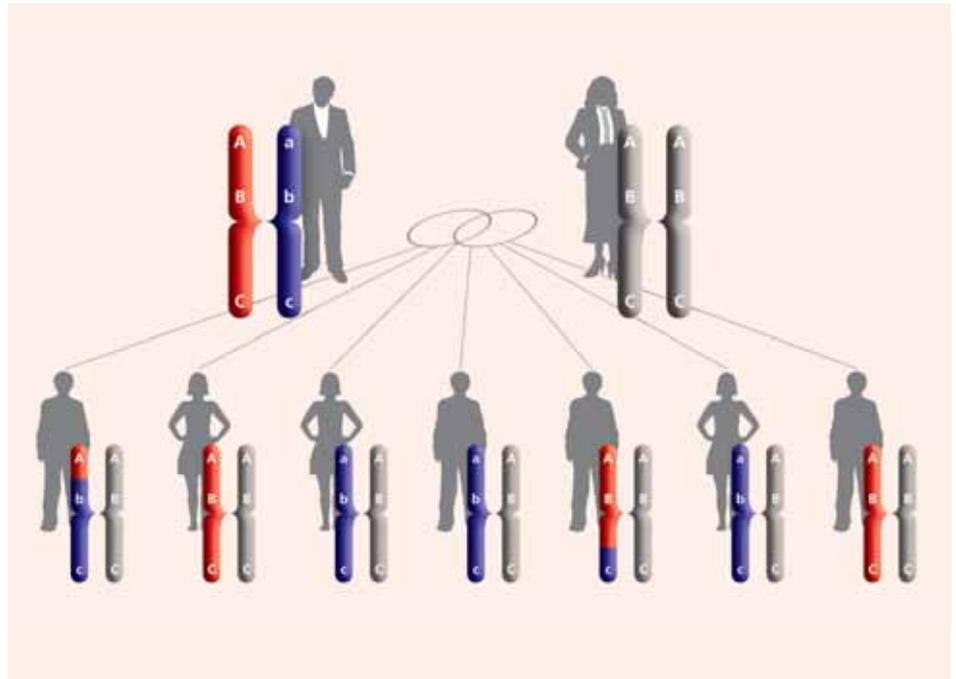
zeigte, wurde der Einsatz autologen Knochenmarks im Schaf überprüft. Hierbei zeigte sich wiederum eine deutliche Überlegenheit der Zelltherapie im Vergleich zur konservativen Kontrollbehandlung. Neben der Reduktion infarktbedingter Ausfallerscheinungen imponierte eine überraschend deutliche, zellkonzentrationsabhängige Reduktion des finalen Hirngewebsverlusts in MRT, PET und neuropathologischer Untersuchung. Anschließend erfolgte der Entwurf eines klinischen Versuchsprotokolls.

## Ausblick

Derzeit erfolgen letzte Bestätigungsexperimente für die Wirksamkeit einer autologen Zelltherapie beim Schlaganfall. Parallel dazu erfolgte die Bildung eines Studienkonsortiums gemeinsam mit klinischen Partnern aus Stroke Units in ganz Deutschland. Nach Einholung der Studiengenehmigung sowie der Herstellungserlaubnis für ein Knochenmarkszellpräparat unter GMP-Bedingungen durch die Ethikkommission beziehungsweise das Paul-Ehrlich-Institut ist der Beginn der Umsetzung der klinischen Studie idealerweise im Jahr 2009 geplant.



Ratte im 1,5 T Magnetresonanztomographen.



Die Arbeitsgruppe untersucht mögliche genetische Grundlagen der Lese-Rechtschreibschwäche (Legasthenie). Eine frühzeitige Erkennung des Risikos würde über eine frühzeitige Förderung betroffener Kinder zu besseren schulischen Leistungen führen – denn Legasthenie ist kein Lern- oder Intelligenzdefizit!

**Fachliche Hintergrundinformation: Schlaganfall (Apoplexie)**

Unter dem Schlaganfall, oder Apoplex, wird eine plötzlich auftretende Erkrankung des Gehirns verstanden, die durch den Verschluss eines hirnversorgenden Gefäßes (Ischämie) oder durch eine Blutung im Gehirn zu anhaltenden Funktionsverlusten im zentralen Nervensystem führt.

Dem Schlaganfall liegt eine Unterversorgung der Hirnzellen mit Nährstoffen und Sauerstoff zugrunde. Die symptomatischen Folgen eines solchen Ereignisses sind z. B. Sehstörung, Gleichgewichtsstörung, Lähmungserscheinungen, Kopfschmerzen und Sprachstörungen. Je nach Lokalisation und Größe des Ereignisses sind die Symptome unterschiedlich stark ausgeprägt.

Das Zeitfenster für die heute mögliche Akutbehandlung beträgt maximal 4,5 Stunden. Schon während dieser Zeit nimmt die Effektivität der Behandlung rapide ab, während im Gegensatz dazu die Komplikationsrate steigt. Die zum Teil schwierige Diagnose sowie das mangelnde Bewusstsein der Bevölkerung für den akuten Handlungsbedarf führen dazu, dass in Deutschland weniger als 2 Prozent der Patienten in vollem Umfang erfolgreich behandelt werden können. 40 Prozent der Patienten versterben im ersten Jahr nach dem Akutereignis, während weitere 40 Prozent dauerhaft pflegebedürftig bleiben. Somit ist der Schlaganfall die dritthäufigste Todesursache und die häufigste Ursache für erworbene Behinderungen im Erwachsenenalter.

**Fachliche Hintergrundinformation: Legasthenie**

Legasthenie ist eine komplexe Erkrankung, die ca. 4 Prozent aller Schulkinder betrifft und durch große Schwierigkeiten beim Erlernen von Lesen und/oder Schreiben charakterisiert ist. Bei betroffenen Personen ergeben sich dabei Probleme mit der Umsetzung der gesprochenen in die geschriebene Sprache und umgekehrt. Durch das familiär gehäufte Auftreten der Legasthenie wurde bereits früh eine genetische Prädisposition vermutet, während parallel auch weitere Ursachen wie Störungen der auditiven und visuellen Wahrnehmungs- sowie der Sprachverarbeitung diskutiert wurden. Während man in ersten Beschreibungen der Legasthenie fälschlicherweise von einer verminderten Intelligenz des Betroffenen ausging, spricht man bereits seit dem 19. Jahrhundert von einer angeborenen »Wortblindheit« bei normaler Intelligenz. Wird Legasthenie frühzeitig erkannt, kann diese durch eine Förderung des »phonologischen Bewusstseins« erfolgreich behandelt werden.

#### Produkte/Leistungsangebote

- Induktion Myokardinfarkt/ Ischämie-Reperfusion
- Entwicklung und Optimierung von Zelltherapien im Bereich der Herz-Kreislaferkrankungen
- Klein- und Großtiermodelle für Myokardinfarkt und Ischämie-Reperfusion zur Wirkstoff- und Verfahrenstestung
- Zellkulturmodelle mit Herzmuskelzellen zur Wirkstoffprüfung
- Tiermodelle für die Entwicklung von Drug-Delivery-Systemen

#### Kompetenzen

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

Weitere Leistungsangebote der Arbeitsgruppe finden Sie auf den Seiten 28-30.

#### Darstellung eines Projekts: Zelltherapie und Kardioprotektion bei Myokardischämie

#### Ausgangssituation

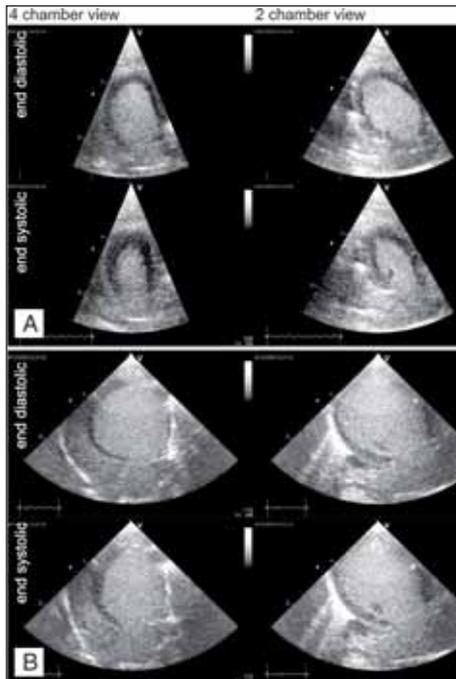
Herz-Kreislauf-Erkrankungen und insbesondere der Koronararterienverschluss und der daraus resultierende Herzinfarkt zählen weltweit zu den führenden Todesursachen. Neben einer hohen Mortalität nach dem akuten Ereignis führt der irreversible Untergang von Herzmuskelzellen sowie der sich anschließende Umbau des Herzmuskels

#### Ansprechpartner

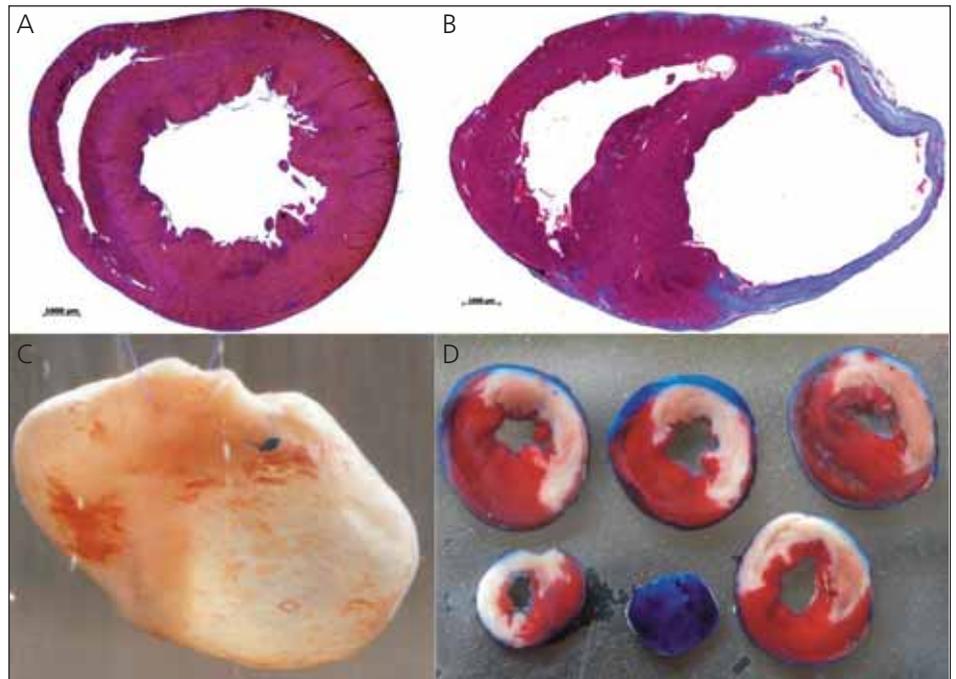
Dr. Alexander Deten  
Telefon: +49 (0) 341/355 36-3505  
alexander.deten@izi.fraunhofer.de

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





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).

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 wesentliches Ziel der Arbeitsgruppe ist die Entwicklung zellbasierter Therapiestrategien für ischämische Herzkrankungen im Kleintiermodell von Myokardinfarkt und Ischämie/Reperfusion. Dabei sollen die zugrundeliegenden Wirkmechanismen untersucht und das Behandlungsprotokoll hinsichtlich einer Verbesserung der kardialen Pumpfunktion optimiert werden.

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.

### Ergebnisse

Die bisherigen zelltherapeutischen Befunde deuten darauf hin, dass deren Wirkung nach Myokardischämie auf überwiegend parakrinen Mechanismen und Wechselwirkungen beruht. Dabei zeigt sich weiterhin, 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.

Die Untersuchungen zur Kardioprotektion zeigten, dass durch geeignete Wirkstoffe sowohl die Ischämie-induzierte Zytokinexpression beeinflusst als auch die resultierende Infarktgröße verringert sowie die Herzfunktion im Akutstadium nach Koronararterienverschluss verbessert werden kann.

Weitere Verlaufsuntersuchungen sollen zeigen, ob eine derartige Intervention auch zu einer anhaltenden Verbesserung führt oder das Therapieprotokoll für eine längerdauernde Applikation angepasst werden muss.

### Ausblick

Die verwendeten *in vivo* Modelle ischämischer Herzkrankungen bilden die Grundlage zur Untersuchung von Mechanismen und Wirksamkeit vielfältiger zellbasierter sowie kardioprotektiver Therapiestrategien zur weiteren Verbesserung der bisher limitierten Behandlungsmöglichkeiten von Herzinfarkt und chronischer Herzinsuffizienz. Darüber hinaus sind sie geeignet zur Analyse neuartiger Drug-Delivery-Technologien sowie zur Erprobung von diagnostisch-therapeutischen Marker-substanzen.

#### Produkte/Leistungsangebote

- Identifizierung von mikrobiellen Expressionsprofilen in Geweben und Körperflüssigkeiten
- Testung von Defensinen bzw. antimikrobiellen Peptiden auf das Wachstumsverhalten von Bakterien
- Ermittlung von Genexpressionsprofilen in Endothelzellen und Fibroblasten unter Stresssituationen

**Bakteriozin:**  
antimikrobielles Peptid (AMP)

#### Kompetenzen

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

Weitere Leistungsangebote der Arbeitsgruppe finden Sie auf den Seiten 28-31.

#### Darstellung eines Projekts: Entwicklung einer Therapie gegen kariogene Bakterien

#### Ausgangssituation

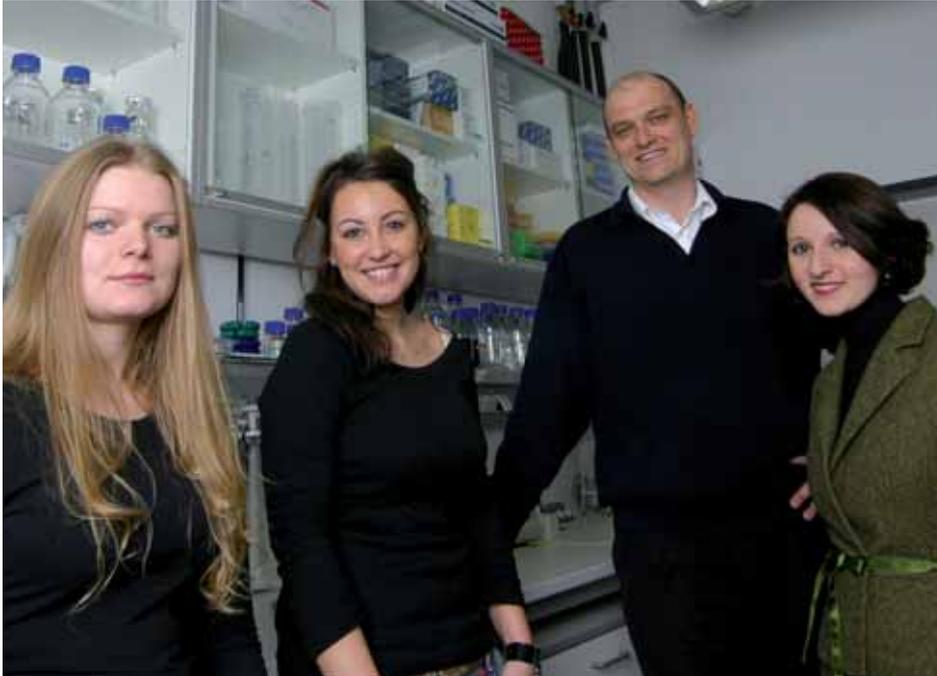
Die Zahnkaries ist die meistverbreitetste und teuerste Infektionskrankheit in den westlichen Industriestaaten. Allein in Deutschland werden jährlich über 10 Mio Zähne aufgrund einer kariösen Erkrankung oder einer Parodontitis gezogen. Obwohl seit langem bekannt ist, dass eine Einschränkung des Zuckerkonsums Karies weitestgehend verhindern kann, widerspiegelt sich diese Erkenntnis nicht nennenswert im



#### Ansprechpartner

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

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

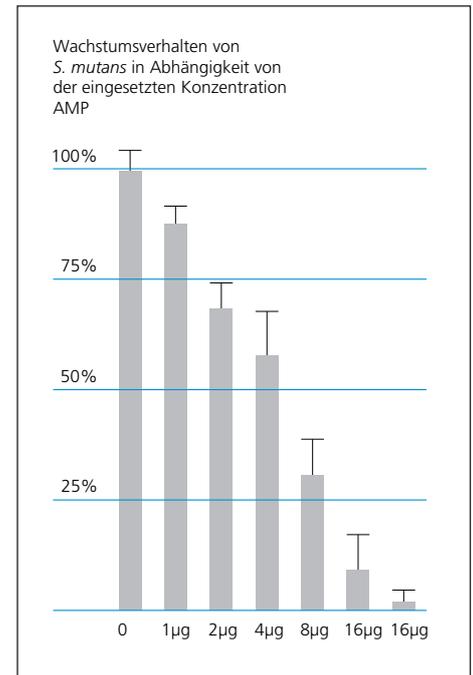


Die Arbeitsgruppe Vaskuläre Biologie.

Ernährungsbewusstsein der Menschen. Vor diesem Hintergrund erscheint die Etablierung neuer Therapien gegen die Leitkeime der Kariesentstehung (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*) bzw. der Parodontitis (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*) dringend geboten. Zurzeit werden in der Arbeitsgruppe mehrere Alternativstrategien verfolgt, um kariogene und parodontopathogene Keime zu bekämpfen. Dabei

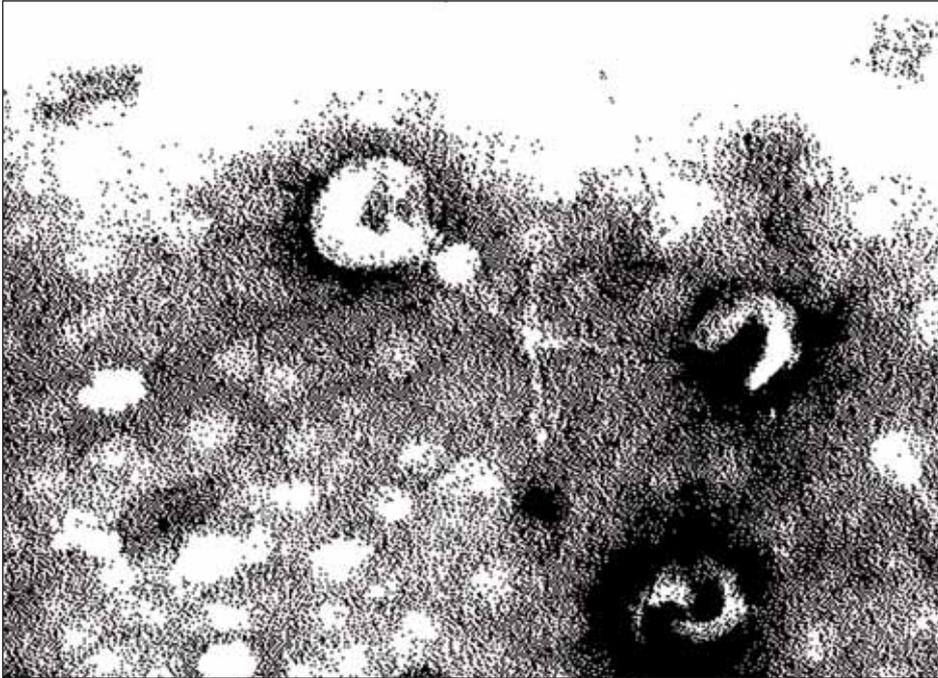
kommt der Umstand zu Hilfe, dass die im Biofilm der Zähne lebenden Bakterien in einem starken Konkurrenzkampf um die knappen Nahrungsressourcen stehen. Deshalb werden von einzelnen Bakterienspezies sehr häufig Bacteriozine sezerniert, die als kurze Peptide kaum immunogen sind aber eine z. T. starke antibiotische Wirkung besitzen.

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.

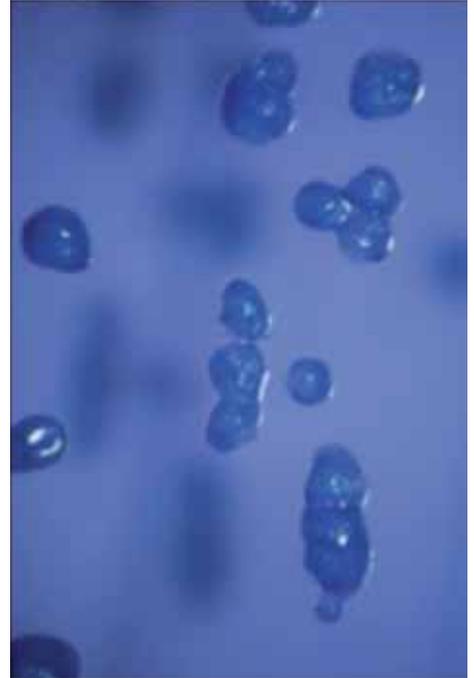
Die Wirkung des antimikrobiellen Peptids AMP-SM1 auf das Wachstumsverhalten von *Streptococcus mutans*.

### Aufgabe

Die Aufgabe bestand darin, antimikrobielle Peptide (Bakteriozine) zu identifizieren, die selektiv kariogene und parodontopathogene Keime in ihrem Wachstum hemmen bzw. abtöten. Anhand bekannter Bakteriozine wurden Sequenzen bzw. Sequenzmotive identifiziert, die eine bakteriozide oder eine zumindest wachstumshemmende Wirkung auf definierte Oralkeime besitzen. Parallel dazu sollen mit den Kooperationspartnern von der Universitätsklinik Homburg/Saar aus Patientenproben individuelle Biofilmprofile in Bezug auf Keimzahl und Keimspektrum sowie Aggressionsverhalten definierter Bakterien anhand der differentiellen Expression von Oberflächenproteinen mittels MALDI-TOF erstellt werden. Damit soll zukünftig eine individualisierte Bekämpfung von kariogenen und parodontopathogenen Keimen ermöglicht werden.



Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Bakteriophagen.



Bakterienkolonien von *Streptococcus salivarius*.

### Ergebnisse

Es wurden bisher insgesamt 48 antimikrobielle Peptide (AMP) in ihrer Wirkung auf die Änderung des Wachstumsverhaltens von *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus* und *Lactobacillus spec.* getestet. Die Ergebnisse sind exemplarisch an einem Beispiel im Diagramm S. 73 dargestellt.

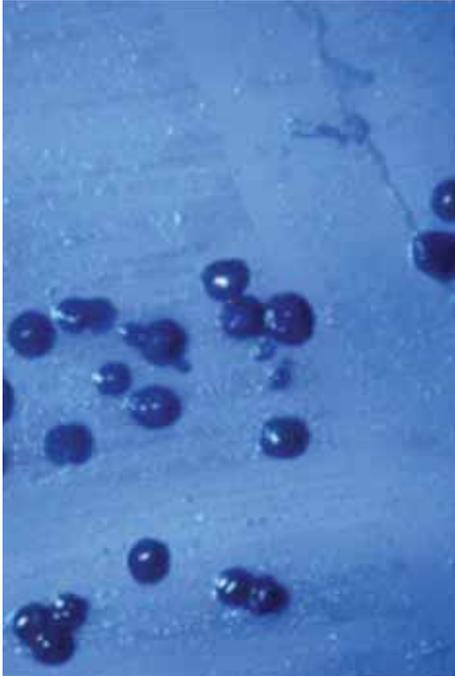
Es konnten mehrere Sequenzmotive identifiziert werden, die einen eindeutigen konzentrations- und zeitabhängigen wachstumshemmenden Effekt auf eine bestimmte Bakterienart zeigen. Dabei konnte allerdings auch gezeigt werden, dass die Zugehörigkeit zu einer Bakterienart kein hinreichendes Kriterium für ihre Sensitivität gegenüber einem bestimmten bakteriziden bzw. antimikrobiellen Peptid darstellt.

Offensichtlich scheinen auch die unterschiedlichen Proteinexpressionsmuster der Bakterien (z. B. die Expression von Peptidasen/Proteasen) entscheidend für ihre Sensitivität gegenüber einem bestimmten Bakteriozin/AMP zu sein. Um den Einfluss einer definierten Aminosäuresequenz des AMP auf das Wachstumsverhalten des Bakteriums analysieren zu können, sind die bekannten Sequenzmotive an Schlüsselpositionen durch ähnliche Aminosäuren modifiziert worden.

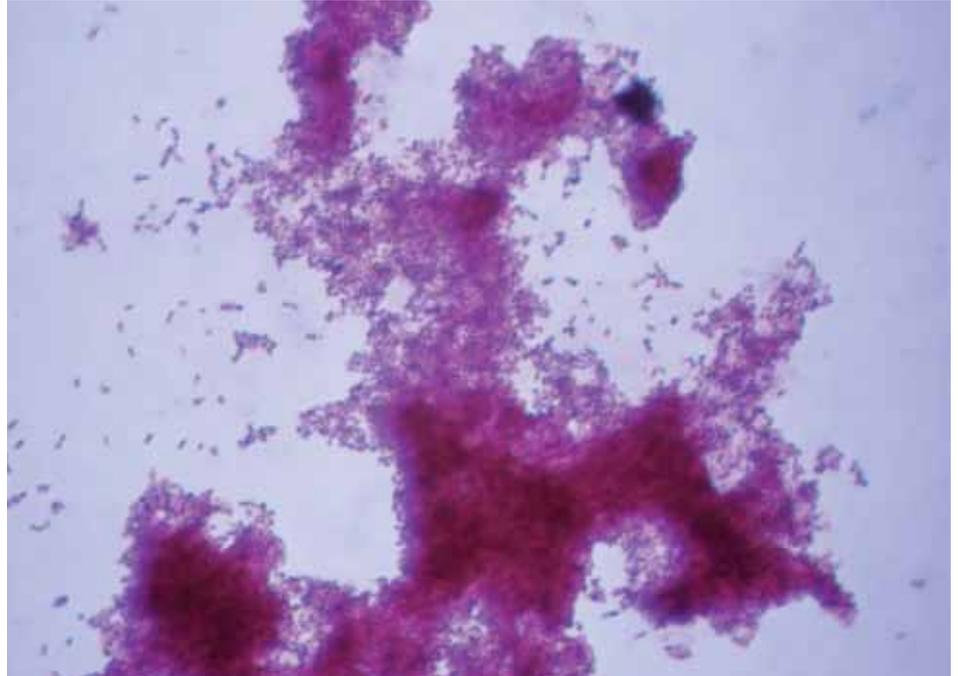
### Ausblick

Die ersten Ergebnisse sind sehr vielversprechend, zumal sie sich grundsätzlich auch auf andere pathogene Keime übertragen lassen. Aus diesem Grund werden die isolierten Bakteriozine in einer Proben- bzw. einer Datenbank erfasst. Dadurch sind zukünftig sehr umfangreiche Untersuchungen auch im Hochdurchsatzverfahren an anderen Problemkeimen (MRSA, Salmonellen etc.) möglich.

Des Weiteren konnten aus kariogenen Bakterien lysogene Phagen bzw. Enzyme isoliert werden, die kariogene Bakterien lysieren können bzw. durch die Verminderung der Biofilmbildung deren Lebensgrundlage zerstören.



Bakterienkolonien von *Streptococcus mutans*.



Mutan (Erythrosin B gefärbt).

Alle therapeutischen Strategien besitzen ein hohes Potenzial und werden demnächst unter *in vivo* Bedingungen getestet. Ein wesentlicher Vorteil liegt darin begründet, dass AMP preiswert herzustellen sind und eine Resistenzentwicklung gegen diese neue Antibiotikaklasse aufgrund der strukturbedingten Multifunktionalität der Peptide deutlich schwieriger ist als bei den heute üblichen Antibiotika.

### Produkte/Leistungsangebote

- miRNA und ncRNA Isolierung aus Zellkultur, Gewebe oder Blut; miRNA/ncRNA Identifizierung und Quantifizierung mittels Microarrays, Tiling Arrays, quantitativer RT-PCR oder Ultra-Hochdurchsatzsequenzierung; Entwicklung von miRNA und ncRNA Biomarkern
- funktionelle Charakterisierung von miRNAs und ncRNAs, Überexpression und Knock-down; Identifizierung von Bindungspartnern; Entwicklung und Prüfung von ncRNAs als Wirkstoffkandidaten
- Auswertung von Transkriptom- und UHTS (Solexa, 454, RNAsolid) Datensätzen; Annotation und Klassifizierung neuer Transkripte; Vorhersage von RNA Strukturen und Interaktionspartnern (Targets)

- Durchführung von Studien mit sämtlichen von Affymetrix angebotenen Arrays; genomweite Tiling-Array-Experimente, Custom-Array-Design und -Durchführung, Custom ncRNA Arrays
- genomweite Messung von Transkriptionsfaktorbindung und epigenetischen Eigenschaften wie Methylierungsstatus

### Kompetenzen

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

Weitere Leistungsangebote der Arbeitsgruppe finden Sie auf den Seiten 30 und 31.

### Darstellung eines Projekts: Analyse von nicht-Protein kodierenden RNAs in Krankheiten

### Ausgangssituation

Jüngste Transkriptomanalysen haben unsere Sicht auf Organisation und Regulation des humanen Genoms dramatisch geändert. Der Großteil davon wird transkribiert – aber die meisten dieser Transkripte werden nicht in Proteine übersetzt. Es zeigt sich, dass



### Ansprechpartner

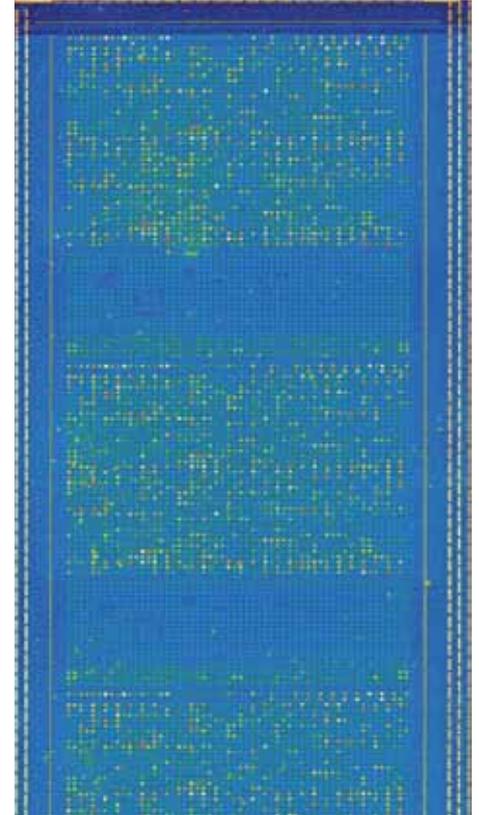
Dr. Antje Kretschmar  
Tel.: +49 (0) 341/355 36-5206  
antje.kretschmar@  
izi.fraunhofer.de

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

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.



Die Arbeitsgruppe RNomics (v. l. n. r.): Dr. Kristin Reiche, Katharina Schutt, Dr. Jörg Hackermüller, Kerstin Ullmann, Dr. Antje Kretzschmar, Prof. Dr. Peter Stadler, Prof. Dr. Friedemann Horn, Christine Schulz.



Microarrays ermöglichen die parallele Messung der Expression hunderter microRNAs, um z. B. mit Tumoren assoziiert auftretende microRNAs zu finden.

diese nicht-Protein kodierenden RNAs (ncRNAs) eine wichtige Ebene der zellulären Regulation darstellen, jedoch ist über deren Funktionsweise noch wenig bekannt. Wir stehen einer überwältigenden Anzahl von neuen, funktionell uncharakterisierten ncRNAs gegenüber – und zweifellos ist eine gewaltige Anzahl noch nicht einmal entdeckt.

MicroRNAs (miRNAs) stellen die derzeit bestuntersuchte Klasse von ncRNAs dar. Es wurde deutlich, dass miRNAs eine elementare Rolle in der Pathogenese verschiedener Krankheiten, wie Krebs, zukommt. Für miRNAs, aber auch für längere ncRNAs, konnte eine Assoziation mit verschiedenen Krankheitsstadien gezeigt werden. Daher birgt die Erforschung von ncRNA-Expressionsprofilen enormes Potenzial für die Bereitstellung neuer diagnostischer Marker und therapeutischer Ziele. Um ncRNAs für klinische Anwendungen nutzbar zu machen, rückt deren Identifizierung

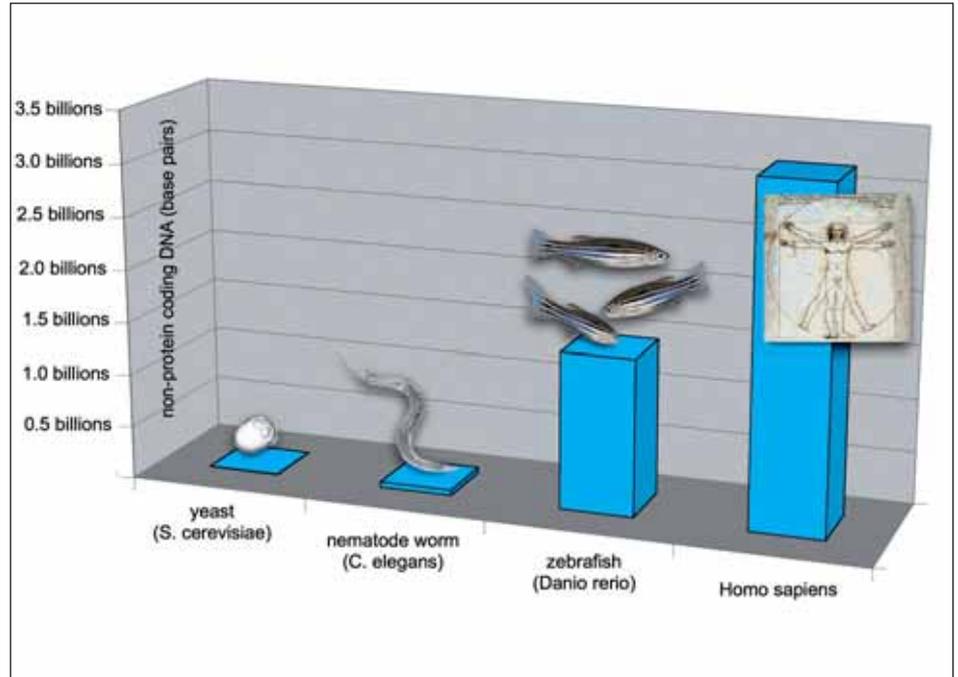
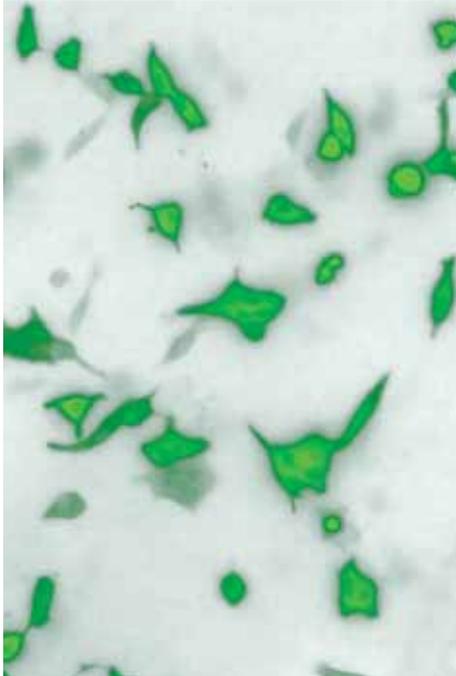
und Charakterisierung immer mehr in den Fokus von angewandter Forschung und Pharmaindustrie.

#### Aufgabe

Ausgehend von den unter eigener Beteiligung im ENCODE Projekt (ENCODE Project Consortium, Nature 2007) gewonnenen Informationen, dass praktisch das gesamte menschliche Genom in RNA übersetzt wird, stellt sich die Frage, inwieweit diese Transkripte von funktioneller Bedeutung für die Zelle und insbesondere für krankhafte Zustände sind. Es gilt zu klären, ob solche neu entdeckten ncRNAs mit Krankheitszuständen oder -stadien assoziiert sind, beziehungsweise ob sie eine kausale Rolle in der Pathogenese spielen. Unklar ist auch, welche ncRNAs durch in bestimmten Erkrankungen relevante Hormone und Signalwege reguliert werden.

Von methodischer Seite her muss untersucht werden, ob genomische Tiling Arrays, wie in ENCODE zur Detektion von Transkription verwendet, auch für die Identifizierung differenziell exprimierter ncRNAs geeignet sind.

Als alternative Methode zu Tiling Arrays spielt zunehmend Ultra-Hochdurchsatzsequenzierung (UHTS) von Transkriptomen eine Rolle. Um solche Daten sinnvoll auswerten zu können, müssen jedoch neue Methoden entwickelt werden, um beispielsweise Millionen meist kurzer und fehlerbehafteter Sequenzstücke effizient auf ein Referenzgenom zu mappen.



Prostata-Karzinomzellen zeigen reduziertes Wachstum nach der Überexpression einer ncRNA.

Der Anteil nicht-Protein-kodierender Sequenz im Genom wächst mit der Komplexität der Organismen.

## Ergebnisse

Im Rahmen einer Kooperation mit Affymetrix Inc. wurde der Transkriptomik-Ansatz von ENCODE auf das gesamte Genom erweitert und zur Detektion kurzer RNAs weiterentwickelt (Kapranov, Science 2007). So konnte nicht nur gezeigt werden, dass ein signifikanter Anteil langer ncRNAs als Quelle für kurze Transkripte dient, sondern es konnten auch drei neue große Klassen von ncRNAs identifiziert werden.

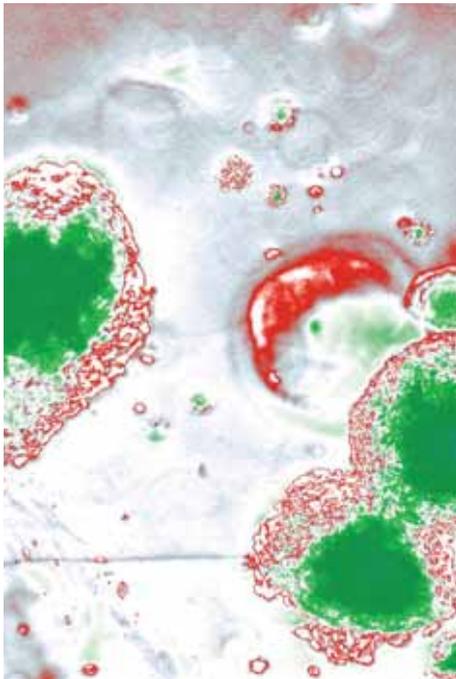
Als Modellsystem für die aberrante Expression von ncRNAs in Krankheiten bzw. unterschiedlichen Krankheitsstadien wurde die ncRNA- und miRNA-Expression in Prostatakarzinomzelllinien studiert. Tiling Array, miRNA Microarray und RT-PCR-basierte Experimente führten zur Identifizierung mehrerer miRNAs und ncRNAs, die hormonab- und unabhängige Prostatakrebsformen unterscheiden könnten.

Gemeinsam mit Forschern der Universität Leipzig wurde eine miRNA untersucht, die den programmierten Zelltod (Apoptose) von Tumorzellen unterbindet und so in der Pathogenese wichtig ist. Untersuchungen der Regulation dieser miRNA erlaubten, einen Zusammenhang mit einem bei der Krebsentstehung wichtigen Signalweg herzustellen (Löffler, Blood, 2007). Zur weiteren Charakterisierung solcher ncRNAs wurden Methoden zur effizienten Unterdrückung ihrer Wirkung entwickelt.

## Ausblick

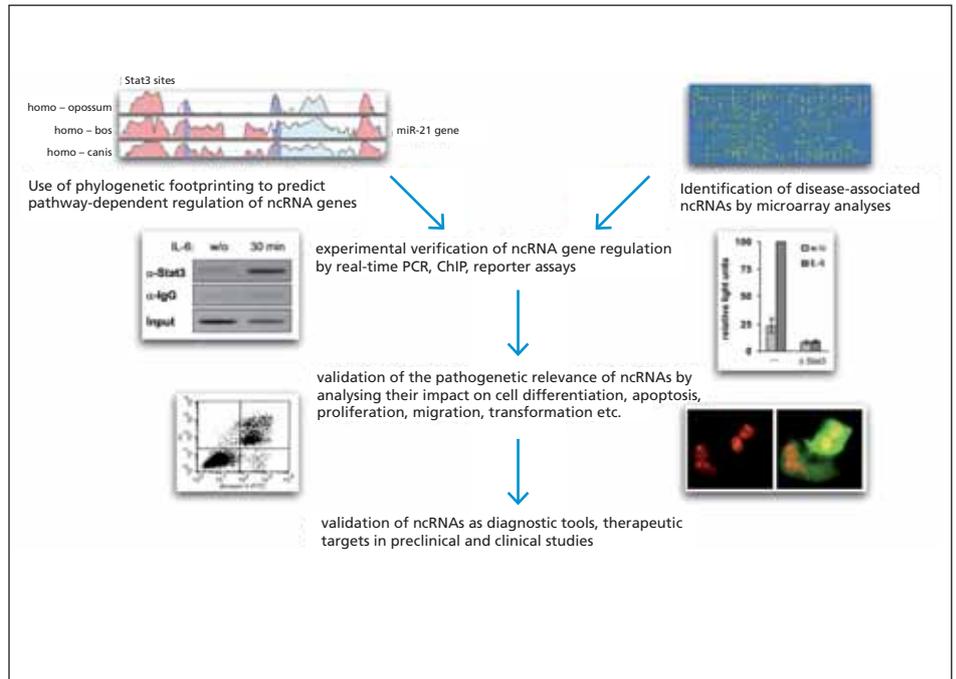
Um ihr Potenzial als Biomarker oder therapeutisches Target zu evaluieren, werden differenziell exprimierte ncRNAs aus Prostatazelllinien oder anderen untersuchten Tumormodellen in primärem Tumormaterial quantifiziert. Insbesondere durch tumorrelevante Signalwege regulierte ncRNAs werden dabei von besonderem Interesse sein. Eine genomweite Untersuchung eines solchen onkogenen Signalwegs wurde mit einem Partner bereits durchgeführt.

Die steigende Zahl der Berichte über die Krankheitsassoziation von miRNAs und anderen ncRNAs lenkt zunehmend das Interesse von akademischer und industrieller Forschung auf dieses Feld. Die Entwicklung und Anwendung von Methoden zur Identifizierung und Quantifizierung von ncRNAs als Dienstleistungszweig wird daher in den nächsten Jahren einen wachsenden Markt darstellen. Durch die Etablierung von Array-, PCR- und UHTS-basierten Methoden ist die RNomics Gruppe hierfür hervorragend positioniert.



Aggressive Prostatakarzinomzellen in einem Test auf Invasivität.

Letztendlich verlangt wachsendes Wissen über Krankheitsassoziation von ncRNAs vermehrt nach funktionellen Analysemethoden. Dies bedingt eine entsprechende Automatisierung, der sich die RNomics Gruppe vermehrt widmen will.



Die Kombination verschiedener experimenteller und bioinformatischer Methoden mündet in ein Plattformkonzept zur Detektion krankheitsassoziiertes ncRNAs.

**Fachliche Hintergrundinformationen** 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

### Produkte/Leistungsangebote

- Identifizierung von Biomarkern
- Testung von Wirkstoffen auf immunmodulatorische Wirkung
- Prüfung von Wirkstoffen auf anti-inflammatorische und destruktionshemmende Aktivität (Rheumatologie)
- Atemkondensatanalysen
- diagnostische Genprofilanalysen für klinische Fragen
- Entwicklung und Validierung von labordiagnostischen Testverfahren

### Kompetenzen

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

Weitere Leistungsangebote der Arbeitsgruppe finden Sie auf den Seiten 28-30.

### Darstellung eines Projekts: Genetische Marker für die Früh- und Differenzialdiagnose der Rheumatoid-Arthritis

### Ausgangssituation

Chronisch-rheumatische Erkrankungen betreffen 1-2 Prozent der Bevölkerung von Industrieländern. Sie führen zu Schmerzen, zur Einschränkung der Beweglichkeit und in Folge dessen oft zur Arbeitsunfähigkeit.

Bei diesen Erkrankungen, insbesondere der Rheumatoiden Arthritis (RA), wird eine eindeutige Diagnose meist erst dann gestellt, wenn die Erkrankung



### Ansprechpartner

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

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



Invasive Fibroblasten von Patienten mit rheumatischen Gelenkerkrankungen.



Dichte zelluläre Infiltration entzündeter Gelenke.

bereits chronifiziert ist. Verfügbare Therapien können dann nur noch lindern und die Progression verlangsamen, aber nicht mehr heilen. Bei sehr zeitiger Diagnose könnte eine Heilung möglich sein.

Erste, unsichere Anzeichen dieser Erkrankung treten bei sehr vielen Menschen auf, jedoch entwickeln nur etwa 20 Prozent davon eine chronische RA. Da zur Zeit verfügbare Therapien beträchtliche Nebenwirkungen aufweisen und zudem sehr hohe Kosten verursachen, ist eine Therapie auf Verdacht nicht zielführend.

Biomarker für eine sehr zeitige, sichere Differenzialdiagnose sind daher von hoher klinischer Relevanz. Zudem sprechen Patienten unterschiedlich auf verschiedene Therapieoptionen an. Bereits bekannte Autoantikörper und Genvarianten leisten einen wichtigen Beitrag, reichen aber für eine frühzeitige, effektive, individualisierte Therapie der RA noch nicht aus.

### Aufgabe

Die Aufgabe besteht darin, neue Biomarker zu identifizieren, welche allein oder gemeinsam mit bekannten Parametern eine sehr zeitige, eindeutige, individualisierte Diagnose als Basis für Therapieentscheidungen erlauben. Dies geschieht in Assoziationsstudien mit krankheits- und individualspezifischen Markern.

Als wichtig befundene Biomarker müssen für den klinischen Einsatz verifiziert und validiert werden. Zudem sind der Einsatz und die Weiterentwicklung moderner Technologien für die Identifizierung neuer Biomarker und deren effiziente, schnelle und flexible Bestimmung für den diagnostischen Einsatz notwendig.

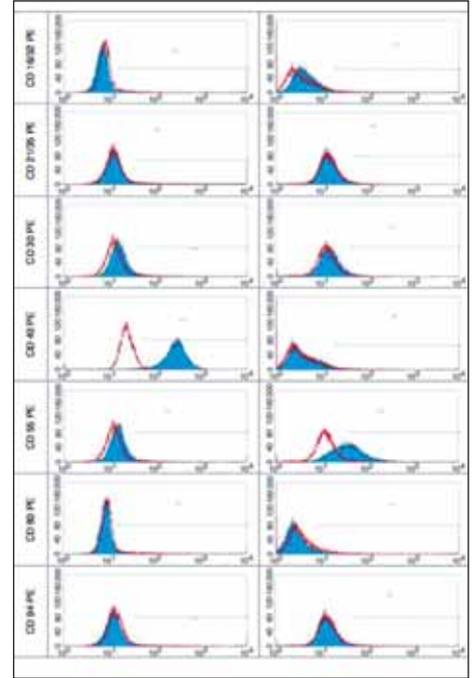
### Ergebnisse

In der Arbeitsgruppe wurde die automatisierte Massenspektrometrie als flexible und leistungsfähige Plattformtechnologie für die Messung genetischer Varianten, quantitativer Genexpression und von Peptidmustern etabliert und weiterentwickelt.

Auf dieser Basis werden extensive Genotyp-Phänotyp-Assoziationsstudien für die RA durchgeführt. Dabei konnten neue Marker identifiziert werden. Allein sind diese jedoch nicht für die angestrebten diagnostischen Anwendungen ausreichend. Daher wird derzeit auf die Kombination mit bekannten genetischen Markern, Autoantikörpern und Peptiden gesetzt. Gleichzeitig konnte die Nutzung der automatisierten Massenspektrometrie für die Bestimmung bekannter, klinisch relevanter Genvarianten vorbereitet werden.



Eine optimale technische Ausstattung erlaubt rasche Screeninguntersuchungen.



Durchflusszytometrischer Vergleich von invasiven Zellen.

### Ausblick

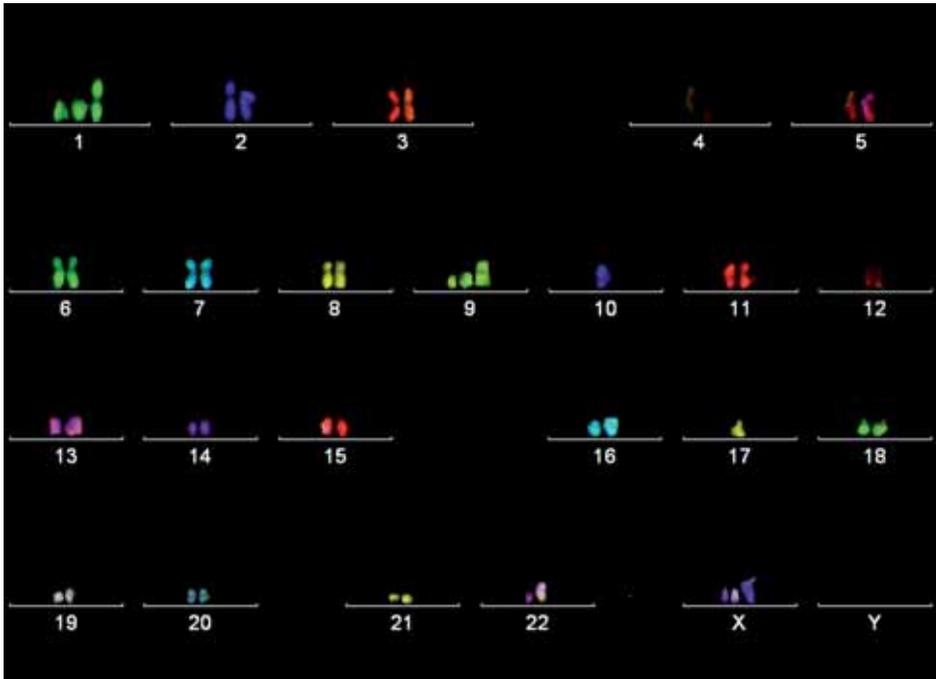
Auf der Basis des Know-how der Arbeitsgruppe im Design und der Durchführung von Studien zur Identifizierung von Biomarkern können derartige Studien für verschiedenste Fragestellungen angeboten werden.

Dies bezieht sich insbesondere auf Projekte zur Identifizierung krankheitsrelevanter, genetischer Varianten und der Pharmakogenomik für die individualisierte Therapie und die Identifizierung neuer therapeutischer Targets.

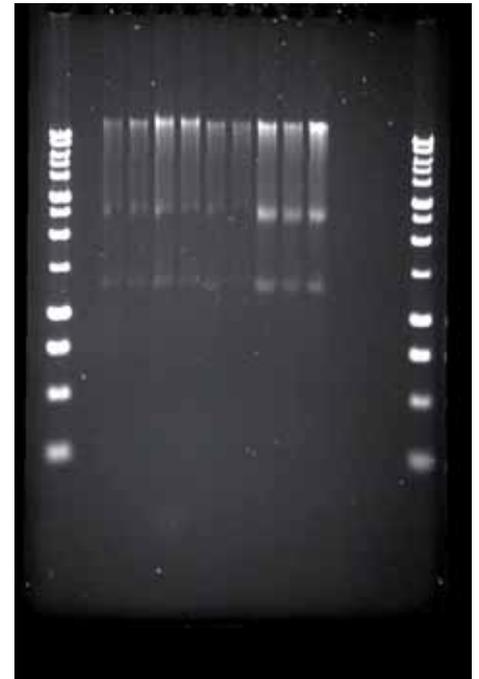
Derartige Studien können auch die Identifizierung von Peptidmarkern auf Basis automatisierter MALDI-TOF Massenspektrometrie beinhalten. Identifizierte Peptidmarker aus Geweben ermöglichen bildgebende Massenspektrometrie, zum Beispiel zur Identifizierung von Tumorzellen in Gewebeschnitten.

### Fachliche Hintergrundinformation: Individualisierte Medizin

Jeder Mensch reagiert aufgrund seiner einzigartigen genetischen Ausstattung in einer individuellen Art und Weise auf Einflüsse der Umwelt, auf Krankheitserreger oder Noxen. Zudem resultieren daraus unterschiedliche Wirksamkeiten und Nebenwirkungen von Arzneimitteln. Durch die spezifischen Diagnostikmöglichkeiten an unserem Institut und die Option, individualtypische Therapien einzelfallspezifisch zu entwickeln und anzubieten, können die Entwicklung und Umsetzung derartiger medizinischer Verfahren optimal vorangetrieben werden.



M-FISH Analyse an Metaphasenchromosomen eines Neuroblastoms zur Erkennung genetischer Defekte.



Qualitätskontrolle von mRNA durch Gelelektrophorese.





# Standortsituation

## 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 €, der auf 20000 m<sup>2</sup> 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 Stadtzentrum entfernt und mit öffentlichen Verkehrsmitteln (Straßenbahn, Bus, S-Bahn) 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 m<sup>2</sup> zusätzliche Gewerbefläche für bereits ansässige Firmen oder für Ausgründungen und Neuansiedlungen.



Foyer der BIO CITY.

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.



Sicht auf Institutsneubau, Stand April 2007.

## Fraunhofer IZI Neubau

Die Unterbringung in der BIO CITY ist allerdings nur ein Zwischenaufenthalt bis zur Fertigstellung des neuen Institutsgebäudes, das zurzeit in direkter Nachbarschaft zur BIO CITY entsteht und im Frühjahr 2008 bezogen werden soll.

Dieses Institutsgebäude wird über 1600 m<sup>2</sup> Labor- und 1600 m<sup>2</sup> Bürofläche sowie über 450 m<sup>2</sup> für GMP-Labore verfügen und bietet Platz für insgesamt 200 Mitarbeiter. Das Grundstück stellte die Stadt Leipzig in kostenloser Erbpacht zur Verfügung. Die Bauarbeiten konnten nach der Grundsteinlegung im September 2006 im Jahr 2007 planmäßig fortgeführt werden. Gebäudehülle und technische Ausstattung wurden bis zum Jahresende fertiggestellt.



v. l. n. r.: Martin Schmirander (Architekt), Frank Richter (Statik) und Michael Weese (Bauabteilung Fraunhofer-Gesellschaft).

### Richtfest für das neue Fraunhofer IZI Institutsgebäude

Am Nachmittag des 31. Mai 2007 versammelten sich im Atrium des Institutsneubaus mehr als 150 Gäste, um traditionell das Richtfest zu begehen. Herr Michael Weese von der Bauabteilung der Fraunhofer-Zentrale in München fasste das Bauvorhaben zusammen, beschrieb die Phasen der Entstehung und wünschte weiterhin »einen unfall- und störungsfreien Verlauf«. Anschließend begrüßte Institutsleiter Prof. Frank Emmrich die Gäste – insbesondere die Planer und Bauarbeiter – zu »ihrem Fest«. Er berichtete von den vielen neugierigen Blicken und der Webcam, die von der benachbarten BIO CITY aus auf den Neubau gerichtet sind. Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Fraunhofer IZI freuen sich auf die neuen Labors und die hochmoderne Ausstattung. Für die Architekten sprach

Martin Schmirander vom Büro Heinle, Wischer & Partner über das Gebäude und verglich die zellartigen Waben der Fassade mit den Inhalten des Fraunhofer IZI. Er wies auf die Einhaltung der vorgegebenen Termine hin, sodass einem planmäßigen Einzug im Frühjahr 2008 nichts mehr im Wege steht.

Nach den Grußworten erfolgte die traditionelle Verkündigung des Richtspruchs durch den Bauleiter Kay Alert. Vertreter des Bauherren und des Architektur- und Statikbüros schlugen bravourös die letzten Nägel ein. Dann eröffnete Professor Emmrich das reichhaltige Buffet und so konnte der Abend in geselliger Runde mit kühlem Bier und frischem Spanferkel ausklingen.

### 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 € für vier Jahre. Zusätzlich wird der Freistaat Sachsen 17 Mio € 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

Das spezielle klinische Profil in Leipzig ist durch besondere Erfahrung im Bereich der Zell- und Gewebetransplantation geprägt. So werden am Herzzentrum 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 Universitätsklinikum

Die Universitätsklinik der Universität gehört zu einer der ältesten medizinischen Ausbildungsstätten in Deutschland. Forschungsschwerpunkte der Klinik umfassen neurodegenerative Erkrankungen wie die Alzheimerische Krankheit, Parkinson und Netzhautdegeneration, immunologische Fragestellungen zur Immunreaktivität und immunologischen Toleranz sowie Projekte im Bereich molekulare Onkologie.

**5 Herzzentrum**

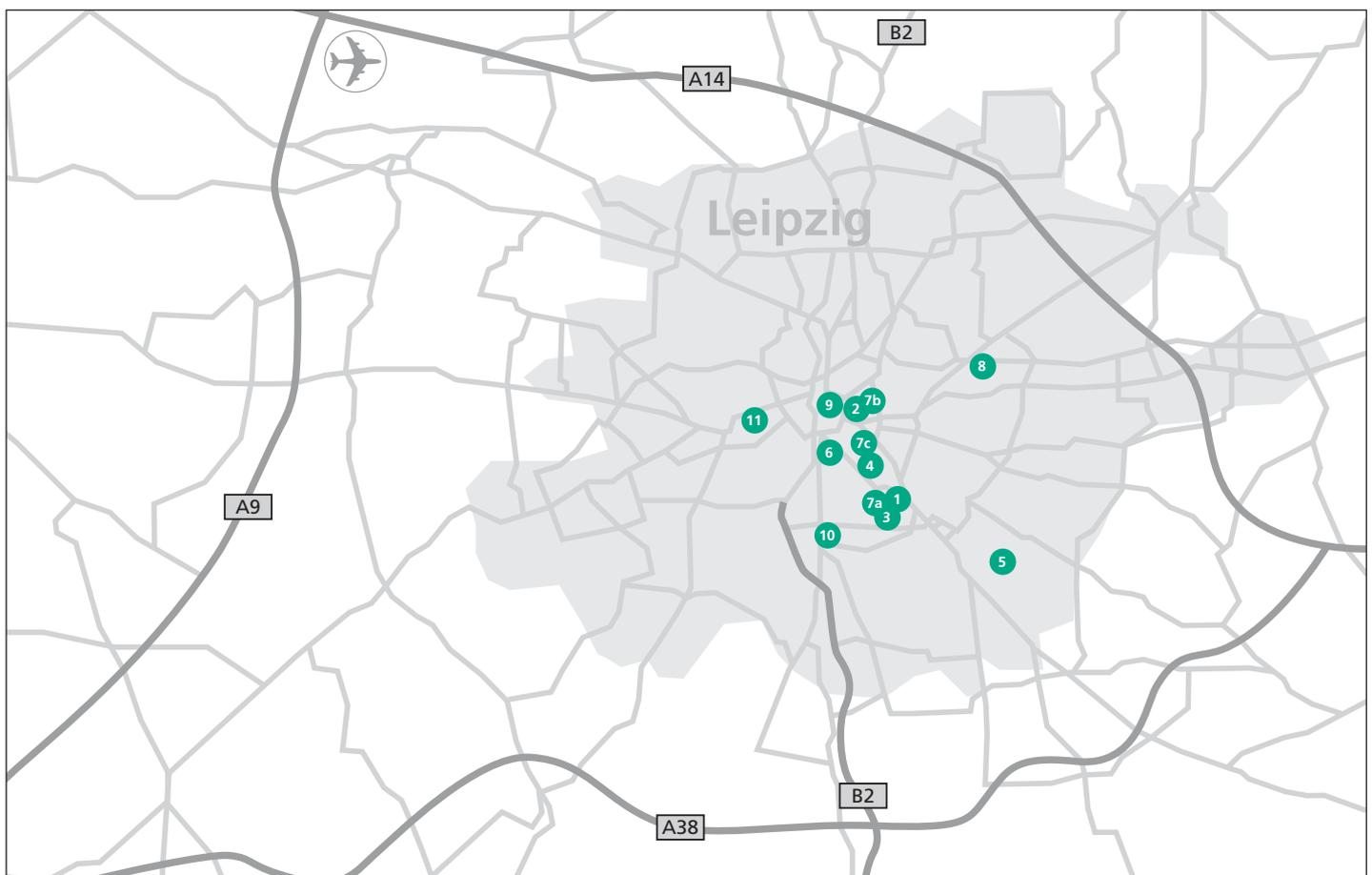
Die Herzzentrum Leipzig GmbH – Universitätsklinik ist ein Fachkrankenhaus mit dem speziellen Versorgungsauftrag für Herzchirurgie, Innere Medizin, Kardiologie, Pädiatrie und Kinderkardiologie. Mit seinen 330 Planbetten und 10 tagesklinischen Plätzen erbringt es Hochleistungsmedizin rund um das Herz. 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 projiziert 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. Es ist geplant, die Fraunhofer IZI-Arbeitsgruppe RNomics bis zur Fertigstellung des Neubaus dort unterzubringen.

### 8 Umweltforschungszentrum (UFZ)

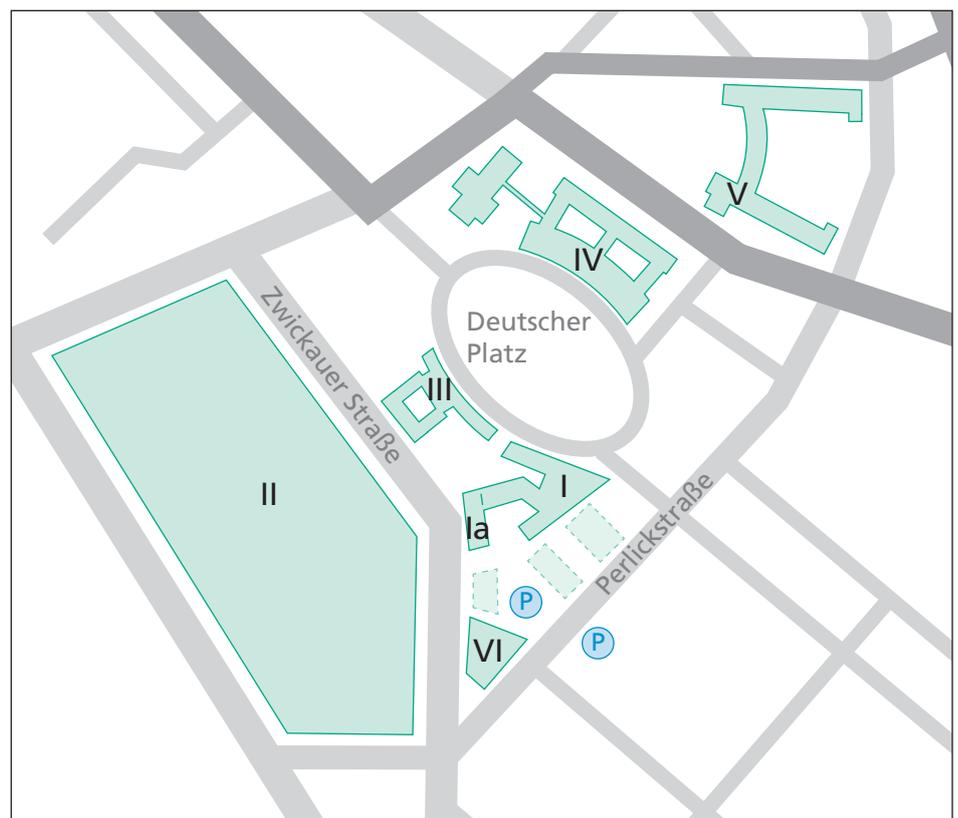
Mitglied der Helmholtz-Gesellschaft und Großforschungseinrichtung des Bundes ist das Umweltforschungszentrum Leipzig-Halle. Dort gibt es mehrere Arbeitsgruppen, die über große technologische Erfahrung mit Bioreaktoren für die Mikrobiologie, Sensortechnologie und Zellzucht verfügen.

### 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, Interessensverbände, 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

Bundesanstalt für Ernährung und Lebensmittel, Kiel	The STEPS consortium, USA
Center for Cancer Research, MD, USA	Universität Buenos Aires, Institut für Pathologie, Argentinien
Central Institute for Experimental Animals, Kawasaki, Japan	Universität Dresden, Abteilung für Neuropathologie
Charité Berlin, Institut für Fluidmechanik	Universität Essen, Institut für Pathologie
Charité Campus Benjamin Franklin, Berlin	Universität Frankfurt/Main
Fachhochschule Lausitz, Senftenberg	Universität Halle-Wittenberg
HIV Drug Resistance Program, MD, USA	Universität Hamburg
Hochschule für Technik, Wirtschaft und Kultur Leipzig	Universität Hohenheim
Institut Cochin, Paris, Frankreich	Universität Köln
Max-Planck-Institut für Evolutionäre Anthropologie, Leipzig	Universität Leipzig
Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, Berlin	Universität Leipzig, Biotechnologisch-Biomedizinisches Zentrum (BBZ)
Medizinische Hochschule Hannover	Universität Leipzig, Carl-Ludwig-Institut für Physiologie
National Institute for Medical Research, London, UK	Universität Leipzig, Chirurgische Tierklinik
National Institutes of Health, MD, USA	Universität Leipzig, Herzzentrum
Oxford University, UK	Universität Leipzig, Institut für Biologie II
Partner Institute for Computational Biology, Shanghai, China	Universität Leipzig, Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE)
	Universität Leipzig, Institut für Virologie

Universität Leipzig, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektions-epidemiologie	Universität Turin, Italien Universität Wien, Österreich
Universität Leipzig, Klinik für Neurologie	Universität Würzburg
Universität Leipzig, Klinik für Nuklearmedizin	Universität Zürich, Institut für Veterinärphysiologie, Schweiz
Universität Leipzig, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie	Universitätsklinikum Leipzig, Institut für klinische Immunologie und Transfusionsmedizin
Universität Leipzig, Klinik für Urologie	Universitätszahnklinik Homburg/Saar
Universität Leipzig, Medizinisch Experimentelles Zentrum	Universitätszahnklinik Leipzig
Universität Leipzig, Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung	University Nijmegen, Niederlande
Universität Leipzig, Translationszentrum für Regenerative Medizin	University of Calgary, Kanada
Universität Leipzig, Veterinär-Anatomisches Institut	University of Michigan, USA
Universität Leipzig, Veterinärpathologie	University of Queensland, Australien
Universität Leipzig, Zentrum für Radiologie	University of Sevilla, Spanien
Universität München	University of Sheffield, UK
Universität Pompeu Fabra, Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM), Barcelona, Spanien	Universtitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spanien
Universität Rostock, Klinik für Herzchirurgie	Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel
	Yale University, New Haven, USA

## Verbundprojekte

### Antikörper-chimäre

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.

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. Für eine großvolumige Produktion der immunologisch optimierten Antikörper wird darüber hinaus eine Produktionszelllinie entwickelt.

### Äthiopien

Weltweit leben zwischen 30 und 36 Mio Menschen mit HIV (2007 AIDS Epidemic Update, UNAIDS und WHO). Der größte Teil der Infizierten (ca. 70 Prozent) lebt in der Region Afrikas südlich der Sahara. Allein in Äthiopien sind bis zu 3,5 Prozent der Bevölkerung mit HIV infiziert. Die Ko-Infektionsrate von HIV mit weiteren Pathogenen (Plasmodium, Hepatitis C Virus, Leishmania etc.) ist in Äthiopien unklar. Auch die Entwicklung von Resistenzen gegen antiretrovirale Medikamente ist bislang nicht untersucht.

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 koordiniert das Projekt, das die in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Dieter Reißig in Äthiopien gewonnenen Blutproben auf HIV-Subtypen und entsprechende Resistenzentwicklungen 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.

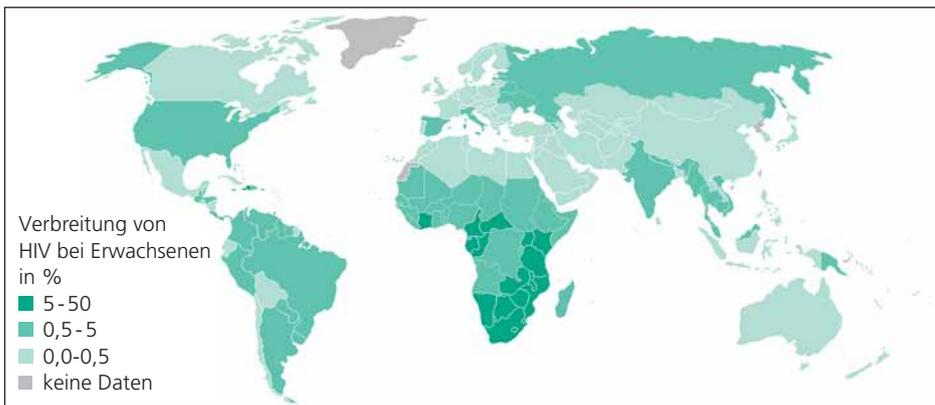
### ENCODE

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

Dem internationalen ENCODE-Forscher-Team gelang kürzlich 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.



Internationaler Vergleich: Anteil der HIV-Infizierten und Aidskranken an der Bevölkerung, 2005.  
Datenquelle: UNAIDS.

## Großprojekte

### 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

Der Paradigmenwechsel von der symptomatischen Behandlung degenerativer Erkrankungen zur Ursachenbeseitigung durch organische Implantate mit Hilfe des Tissue Engineering stellt heute unter dem Begriff regenerative Medizin eines der zukunftsreichsten Forschungsfelder dar. Neben entscheidenden Fragen wie der Steuerung von Zelldifferenzierung, Neovaskularisierung und dem Aufbau funktionsfähiger, makroskopischer Gewebestrukturen gilt es, ein Konzept zu entwickeln, das dem steigenden Bedarf bioartifizierender Gewebe und Organe flächendeckend gerecht wird.

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.





# Weiterbildung

## Interne Weiterbildungen

Einführung in bioinformatisches Arbeiten

Medizinprodukterecht

Produktentwicklung für die medizinische Praxis

GMP-Schulungsprogramm

Life Science Symposium

Seminar »Präsentationstraining«

## Science Day und Doktoranden-seminare

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.

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.

## Externe Weiterbildung

**13th International Congress of Immunology**  
IUIS, Rio de Janeiro, Brasilien

**2. Anwendertreffen »LightCycler® 480«**  
Roche Diagnostics, Fulda

**Annual European Congress of Rheumatology**  
EULAR, Barcelona, Spanien

**Annual Meeting of the Society of Hematology**  
ASH, Atlanta, USA

**Arbeitskreis »Klinische Immunologie«**  
DGfI, Frankfurt

**Autumn Meeting**  
AVA/ECVA, Leipzig

**Begutachter-Erfahrungsaustausch**  
ZLG, Bonn

**Comprehensive analysis of Affymetrix Exon expression data using BioConductor**  
ISCB, Wien, Österreich

**Dresdner Symposium on Autoantibodies**  
GFID, Dresden

**Einführung in die Durchflussszytometrie**  
Becton Dickinson, Heidelberg

**Einweisungssseminar »Durchflussszytometer FC 500«**  
Beckmann Coulter, Krefeld

**Ersthelferkurs**  
DRK, Leipzig

**Facharztweiterbildung »Innere Medizin«**  
IKIT, Leipzig

**Frühjahrstagung**  
DGK, Mannheim

**Hauttransplantation Kleinnager**  
Charité, Berlin

**Industrielle Produktion von Biomolekülen**  
GE Healthcare, Leipzig

**InterNeuro Graduiertenkolleg**  
Universität Leipzig

**Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie**  
DGHO, Basel, Schweiz

**Jahrestagung**  
DGfZ, Regensburg

**Kommunikationsseminar**  
WSR, Leipzig

**Krisenmanagement/Krisen-PR**  
BPI/FhG, München

**Kurs »Bildverarbeitung und Visualisierung«**  
Universität Leipzig, TRM, Leipzig

**NeuroScience Conference »What's Wrong With My Mouse? Strategies for Rodent Behavioral Phenotyping«**  
San Diego, USA

**Patentworkshop**  
Deutsches Patent- und Markenamt, Leipzig

**Phadia Forum**  
Phadia, Stuttgart

**Postgraduale Qualifizierung »Immunologie«**  
bib, Leipzig

**Postgraduierten-Studiengang (PGS) »Toxikologie und Umweltschutz«**  
Universität Leipzig



<b>Projektmanagement I</b> WSR, Hamburg	<b>Lehrtätigkeiten</b>		
<b>Projektmanagement II</b> WSR, Hamburg	<b>Universität Leipzig</b>		
<b>Qualitätsmanagement in der Zellkultur</b> PromoCell, Heidelberg	Allergie im QSB4 Immunologie	V	
<b>Seminar »Protein Analysis«</b> GE Healthcare, Braunschweig	Allergie im QSB4 Immunologie	V	
<b>Tierärztliche Fortbildung »BPT-Konferenz«</b> Bund praktischer Tierärzte, Bremen	Autoimmunität	V	
<b>Tierversuchskurs</b> Universität Leipzig	Biotechnologie	V	V/K
<b>Training »ChIP-on-chip«</b> NIMR London, UK	Doktorandenseminare	S	
<b>Workshop »Column Validation«</b> GE Healthcare, München	Englisch in der Medizin	POL	
<b>XVII. Tagung zu Pferdekrankheiten und Stammzelltherapie in der Veterinärmedizin</b> Tierklinik Hochmoor, Essen	Graft-versus-Host-Disease	V	
	Herstellung therapeutischer Proteine	V	
	Immunologie	V	
	Immunologie für Mediziner	P	
	Immunologie und Zellbiologie	V	L
	Infektiologie und Immunologie	W	
	Klinische Immunologie	POL	
	Klinische Immunologie für Zahnmediziner	V	
	Krankheitsmodelle in der Biomedizinischen Forschung	V	
	Molekulare Diagnostik	V	
	Perspektiven der Autoantikörperdiagnostik	V	
	Postgraduale Qualifizierung Immunologie	W	
	Prälinik I, Regenerative Medizin	V	
	QSB4 Immunologie	K	
	Querschnittsfach Immunologie/ Infektiologie	V	
	Regenerative Medizin	V	
	Stammzell-Differenzierung	V/P	
	Therapie mit adulten Stammzellen	V	
	Transfusionsmedizin	V	
	<b>Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie (IZI)</b>		
	Einführung in bioinformatisches Arbeiten		V/K
	<b>Leibniz Forum</b>		
	Ethik & Stammzellen		V
	<b>Wilhelm-Ostwald-Gymnasium Leipzig</b>		
	Tutor BELL Projekt		L
	<b>bib-group outplacement GmbH, Leipzig</b>		
	Ausbildung zur Fachkraft für Biotechnologie		W
	bib-Bio-Lehrgang		W/P
	<b>Donau-Universität Krems</b>		
	Stem Cells		V

V = Vorlesung  
 S = Seminar  
 P = Praktikum  
 K = Kurs  
 L = Studentenausbildung/Lehre  
 W = Weiterbildung  
 POL = Problem-Orientiertes-Lernen

<b>Mitgliedschaft in Fachgesellschaften</b>	<b>Deutsche Physiologische Gesellschaft</b> Dr. Alexander Deten	<b>Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-SOLAS)</b> Dr. Jörg Lehmann
<b>American Association for the Advancement of Science</b> Dr. Jörg Baumann, Dr. Sabine Breun	<b>Deutscher Hochschulverband</b> Dr. Ulrich Sack	<b>Gesellschaft für Virologie</b> Dr. Jörg Baumann
<b>American Heart Association</b> Dr. Alexander Deten	<b>European Autoimmunity Standardization Initiative (EASI)</b> Dr. Ulrich Sack, Koordinator der Deutschen Gruppe	<b>Gesellschaft für Zytometrie</b> Dr. Ulrich Sack, Wissenschaftlicher Beirat
<b>Arbeitsgruppe TE-Erstattung des BMG</b> Dr. Wilhelm Gerdes	<b>European Society of Cardiology</b> Dr. Alexander Deten	<b>Gesellschaft zur Förderung der Immundiagnostik (GFID) e.V.</b> Dr. Manja Kamprad, Gründungsmitglied
<b>Arbeitskreis Experimentelle Stammzelltransplantation</b> Dr. Stephan Fricke	<b>Fachzeitschrift »Future Drugs – Expert Reviews Vaccines«</b> Dr. Jörg Lehmann, Gutachter	<b>Gesellschaft zur Förderung der Immundiagnostik</b> Dr. Ulrich Sack, Mitglied des Vorstandes
<b>British Society for Research on Aging</b> Dr. Alexandra Stolzing	<b>Fachzeitschrift »The Open Veterinary Science Journal«</b> Dr. Jörg Lehmann, Editorial Board	<b>Institutional Review Board and Stem Cell Research Oversight Committee, StemCore</b> Dr. Nicole zur Nieden, Alternate member
<b>CellNet</b> Dr. Nicole zur Nieden	<b>Fachzeitschrift »Veterinary Immunology and Immunopathology«</b> Dr. Jörg Lehmann, Gutachter	<b>International Society for Stem Cell Research</b> Dr. Nicole zur Nieden
<b>Deutsche Gesellschaft für Regenerative Medizin</b> Dr. Alexandra Stolzing, Wissenschaftlicher Beirat; Dr. Nicole zur Nieden	<b>Freunde der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig e.V.</b> Dr. Jörg Lehmann	<b>International Society of Heart Research</b> Dr. Alexander Deten
<b>Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie</b> Dr. Alexandra Stolzing	<b>Future Virology</b> Dr. Jörg Baumann, Reviewer	<b>International Study Group for Stem Cell Therapy (ISGSCT)</b> Dr. Nicole zur Nieden, Selected member
<b>Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI)</b> Dr. Jörg Lehmann, Dr. Sabine Breun; Vertreter in der GLP-Kommission, im SK 5 der ZLG, bei der AML, bei der AWMF, Dr. Ulrich Sack	<b>German Neuroscience Society</b> Dr. Wilhelm Gerdes	<b>ISCB</b> Dr. Jörg Hackermüller
<b>Deutsche Gesellschaft für Kardiologie</b> Dr. Alexander Deten	<b>Gesellschaft für Altersforschung</b> Dr. Alexandra Stolzing	<b>Journal of Biological Chemistry</b> Dr. Jörg Baumann, Reviewer
<b>Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft (DPhG)</b> Catharina Frey-Duisberg	<b>Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin</b> Dr. Ulrich Sack, Arbeitskreis Durchflusszytometrie und quantitative Mikroskopie	<b>NIH Immunology Interest Group</b> Dr. Jörg Baumann, Dr. Sabine Breun
	<b>Gesellschaft für Stammzellforschung</b> Dr. Alexandra Stolzing	

**NIH Virology Interest Group**

Dr. Jörg Baumann, Dr. Sabine Breun

**PLOS one**

Dr. Jörg Baumann, Reviewer

**Society for Developmental Biology**

Dr. Nicole zur Nieden

**Society for Neuroscience**

Johannes Boltze, Daniel-Christoph Wagner, Alexander Kranz, Doreen Reich, Uwe Schmidt, Björn Nitzsche

**Student Society for Stem Cell Research**

Dr. Nicole zur Nieden, Chair, Research &amp; Industry Committee

**Translationszentrum für Regenerative Medizin**

Dr. Wilhelm Gerdes, Beiratsmitglied

**Virology**

Dr. Jörg Baumann, Reviewer

**Wellcome Trust Global Research Alliance**

Dr. Sonya Faber

**Schülerwettbewerbe****TSA – Wilhelm-Ostwald-Gymnasium**

Das Fraunhofer IZI unterstützt wie schon im vergangenen Jahr eine Gruppe engagierter Schüler des Wilhelm-Ostwald-Gymnasiums in Leipzig im Rahmen der Technology Student Association (TSA). Die TSA ist eine US-amerikanische Organisation, die unter dem Motto »Leben lernen in einer technischen Welt« alljährlich einen internationalen Wissenschaftswettbewerb für Schüler veranstaltet. Dabei ist die TSA-Gruppe des Leipziger Gymnasiums einzigartig in ganz Europa und hat das besondere Vorrecht erhalten, ohne nationale Vorauswahl am Finale des US-Wettbewerbs teilnehmen zu dürfen. Dieses Privileg haben sich die »Ostwaldianer« durch wiederholte Bestleistungen und Spitzenplätze erworben. In diesem Jahr wurden drei gemeinsame Projekte von Wissenschaftlern des Fraunhofer IZI betreut. So wurden die Themen »Eiweißanalyse von Organen«, »Erforschung und Entwicklung von Stammzellen« sowie »Behandlung von Schlaganfällen mit Stammzellen« im Rahmen von betreuten Schülerpraktika und Forschungseminaren bearbeitet. In den vielfältigen Projekten steht neben der wissenschaftlichen Abhandlung ebenfalls die Visualisierung der Thematik im Vordergrund.

Auch im kommenden Jahr widmet sich das Fraunhofer IZI weiter der Förderung interessierter Schüler. Die entsprechenden Projekte beginnen bereits im Frühjahr 2008.

**REGMED50**

Mit dem Schülerwettbewerb REGMED50 baut das Institut seine Aktivitäten zur Förderung wissenschaftlich interessierter Schüler aus. Unter dem Motto Regenerative Medizin in 50 Jahren waren Schüler und Schülerinnen der Sekundarstufe II angehalten, ihre Vorstellungen zu visualisieren. Dazu konnten verschiedene Beitragsformen gewählt werden, um die Zukunft der regenerativen Medizin darzustellen. Die Gewinnerin erhielt eine Einladung zum 3. WCRM und wurde dort im Rahmen der Verleihung des Posterpreises ebenfalls ausgezeichnet. Das Bild »Leben durch Selbstmord« (siehe auch Titelbild dieses Jahresberichtes) von Tina Kopetzky vom Geschwister-Scholl-Gymnasium in Taucha wählte die Jury zum Sieger. Der Preis bestand in einem mehrwöchigen Praktikum am Institut sowie einem Sachpreis.





# Veranstaltungen



Prof. Dr. Bernat Soria Escoms im Interview.

v. l. n. r.: Prof. Dr. Bernat Soria Escoms, Prof. Dr. Frank Emmrich, Prof. Dr. Dietmar Hutmacher, Prof. Dr. Heike Mertsching.

### 3. Weltkongress für Regenerative Medizin

Die regenerative Medizin (von lat. *regeneratio* = Neuentstehung) ist ein vergleichsweise neues Feld der Biomedizin. Sie befasst sich mit der Heilung verschiedener Erkrankungen durch die Wiederherstellung funktionsgestörter Zellen, Gewebe und Organe sowohl durch den biologischen Ersatz, beispielsweise mit Hilfe gezüchteter Gewebe, als auch durch die Anregung körpereigener Regenerations- und Reparaturprozesse. Hinter dem Begriff »regenerative Medizin« verbergen sich somit unterschiedliche Disziplinen. Mediziner, Naturwissenschaftler und Ingenieure arbeiten eng zusammen. Ziel ist die Aufklärung von Prozessen der Zell-, Gewebe- und Organfunktionen und darauf aufbauend die Entwicklung therapeutischer Verfahren. Die regenerative Medizin nutzt Erkenntnisse aus vielen Krankheitsbildern, wie etwa bei Organversagen, Organschädigung, Trauma und altersbedingten Einschränkungen. Diese Kombination und Zusammenführung der interdisziplinären Erkenntnisse ist

zu einem unersetzlichen Instrument der Forschung geworden. Veranstaltungen wie der WCRM tragen dazu bei, die Forscher unterschiedlichster Sektoren zusammenzubringen, Erfahrungen auszutauschen und gemeinsame Lösungsansätze zu finden und zu diskutieren.

Ziel des Kongresses war es, die interdisziplinären Forschungszweige unter einem Dach zu vereinen und die neusten Erkenntnisse internationaler Wissenschaftler zu diskutieren. Der Kongress sollte jedoch nicht ausschließlich wissenschaftliche Aspekte beleuchten. Zahlreiche Vorträge zu regulatorischen Belangen, rechtlichen und gesetzlichen Inhalten sowie industriellen Fragestellungen trugen dazu bei, wissenswerte und notwendige Einblicke in die involvierten Bereiche zu geben und so die Beziehungen zwischen Wissenschaft, Politik und Wirtschaft zu stärken. Darüber hinaus sollte der Weltkongress der Schaffung eines Forums für die Öffentlichkeit dienen, das auch interessierten Laien einen verständlichen Einblick in die Wissenschaft der Regenerativen Medizin erlaubt.

Die Hauptthemen des Kongresses

- Stammzellen
- Immunologie
- Tissue Engineering
- Metabolismus
- Biomaterialien und Scaffolds
- Imaging
- Regulation
- Industriesymposien

Mit annähernd 1000 Teilnehmern aus insgesamt 33 Nationen erreichte der 3. Weltkongress einen neuen Besucherrekord. Die begleitende Industrieausstellung mit mehr als 60 Ausstellern verdeutlichte zudem das industrielle Interesse an der Regenerativen Medizin.

In 50 Sitzungen wurden insgesamt 205 Vorträge sowohl von renommierten Wissenschaftlern als auch Nachwuchsforschern gehalten. Zu den internationalen Referenten zählten zum Beispiel Stammzellexperte Mahendra Rao, Vizepräsident der Abteilung Stammzellforschung und Regenerative Medizin des US-amerikanischen Unternehmens Invitrogen. Er referierte über die Arbeit mit humanen embryonalen Stammzellen



Podium zur Eröffnungszeremonie (v. l. n. r.): Prof. Dr. Bernat Soria Escoms, Dr. Klaus Theo Schröder, Dr. Peter Lange, Jörg Geiger.



Get together im Congress Center Leipzig.

und deren theoretisch unendlich erneuerbares Potenzial. Zur medizinischen Anwendung von nicht-kodierenden RNAs hielt einer der führenden Experten, Tom Gingeras vom US-amerikanischen Unternehmen Affymetrix, einen Vortrag. Weitere hochkarätige Referenten waren Chris Mason mit einem Vortrag zum Stand der regenerativen Medizin und Dietmar Hutmacher, der in Singapur im Bereich Tissue Engineering arbeitet und forscht.

Die 230 eingesendeten, in einer Ausstellung präsentierten Poster bereicherten das wissenschaftliche Programm zusätzlich. Die drei besten Poster wurden am Ende des Kongresses mit einem Posterpreis prämiert. Die Pausen sowie die Abendveranstaltungen nutzten die Teilnehmer intensiv, um sowohl in wissenschaftlichen als auch geschäftlichen Dialog zu treten. In lockerer Atmosphäre bot sich die Möglichkeit, Kooperationen zu diskutieren und Kontakte zu zukünftigen Partnern zu knüpfen.

Der spanische Minister für Gesundheit und Verbraucherschutz, Professor Bernat Soria Escoms, selbst renommierter Stammzellforscher, betonte auf der Pressekonferenz die Wichtigkeit der Translation – der Übertragung von Therapieansätzen auf den Patienten und zugleich die Transnationalität – also die Zusammenarbeit aller europäischer Staaten im Bereich der regenerativen Medizin. In seinem Vortrag sprach Professor Soria Escoms über Stammzelltherapie bei Diabetes.

Die deutsche Forscherszene sprach sich vor allem in Bezug auf die Forschungsaktivitäten im Bereich der embryonalen Stammzellen für eine liberalere Regulierung aus. »Man dürfe durch zu starke Einschränkungen nicht den Anschluss an die internationale Forschung verlieren.«, betonte Kongresspräsident Professor Emmrich.

Die stetig steigenden Besucherzahlen belegen, dass sich der Weltkongress zu einer international renommierten Wissenschaftsveranstaltung etabliert hat. Auch in Zukunft ist es notwendig,

die interdisziplinären Forschungsfelder unter einem Dach zusammenzubringen, um innovative Problemlösungen zu erkennen oder gemeinsam zu erarbeiten. Die Nähe zur Industrie spielt dabei eine wichtige Rolle, da besonders in den kliniknahen Forschungszweigen die Translation in marktreife Produkte von großer Bedeutung ist. Auch im Jahr 2009 findet der WCRM wieder in Leipzig statt. Das PST/Fraunhofer IZI und seine Partner arbeiten schon jetzt an der Planung der vierten Veranstaltung dieser Reihe.

<b>Messen und Konferenzen</b>				
<b>12th Leipziger Workshop »Cytomics and translational medicine«</b> 19.-21.4.2007, Leipzig	V/P	<b>5. Workshop »Transplantations-immunologie« des Arbeitskreises Transplantationsimmunologie</b> 20.-21.4.2007, Leipzig	V	<b>BMBF-Wettbewerb Biofuture</b> 29.-30.1.2007, Berlin
<b>17th Annual Meeting of the German Society of Cytometry</b> 10.-13.10.2007, Regensburg	V	<b>5th International Congress of Cardiology on the Internet</b> 1.9.-30.11.2007, Buenos Aires	V	<b>Brain´07 and BrainPET´07</b> 20.-24.5.2007, Osaka, Japan
<b>22nd TBI Winterseminar</b> 18.-24.2.2007, Bled, Slowenia	V	<b>6. Leipziger Research Festival for Life Sciences</b> 14.12.2007, Leipzig	P	<b>DGHO</b> 5.-9.10.2007, Leipzig
<b>2nd Congress of the German Society for Stem Cell Research</b> 4.-6.10.2007, Würzburg	P	<b>86. Jahrestagung der Deutschen Physiologischen Gesellschaft</b> 25.-28.5.2007, Hannover	V	<b>Herbstseminar des IZBI Leipzig</b> 29.-31.10.2007, Cesky Kamenice, Cech Republic
<b>2nd Fraunhofer Life Science Symposium</b> 17.10.2007, Leipzig	V	<b>AAI</b> 18.- 22.5.2007, Miami, USA	S	<b>HESI Workshop on Alternative Assays for Developmental Toxicity</b> 27.-28.2.2007, Cary, NC, USA
<b>3. Weltkongress für Regenerative Medizin</b> 18.-20.10.2007, Leipzig	P/V/S	<b>Abcam 2nd Stem Cell Symposium</b> 13.-16.12.2007, Punta Cana, Dominikanische Republik	V	<b>Hypoxia – from Integrative Biology to Human Disease</b> 25.-30.11.2007, Monte Verità, Schweiz
<b>33. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie</b> 19.-22.9.2007, Hamburg	P	<b>Annual Meeting of the Society for Neuroscience</b> 3.-7.11.2007, San Diego, USA	P/V	<b>IBIDA, 21nd Annual Conference</b> 11.-12.10.2007, Oakbrook Terrace, IL, USA
<b>37. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Immunologie</b> 5.-8.9.2007, Heidelberg	P/V	<b>Ausbiotech 2007</b> 21.-24.10.2007, Brisbane, Queensland, Australia	S	<b>ISMB/ECCB</b> 21.-25.7.2007, Wien, Österreich
<b>3rd International Workshop on Concepts and Mathematical Models of Stem Cell Organization</b> 24.-26.9.2007, Machern	V	<b>Autumn Meeting of the European College of Veterinary Anaesthesia (ECVA) and of the Association</b> 19.-21.9.2007, Leipzig	V	<b>Keynote Seminar</b> 12.-17.4.2007, Snowbird, Utah, USA
<b>3rd Symposium of the Zurich Center for Intergrative Human Physiology ZIHP</b> 31.8.2007, Zürich, Schweiz	V	<b>BIO 2007</b> 6.-9.5.2007, Boston, USA	S	<b>Keystone Symposium »MicroRNAs and Cancer«</b> 8.-12.6.2007, Keystone, CO, USA
<b>48th International Meeting, German Society of Pharmacology &amp; Toxicology</b> 13.-15.3.2007, Mainz	V	<b>BioJapan</b> 19.-21.9.2007, Yokohama, Japan	P/V	<b>L2L</b> 8.5.2007, Leipzig
		<b>Biotechnika</b> 9.-11.10.2007, Hannover	S	<b>Mini Symposium »Stem Cells for Skeletal Regeneration«</b> 20.5.2007, Calgary, Kanada
		<b>BMBF BioFuture</b> 28.-29.1.2007, Berlin	P	<b>Riboreg Workshop »Molecular Mechanisms Involving Non-Protein-Coding RNAs«</b> 16.-18.3.2007, Carry-le-Rouet, Frankreich

<b>RNA 2007, Twelfth Annual Meeting of the RNA Society</b> 29.5.-5.6.2007, Madison, WI, USA	P
<b>Sächsischer Biotechnologietag</b> 28.11.2007, Dresden	P
<b>Second All-European Dyslexia Conference</b> 15.-17.11.2007, Luxemburg	V
<b>SENS III</b> 26.-30.8.2007, Cambridge, UK	P/V
<b>STEPS Meeting</b> 26.-27.10.2007, Washington	V
<b>Tissue aging: from molecular biology to clinical perspectives</b> 20.-23.9.2007, Halle	V
<b>Workshop Transplantationsimmunologie der Deutschen Gesellschaft für Immunologie</b> 20.-21.4.2007, Leipzig	V

V = Vortrag  
S = Infostand  
P = Poster



### Wichtige Meilensteine

#### 2. Fraunhofer Life Science Symposium

2006 startete das Institut mit der Organisation der internationalen Veranstaltungsreihe Fraunhofer Life Science Symposium Leipzig. Die Premiere im Vorjahr war ein voller Erfolg und motivierte den Organisationsstab zur Fortführung im Berichtsjahr. Das zweite Fraunhofer Life Science Symposium wurde als Satellitensymposium im Rahmen des 3. Weltkongresses für Regenerative Medizin ausgerichtet.

Thematisch widmete sich die Veranstaltung dem sehr speziellen Feld Tissue Regeneration in Veterinary Medicine. Unerwartet war die große Resonanz für dieses völlig neue Thema. Über 200 Besucher nutzten die Gelegenheit, sich in den vier Sessions und insgesamt 14 Vorträgen über die Fortschritte und die Relevanz der Regenerativen Medizin im Bereich der Veterinärmedizin zu informieren. Ob Stammzelltechnologie, Zelltherapien, Tissue Engineering oder

immunologische Aspekte, die regenerative Medizin betrifft längst nicht nur die Humanmedizin. Im Gegenteil, die Veterinärmedizin ist nicht nur auf Grund der notwendigen Tierversuche, sondern auch wegen einer hohen Nachfrage und einem damit zusammenhängenden starken Marktpotenzial in das Interesse der Wissenschaft gerückt. So werden längst Therapien oder Therapiekonzepte, die für den Menschen entwickelt wurden, an veterinärmedizinische Bedürfnisse adaptiert und zur Behandlung von Haus- und Nutztieren angewandt.

Im Jahr 2008 wird die Veranstaltungsreihe fortgeführt. Dann wird die Geweberegeneration bei ischämischen Erkrankungen im Mittelpunkt stehen.

Informationen unter:  
[www.fs-leipzig.com](http://www.fs-leipzig.com)

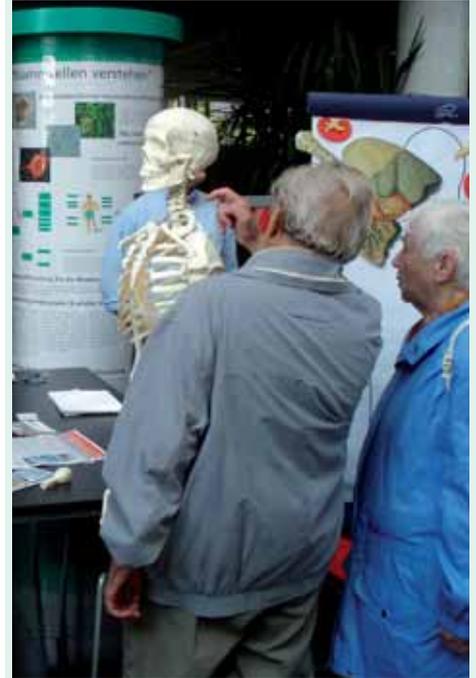


Prof. Dr. Frank Emmrich und Dr. Janez Potočnik.

### EU-Kommissar Janez Potočnik am Fraunhofer IZI

Am 8. Mai 2007 war der EU-Kommissar für Wissenschaft und Forschung Dr. Janez Potočnik anlässlich der Konferenz »L2L – Sustainable neighbourhood – From Lisbon to Leipzig« in Leipzig zu Gast. Zusammen mit dem Sächsischen Ministerpräsidenten Professor Dr. Georg Milbradt besichtigte er das Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie (IZI).

Am Fraunhofer IZI wurde der hohe Besuch am Nachmittag von Institutsleiter Professor Dr. Frank Emmrich in Empfang genommen und durch das Institut geführt. Bei dieser Gelegenheit konnte auch der Institutsneubau in Augenschein genommen werden, der durch Fördermittel aus dem EU-Strukturfond unterstützt wird. Des Weiteren erläuterte Dr. Gerno Schmiedeknecht die GMP-Anlage und mit Dr. Jörg Baumann und Dr. Sabine Breun sprach der EU-Kommissar über deren Projekt, welches von der renommierten, europäischen Marie-Curie-Stiftung gefördert wird.



### Tag der offenen Tür auf der Alten Messe

Am 9. September war es wieder soweit und die Alte Messe öffnete sämtliche Tore und Pforten, um interessierte Besucher und Sonntagsausflügler willkommen zu heißen. Zum zweiten Mal präsentierte sich in diesem Rahmen auch das Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie (IZI) im Glasfoyer der BIO CITY. An dem Informationsstand beantworteten Wissenschaftler des Fraunhofer IZI die zahlreichen Fragen der Besucher rund um die Themen »Was macht das Fraunhofer-Institut?« sowie »Was sind Stammzellen und wie können sie für die Heilung von Krankheiten verwendet werden?«. Außerdem boten die Fraunhofer IZI-Mitarbeiter aus den GMP-Laboren Führungen durch die Reinstraumanlagen an und hatten daher an diesem Sonntag alle Hände



voll zu tun, denn der Ansturm auf die Führungen war riesig. Während sich die Erwachsenen die Arbeit des Fraunhofer IZI erklären ließen, wurde es auch für die Kleinen nicht langweilig. An einer Puppe konnten sie ihr Wissen über den menschlichen Körper testen und lebenswichtige Organe zuordnen. Für den gemütlichen Part sorgte unsere Kinderecke, in der Zeichentrickfilme gezeigt wurden, die auf unterhaltsame Weise die Funktionsweise und den Aufbau unseres Körpers veranschaulichten.



### Campus 2007

Am Samstag, dem 7. Juli 2007 fand zum wiederholten Mal die Veranstaltung campus 2007 mit dem »Markt der Wissenschaften« statt. Dabei stellten sich die verschiedenen wissenschaftlichen Institute der Stadt Leipzig auf dem Marktplatz mit zahlreichen Ständen vor. Auch das Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie war gemeinsam mit dem Translationszentrum für Regenerative Medizin (TRM), der BIO CITY und dem Biomedizinisch-Biotechnologischem Zentrum (BBZ) in einem gemeinschaftlich organisierten Zelt vertreten. Dieses stand ganz unter dem Motto »Die Macht der Zelle! – Was macht die Zelle?«. Interessierte Besucher konnten sich über ein am Fraunhofer IZI entwickeltes Mausmodell des Schlaganfalls informieren und einen Film über die Bedeutung von Stammzellen anschauen.



Auch das gemeinsame Projekt aller Aussteller des BIO CITY-Zeltes fand regen Zuspruch. So verewigten sich viele kleine und große Künstler auf T-Shirts und zeichneten darauf begeistert die Organe des menschlichen Körpers ein – ob realistisch oder kunstvoll, in jedem Fall sehr kreativ. Nebenbei erläuterten die anwesenden Wissenschaftler und Mitarbeiter der verschiedenen Institutionen den Aufbau des Körpers und unter einem Mikroskop konnte man Stammzellen beobachten, die z. B. zu Leberzellen differenzieren. Oft konnte das Zelt die andrängenden Besucher kaum fassen. So spannend waren die Biowissenschaften und die regenerative Medizin.





# Publikationen

## Originalpublikationen

- Athanasius F, Bompfünnewerer Consortium, Backofen R, Bernhart SH, Flamm C, Fried C, Fritsch G, Hackermüller J, Hertel J, Hofacker IL, Missal K, Mosig A, Prohaska SJ, Rose D, Stadler PF, Tanzer A, Washietl S, Will S. **RNAs everywhere: genome-wide annotation of structured RNAs.** *J Exp Zool B Mol Dev Evol.* 2007; 308: 1-25.
- Aupperle H, Garbade J, Schubert A, Barten M, Dhein S, Schoon HA, Mohr FW. **Effects of autologous stem cells on immunohistochemical patterns and gene expression of metalloproteinases and their tissue inhibitors in doxorubicin cardiomyopathy in a rabbit model.** *Vet Pathol.* 2007; 44(4): 494-503.
- Brulport M, Schormann W, Bauer A, Hermes M, Elsner C, Hammersen FJ, Beerheide W, Spitkovsky D, Hartig W, Nussler A, Horn LC, Edelmann J, Pelz-Ackermann O, Petersen J, Kamprad M, von Mach M, Lupp A, Zulewski H, Hengstler JG. **Fate of extrahepatic human stem and precursor cells after transplantation into mouse livers.** *Hepatology.* 2007; 46: 861-870.
- Brumme S, Arnold T, Sigmarsson H, Lehmann J, Scholz HC, Hardt WD, Hensel A, Truyen H, Roesler U. **Impact of Salmonella Typhimurium DT104 Virulence Factors invC and sseD affecting the onset, clinical course, colonization patterns and immune response of porcine salmonellosis.** *Vet. Microbiol.* in press.
- ENCODE Project Consortium. **Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project.** *Nature.* 2007; 447: 799-816.
- Fangmann J, Wegmann C, Hoppe A, Martin P, Sack U, Harms J, Faber S, Emmrich F. **Characterization of dendritic cell subsets in patients undergoing renal transplantation.** *Transplant Proc.* 2007; 39: 3101-3104.
- Förschler A, Boltze J, Waldmin D, Gille U, Zimmer C. **MRI of experimental focal cerebral ischemia in sheep.** *Rofo.* 2007 May; 179(5): 516-24.
- Gebauer CM, Lenk H, Friedrich W, Sack U, Schuster V. **Severe clinical course of Wis-kott-Aldrich-syndrome – clinical course, hematologic, immunologic and genetic findings.** *Kinder- und Jugendmedizin.* 2007; 7: 39-44.
- Gessner C, Hammerschmidt S, Kuhn H, Hoheisel G, Gillissen A, Sack U, Wirtz H. **Breath Condensate nitrite correlates with hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease.** *Respir Med.* 2007; 101: 2271-2278.
- 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 Neuroscience,* in press.
- 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.* 2007; in press.
- Hemdan NY, Emmrich F, Faber S, Lehmann J, Sack U. **Alterations of Th1/Th2 reactivity by heavy metals – Possible consequences include induction of autoimmune diseases.** *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2007; 1109: 129-137.
- Hemdan NY, Lehmann I, Wichmann G, Lehmann J, Emmrich F, Sack U. **Immunomodulation by mercuric chloride in vitro: application of different cell activation pathways.** *Clin. Exp. Immunol.* 2007; 148: 325-37.
- Hiemann R, Hilger N, Michel J, Nitschke J, Bohm A, Anderer U, Weigert M, Sack U. **Automatic analysis of immunofluorescence patterns of HEp-2 cells.** *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1109: 358-371.
- Kaltenhauser S, Pierer M, Arnold S, Kamprad M, Baerwald C, Hantzschel H, Wagner U. **Anti-bodies against cyclic citrullinated peptide are associated with the DRB1 shared epitope and predict joint erosion in rheumatoid arthritis.** *Rheumatology.* 2007; 46: 100-104.
- Kamprad M, Kindler S, Schuetze N, Emmrich F. **Flow cytometric immunophenotyping of umbilical cord and peripheral blood haematopoietic progenitor cells by different CD34 epitopes, CD133, P-glycoprotein expression and rhodamine-123 efflux.** *Transfusion Medicine and Hemotherapy.* 2007; 34: 195-203.
- Kapranov P, Cheng J, Dike S, Nix DA, Duttagupta R, Willingham AT, Stadler PF, Hertel J, Hackermüller J, Hofacker IL, Bell I, Cheung E, Drenkow J, Dumais E, Patel S, Helt G, Ganesh M, Ghosh S, Piccolboni A, Sementchenko V, Tammana H, Gingeras TR. **RNA maps reveal new RNA classes and a possible function for pervasive transcription.** *Science.* 2007; 316: 1484-8.
- Löffler D, Brocke-Heidrich K, Pfeifer G, Stocsits C, Hackermüller J, Kretzschmar AK, Burger R, Gramatzki M, Blumert C, Bauer K, Cvijic H, Ullmann AK, Stadler PF, Horn F. **Interleukin-6 dependent survival of multiple myeloma cells involves the Stat3-mediated induction of microRNA-21 through a highly conserved enhancer.** *Blood.* 2007; 110: 1330-3.
- Meier H, Bullinger J, Deten A, Marx G, Rabald S, Zimmer HG, Briest W. **Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in norepinephrine-induced remodeling of the mouse heart.** *Cell Physiol Biochem.* 2007; 20: 825-836.
- Meng GL\*, zur Nieden NI\*, Liu SY, Cormier JT, Kallos MS, Rancourt DE. **Properties of murine embryonic stem cells maintained on human foreskin fibroblasts without LIF.** *Mol Reprod Dev.* 2007; Sept 20 [Epub ahead of print].  
\*Authors contributed equally to this study.
- Rabald S, Hagendorff A, Pfeiffer D, Zimmer HG, Deten A. **Contrast enhanced echocardiographic follow-up of cardiac remodeling and function after myocardial infarction in rats.** *Ultrasound Med Biol.* 2007; 33: 1561-1571.
- Saalbach A, Klein C, Sleeman J, Sack U, Kauer F, Gebhardt C, Averbek M, Anderegg U, Simon JC. **Dermal fibroblasts induce maturation of dendritic cells.** *Journal of Immunology.* 2007; 178: 4966-4974.
- Sack U, Bocsi J, Tarnok A. **Importance of cytometry for clinical diagnostics and therapy.** *Transfus Med Hemotherapy.* 2007; 34: 153-154.
- Sack U, Conrad K, Csernok E, Frank I, Haass M, Krieger T, Seyfarth M, Schlosser U, Schmidt R, Witte T. **Standardization of autoimmune diagnostics in Germany: activities of the German group in the European Autoimmune Standardization Initiative.** *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1109: 31-36.
- Sack U, Gerling F, Tarnok A. **Age-related lymphocyte subset changes in the peripheral blood of healthy children – A meta-study.** *Transfus Med Hemotherapy.* 2007; 34: 176-181.
- Savkovic V, Gantzer H, Reiser U, Selig L, Gaiser S, Sack U, Kloppel G, Mossner J, Keim V, Horn F, Bodeker H. **Clusterin is protective in pancreatitis through anti-apoptotic and anti-inflammatory properties.** *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 356: 431-437.
- Schloendorn J, Sethe S, Stolzing A. **Cellular therapy using microglial cells.** *Rejuvenation Res.* 2007 Mar; 10(1): 87-99.
- Schwenk M, Sack U, Esser C, Klein R. **Diagnostic relevance of the determination of lymphocyte subpopulations in environmental medicine.** *Int J Hyg Environ Health.* 2007; 210: 177-198.

Sharma N, Kaur J, Xhu H, zur Nieden NI, Rancourt DE.  
**Characterization of secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) as an inhibitor of implantation serine proteinase.**  
Mol Reprod Dev. 2007 Dec 28 [Epub ahead of print].

Stolzing A, Hescheler J, Sethe S.  
**Fusion and regenerative therapies: is immortality really recessive?**  
Rejuvenation Res. 2007 Dec; 10(4): 571-86.

Stolzing A, Jones E, McGonagle D, Scutt A.  
**Age related changes in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells: consequences for cell therapies.**  
Mechanism of Ageing and Development. In press.

Tanneberger K, Kirchberger J, Bar J, Schellenberger W, Rothemund S, Kamprad M, Otto H, Schoneberg T, Edelmann A.  
**A novel form of 6-phosphofructokinase – Identification and functional relevance of a third type of subunit in pichia pastoris.**  
J Biol Chem. 2007; 282: 23687-23697.

Treese C, Lange F, Mittag A, Tarnok A, Loesche A, Emmrich F, Lehmann J, Sack U.  
**Characterization of fibroblasts responsible for cartilage destruction in arthritis.**  
Cytometry A. in press.

Washielt S, Pedersen JS, Korbel JO, Stocsits C, Gruber AR, Hackermüller J, Hertel J, Lindemeyer M, Reiche K, Tanzer A, Ucla C, Wyss C, Antonarakis SE, Denoeud F, Lagarde J, Drenkow J, Kapranov P, Gingeras TR, Guigó R, Snyder M, Gerstein MB, Reymond A, Hofacker IL, Stadler PF.  
**Structured RNAs in the ENCODE selected regions of the human genome.**  
Genome Res. 2007; 17: 852-64.

zur Nieden NI, Cormier JT, Rancourt DE, Kallos MS.  
**Murine embryonic stem cells maintain pluripotency after long-term culture in suspension bioreactors.**  
J Biotechnol. 2007; 129(3): 421-432.

zur Nieden NI, Price FD, Davis LA, Everitt R, Rancourt DE.  
**Gene array analysis on mixed ES cell populations: a biphasic role for beta-catenin in osteogenesis.**  
Mol Endocrinol. 2007; 21(3): 674-685.

## Buchbeiträge

Ackermann M, Kamprad M.  
**Qualitätskontrolle der Ac133-Depletion aus kryokonservierten mononukleären Zellen des Nabelschnurblutes.**  
Zelluläre Diagnostik. Grundlagen, Methoden und klinische Anwendungen der Durchflusszytometrie. Hrsg.: Sack U, Tarnok A, Rothe G. KARGER Verlag, Freiburg, 2007, 867-886.

Fricke S.  
**Acute Graft versus Host Disease (aGvHD) in a triple transgenic mouse model.**  
Abstract Book 2007, 6th Leipzig Research Festival for Life Sciences. Band 1.  
Hrsg.: Thiery J, Beck-Sickingler A, Arendt T, K. Plath Verlag, Leipzig, 2007, 165.

Lun A, Sack U.  
**Monitoring organtransplan- tierter Patienten.**  
Zelluläre Diagnostik. Hrsg.: Sack U, Tarnok A, Rothe G. Karger, Freiburg, 2007, 759-784.

Michel J, Hiemann R, Hilger N, Kaltschmidt K, Weigert M, Sack U, Anderer U.  
**HEp-2 cell preparation for automated analysis of auto- antibodies.**  
From Etiopathogenesis to the Prediction of Autoimmune Diseases: Relevance of Autoantibodies. Hrsg.: Conrad K, Chan EKL, Fritzler MJ, Sack U, Shoenfeld, Wiik AS. Pabst, Lengerich, Berlin, Riga, Rom, Wien, Zagreb, 2007, 632-633.

Sack U, Gerling F, Tarnok A.  
**Lymphozyten im peripheren Blut gesunder Kinder.**  
Zelluläre Diagnostik. Hrsg.: Sack U, Tarnok A, Rothe G. Karger, Freiburg, 2007, 351-360.

## Sonstige Publikationen

Drexler J.  
**Zelltherapie gegen Parkinson.**  
FhG Mediendienst, 1/2007, Thema 1, S. 2-3.

Hackermüller J.  
**Genetischer Müll als Ordnungshüter.**  
Pressekonferenz, 2007 June 19

Hackermüller J.  
**Fernsehinterview.**  
Leipzig Fernsehen, 2007 June 19

Hackermüller J.  
**Invited Seminar, Nicht protein- kodierende RNA – die dunkle Materie der modernen Genom- forschung.**  
Bioinformatics meets Life Science, 2007 March 6, Leipzig

Hackermüller J.  
**Invited Seminar: Universität Halle/Saale.**  
2007 September 20

Hackermüller J.  
**Radiointerview, RBB »Die Profis«.**  
2007 June 23

Hackermüller J.  
**Service Gesundheit.**  
Fernsehinterview, SWR3, 2007 August 20

Hackermüller J.  
**Genetischer Müll als Ordnungshüter.**  
Presseinformation FHG, 2007 June 14

Hackermüller J.  
**Invited Seminar Osborne Memo- rial Laboratories.**  
Yale University, New Haven, CT, USA, 2007 June 5

Hackermüller J.  
**Wissen Hoch 12 – Erkenntnisse und Themen die uns bewegen 2007/2008.**  
Interview in Frater H, Podbregar N, Lohmann D, Springer 2007.

Horn F.  
**Invited Seminar: Die intrazellu- läre Signaltransduktion im Zu- sammenspiel mit nicht-protein- kodierenden RNAs: eine neue Ebene der zellulären Regulation.**  
Bioinformatics meets Life Science, 2007 March 6, Leipzig

Kraft U.  
**Regenerieren statt reparieren.**  
Technology Review, 9/2007,  
S. 44-51.

Kretzschmar AK.  
**Invited Seminar: National Institute of Medical Research.**  
London, UK, 2007 October 29

Lehmann J.  
**Entwicklung des neuartigen automatischen Zellseparations-systems CellCelector zur Ver-leihung des Innovationspreises Thüringen an die Firma AVISO GmbH.**  
MDR-Fernsehbeitrag

Schmiedeknecht G.  
**Reinräume und Gerätetechnik bei der Zelltherapeutikherstellung.**  
Contamination Control Report, 1, 2007, S. 44-47.

Schmiedeknecht G.  
**Erteilung Herstellungserlaubnis für EpiDex.**  
Pressemitteilung bei Bionity.com, 2007 October 30

#### **Abstracts von Postern und Vorträgen**

Alfred R, Cormier JT, zur Nieden NI, Rancourt DE, Kallos MS.  
**Osteogenic differentiation of murine embryonic stem cells (mESCs) in suspension bioreactors.**  
57th Canadian Chemical Engineering Conference, 2007 October 28-31, Edmonton, Canada

Alfred R, Krawetz R, Cormier JT, zur Nieden NI, Rancourt DE, Kallos MS.  
**Suspension culture production of murine embryonic stem cell (ESC) derived osteoblasts: Effect of agitation and inoculation density.**  
Canadian Stem Cell Network, 6th Annual General Meeting, 2007 November 7-9, Toronto, Canada

Aupperle H, Garbade J, Schubert A, Dhein S, Mohr FW, Schoon HA.  
**Injection of autologous mesenchymal bone-marrow derived stem cells in rabbits with chronic doxorubicin cardiomyopathy results in functional and histomorphological alterations of the cardiac extracellular matrix.**  
3rd World Congress on Regenerative Medicine, 2007 October 18-20, Leipzig; Reg Med 2, 525.

Aupperle H, März I, Thielebein J, Kiefer B, Kappe A, Schubert A, Schoon HA.  
**The role of MMPs and TIMPs in chronic valve disease (syn. endocardiosis) in dogs.**  
25th Annual Meeting of ESVP, 2007 August 29-September 1, München; Tagungsband S. 52.

Barthel H, Boltze J, Förschler A, Großmann U, Schildan A, Boltze CM, Gille U, Patt M, Seese A, Becker G, Emmrich F, Sabri O.  
**Brain perfusion and glucose consumption PET to monitor stem cell effects on stroke outcome in a new large animal model – A feasibility study.**  
Annual meeting of the European Association of nuclear medicine, 2007 October 13-17, Copenhagen, Denmark

Barthel H, Boltze J, Großmann U, Schildan A, Förschler A, Gille U, Patt M, Seese A, Emmrich F, Sabri O.  
**A feasibility study on quantitative [15O] H2O and [18F] FDG brain PET in a new large-animal stroke model in sheep.**  
Brain'07 and BrainPET'07, 2007 May 20-24, Osaka, Japan

Bold A, Wurth R, Keller T, Trahorsch U, Voigt P, Schubert S, Sack U.  
**Evaluation and validation of a manual low-cost assay for the monitoring of CD4 counts in HIV-infected individuals in non-OECD countries.**  
12th Leipziger Workshop »Cytomics and translational medicine«, 2007 April 19-21, Leipzig; Cytometry A, 71 (2007) 525.

Boltze J, Förschler A, Barthel H, Lang AB, Boltze CM, Sabri O, Emmrich F, Gille U.  
**Permanent MCAO in sheep – a novel model of focal cerebral ischemia.**  
Brain'07 and BrainPET'07, 2007 May 20-24, Osaka, Japan

Boltze J, Förschler A, Boltze CM, Nitzsche B, Barthel H, Emmrich F, Gille U.  
**Multimodal evaluation of autologous bone marrow cell therapy of stroke in a large animal trial.**  
3rd World Congress on Regenerative Medicine, 2007 October 18-20, Leipzig

Boltze J, Förschler A, Schmidt UR, Wagner DC, Schwarz J, Boltze CM, Bulawina L, Lang AB, Barthel H, Sabri O, Emmrich F, Gille U.  
**Cell Therapy of stroke in small and large animals.**  
Brain'07 and BrainPET'07, 2007 May 20-24, Osaka, Japan

Boltze J, Nitzsche B, Förschler A, Boltze CM, Reischauer A, Hoffmann A, Geiger K, Barthel H, Härtig W, Gille U.  
**Multimodal evaluation of autologous bone marrow cell therapy of stroke in a large animal trial.**  
NeuroScience Conference, 2007 November 3-7, San Diego, USA

Boltze J.  
**Development of Novel Stroke Therapies – translational research from bench to bedside.**  
BioJapan, 2007 September 19-21, Yokohama, Japan

Boltze J.  
**Autologous cell therapy of stroke in a novel large animal model of focal cerebral ischemia.**  
The STEPS meeting, 2007 Oktober 27-28, Arlington, USA

Borte St, Liebert UG, Borte M, Sack U.  
**MMR-vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept.**  
Z. Rheumatol. 66, 2007, 627.

Cormier JT, Kallos MS, Rancourt DE, zur Nieden NI.  
**Three-dimensional culture of ESCs enhances their osteogenic and chondrogenic differentiation potential.**  
Keynote seminar: Tissue Engineering and Developmental Biology, 2007 April 12-17, Snowbird, Utah, USA

Cormier JT, zur Nieden NI, Krawetz RJ, Kallos MS, Rancourt DE, Matyas JA.  
**Assessing the efficacy of stem cells for tissue repair in a skeletal defect model.**  
Canadian Arthritis Network 2007, Annual Scientific Conference, 2007 October 11-13, Halifax, Canada

Cormier JT, zur Nieden NI, Krawetz RJ, Matyas JR, Rancourt DE.  
**Osteogenic differentiation of embryonic stem cells reduces the risk of teratoma formation in vivo.**  
Canadian Stem Cell Network, 6th Annual General Meeting, 2007 November 7-9, Toronto, Canada

Dao L, Stolzing A.  
**Fusion mediated regeneration of cells using adult stem cells.**  
3rd World Congress on Regenerative Medicine, 2007 October 18-20, Leipzig

Dao L, Stolzing A.  
**Stem cell fusion and aging.**  
SENS III, 2007 August 6-10, Cambridge, UK

Dunker K, Baumann JG, KewalRamani VN, Emmrich F, Breun SKJ.  
**C-type lectins and the regulation of the immune system.**  
3rd World Congress on Regenerative Medicine, 2007 October 18-20, Leipzig

Dunker K, Baumann JG, KewalRamani VN, Emmrich F, Breun SKJ.  
**DC-SIGN and the regulation of HIV transmission to T cells.**  
6th Leipzig Research Festival for Life Sciences, 2007 December 13-14, Leipzig

- Emmrich F, Boltze J, Lesny P, Gerdes W, Zilch C, Faber S, Hajek M, Sykova E.  
**Nano4Brain and Nerves: The Use of Nanotechnology in Neuronal Repair for both improved Quality of Life and Long-Term Outcomes through Stimulation of Endogenous Regeneration.**  
L2L Lissabon to Leipzig, 2007 May 7-8
- Faber S, Boltze J, Barthel H, Linke A, Hengstler JG.  
**Review of the First Fraunhofer Life Science Symposium on Cell Therapy and Immunology – October 22-24, 2006, Leipzig, Germany.**  
EXCLI Journal. 2006; 5: 217-225 – ISSN 1611-2156.
- Fasold M, Brücker J, Stadler PF, Binder H, Hackermüller J.  
**A new program package for model-based microarray analysis.**  
3rd World Congress on Regenerative Medicine, ncRNA workshop, 2007 October 18-20, Leipzig
- Fricke S, Ackermann M, Blaschke R, Lehnert S, Uharek L, Ruschpler P, Braun JM, Emmrich, F.  
**Establishing a transplantation model for the induction of xenogenic GvHD in mice: An animal model for studying potential therapeutic strategies to prevent Graft-versus-Host Disease (GvHD).**  
BMBF-Wettbewerb BioFuture, 6. Präsentation, 2007 January 29-30, Berlin
- Fricke S, Hilger N, Ackermann M, Uharek L, Hildebrandt G, Jahns J, Braun JM, Emmrich, F.  
**Acute Graft versus Host Disease (aGvHD) in a MHC-II humanised triple transgenic mouse model: advantages for testing new therapeutic strategies?**  
DGHO, 2007 October 4-9, Basel, Switzerland
- Fricke S, Hilger N, Ruschpler P, Ackermann M, Uharek L, Hildebrandt G, Jahns J, Braun JM, Emmrich F.  
**A humanised triple transgenic mouse model: Induction of acute GvHD and the effects of X-Rays and chemotherapy on haematopoiesis.**  
3rd World Congress on Regenerative Medicine, 2007 October 18-20, Leipzig
- Fricke S, Hilger N, Ruschpler P, Ackermann M, Uharek L, Hildebrandt G, Jahns J, Braun JM, Emmrich, F.  
**Induction of xenogenic acute Graft versus Host Disease (aGvHD) in mice.**  
Annual Meeting German Society of Immunology, 2007 September 4-7, Heidelberg
- Fricke S, Hilger N, Ruschpler P, Ackermann M, Uharek L, Hildebrandt G, Jahns J, Braun JM, Emmrich, F.  
**Induction of xenogenic acute Graft versus Host Disease (aGvHD) in mice.**  
Workshop Transplantation, Immunology German Society of Immunology, 2007 April 20-21, Leipzig
- Geßner C, Rechner B, Koker J, Kuhn H, Hammerschmidt S, Gillissen A, Hoheisel G, Sack U, Wirtz H.  
**Erhöhte Konzentrationen von VEGF, bFGF und Angiogenin im Atemkondensat bei Patienten mit einem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC).**  
Pneumologie 61 (2007) P108.
- Hackermüller J, Löffler D, Brocke-Heidrich K, Pfeifer G, Fried C, Kretzschmar AK, Ullmann K, Burger R, Gramatzki M, Blumert C, Bauer K, Cvijic H, Stadler PF, Horn F.  
**Identification of Stat3 controlled miRNAs involved in oncogenesis.**  
RNA 2007, 12th annual meeting of the RNASociety, 2007 May 29-June 3, Madison, WI, USA; Book of abstracts: 176.
- Hanisch I, Stolzing A.  
**Fusion and cellular reprogramming.**  
Sächsischer Biotechnologietag, 2007 November 28, Dresden
- Hemdan N, Lehmann J, Emmrich F, Faber S, Sack U.  
**Induction and/or exacerbation of autoimmune disorders by heavy metals may be mediated by changing cytokine levels.**  
6th Leipzig Research Festival for Life Sciences, 2007 December 13-14, Leipzig
- Hemdan N, Lehmann J, Emmrich F, Sack U.  
**Possible induction or exacerbation of autoimmune diseases by heavy metals through changing cytokine profiles.**  
37th Annual meeting of the German Society of Immunology (DGfI), 2007 September 5-8, Heidelberg
- Hiemann R, Hilger N, Weigert M, Sack U, Michel J, Anderer U.  
**Image based description of immunofluorescence on HEp-2 cells.**  
Cytometry A, 71 (2007), 60.
- Hoffmann S, Stadler PF, Hackermüller J.  
**Relaxed alignments: a fast mapping method for next-generation sequencing data.**  
3rd World Congress on Regenerative Medicine, ncRNA workshop, 2007 October 18-20, Leipzig
- Huber C, Gassmann M, Deten A.  
**Right ventricular and pulmonary response to acute hypoxia in erythropoietin-overexpressing mice.**  
3rd Symposium of the Zurich Center for Intergrative Human Physiology ZIHP, 2007 August 31, Zürich, Switzerland
- Huber C, Hu J, Soliz J, Mihov D, Gorr T, Gassmann M, Deten A.  
**Right ventricular and pulmonary response to acute hypoxia in erythropoietin-overexpressing mice.**  
Hypoxia, from Integrative Biology to Human Disease, 2007 November 25-30, Monte Verità, Switzerland
- Kim M, zur Nieden NI, Loken SD, Urbanski SJ, Lee PWK, Rancourt DE, Johnstone RN.  
**Safety of attenuated reovirus on the developmental potential of embryonic stem cells.**  
Mayo Clinic Oncolytic Virus Conference, 2007 March 14-17, Scottsdale, AZ, USA
- Knauer J, Siegemund S, Müller U, Al-Robaity S, Lehmann J, Kastelein RA, Alber G, Straubinger RK.  
**Borrelia burgdorferi potently activates bone marrow-derived conventional dendritic cells for production of IL-23 required for IL-17 release by T-cells.**  
Proceedings of the 3rd World Congress on Regenerative Medicine, 2007 October 18-20, Leipzig
- Kretzschmar AK, Michel M, Stadler PF, Horn PF, Kerstin U, Schulz C, Hackermüller J.  
**RNA-RNA interactions in living cells: Development of efficient high throughput methods to unhide the multiple targets of miRNAs.**  
RNA 2007, 12th annual meeting of the RNASociety, 2007 May 29-June 3, Madison, WI, USA; Book of abstracts: 321.
- Kretzschmar AK, Michel M, Ullmann K, Schulz C, Stadler PF, Horn F, Hackermüller J.  
**Development of methods to unhide the multiple targets of miRNAs.**  
Keystone Symposium »MicroRNA and Cancer«, 2007 June 8-12, Keystone, CO, USA
- Kuhn H, Hammerschmidt S, Sack U, Geßner C, Gillissen A, Wirtz H.  
**Mechanische Dehnung mit hoher Amplitude modifiziert die Freisetzung von Zytokinen und Prostanoiden aus alveolären Typ II Zellen.**  
Pneumologie 61 (2007).
- Kuske B, Trettner S, zur Nieden NI.  
**Enrichment of mesenchymal progenitors from embryonic stem cells.**  
3rd World Congress on Regenerative Medicine, 2007 October 18-20, Leipzig
- Lange F, Bajtner E, Rintisch C, Nandakumar KS, Sack U, Holmdahl R.  
**Action of methotrexate in various models of RA and MS is dependent on T-cell activation.**  
J. Immunol. 176 (2007), S. 147.
- Nitzsche B, Förschler A, Boltze CM, Reischauer A, Hoffmann A, Geiger K, Barthel H, Härtig W, Gille U, Boltze J.  
**Stroke in sheep – multimodal evaluation of a novel large animal model of focal cerebral ischemia.**  
NeuroScience Conference, 2007 November 3-7, San Diego, USA
- Prenzel F, Gebauer C, Hügle B, Schille R, Sack U, Hirsch W, Schuster V.  
**14 Jahre altes Mädchen mit isolierter autoimmuner Lungenerkrankung: atypischer Lupus erythematodes?**  
11. Interdisziplinäres Kinderimmunologisches Arbeitstreffen, 2007 October 26, Höfgen-Kaditzsch

Rabald S, Marx G, Mix B, Stephani C, Kamprad M, Cross M, Boltze J, Zimmer HG, Deten A. **MN-CBCs or USSCS do not improve survival or heart function but modulate remodeling after myocardial infarction in rats.**

12. Leipziger Workshop Cytomics and Translational Medicine Incorporating: 5th International Workshop, Slide-Based Cytometry, 2007 April 19-21, BIO CITY Leipzig; Cytometry A. 71A (7): 529-529 JUL 2007.

Rabald S, Marx G, Mix B, Stephani C, Kamprad M, Cross M, Bolze J, Zimmer H-G, Deten A. **Mononuclear cord blood cells (MN-CBCs) and unrestricted somatic stem cells (USSCs) do not improve heart function but extracellular re-modeling after myocardial infarction in rats.** 5th International Congress of Cardiology on the Internet, 2007 September 1 - November 30

Rabald S, Marx G, Mix B, Stephani C, Kamprad M, Cross M, Bolze J, Zimmer HG, Deten A. **Mononuclear cord blood cells (MN-CBCs) and unrestricted somatic stem cells (USSCs) do not improve heart function but extracellular re-modeling after myocardial infarction in rats.** 86. Jahrestagung der Deutschen Physiologischen Gesellschaft, 2007 March 25 - 28, Hannover; Acta Physiologica; 189 (Suppl 653); 009-3.

Reich DM, Hau S, Kamprad M, Boltze J. **Neuronal hypoxia: protective effects of mononuclear cord blood cells after direct and indirect application.** 2nd Congress of the German Society for Stem Cell Research, 2007 October 4-6, Würzburg

Reich DM, Hau S, Kamprad M, Scholz M, Emmrich F, Boltze J. **Preventing hypoxic brain damage: effects of direct and indirect stem cell administration in a new culture model of the penumbra.** Brain'07 and BrainPET'07, 2007 May 20-24, Osaka, Japan

Reich DM, Hau S, Naumann W, Emmrich F, Kamprad M, Boltze J. **Mononuclear vs. AC133+ cord blood cells for experimental stroke therapy – evaluation of neuroprotective properties in vitro and in vivo.** Neuroscience Conference, 2007 November 3-7, San Diego, USA

Reich DM, Hau S, Naumann W, Emmrich F, Kamprad M, Boltze J. **Neuronal hypoxia: protective effects of mononuclear cell fractions after direct and indirect application.** 3rd World Congress on Regenerative Medicine, 2007 October 18-20, Leipzig

Reich DM, Hau S, Naumann W, Emmrich F, Kamprad M, Boltze J. **Neuronal hypoxia: protective effects of mononuclear cell fractions after direct and indirect application.** 6th Leipzig Research Festival for Life Sciences, 2007 December 13-14, Leipzig

Reichert D, Richter F, Sack U, Kuhn H, Geßner C, Hammerschmidt S, Wirtz H. **Einfluss der n-CPAP Therapie auf die bronchiale Entzündung bei Patienten mit einem schweren Schlafapnoesyndrom.** Pneumologie 61, 2007.

Reischauer A, Nitzsche B, Boltze J, Gille U, Förtschler A, Barthel H, Schoon HA. **Stroke – the development of a large animal model with sheep for a better scientific and therapeutic understanding.** Annual meeting of the European Society of Veterinary Pathology, 2007 August 29-September 1, München

Rose D, Hertel J, Reiche K, Stadler PF, Hackermüller J. **Duplicated RNA Genes In Teleost Fish Genomes.** 3rd World Congress on Regenerative Medicine, nCrNA workshop, 2007 October 18-20, Leipzig

Rose D, Hertel J, Reiche K, Stadler PF, Hackermüller J. **ncDNAAlign – a flexible and efficient package for the generation of non-protein coding multiple alignments from genomic sequences.** 3rd World Congress on Regenerative Medicine, nCrNA workshop, 2007 October 18-20, Leipzig

Rose D, Hertel J, Reiche K, Stadler PF, Hackermüller J. **ncDNAAlign – a flexible and efficient package for the generation of non-protein coding multiple alignments from genomic sequences.** ISMB/ECCB, 2007 July 21-25, Vienna, Austria

Saalbach A, Klein C, Sleeman J, Sack U, Kauer F, Gebhardt C, Averbek M, Anderegg U, Simon JC. **Dermal fibroblasts induce maturation of dendritic cells.** Exp. Dermatol. 16 (2007), 211.

Sack U, Borte S, Hoppe A, Wegmann C, Luderer D, Oettel C, Bauer K, Emmrich F, Hauss J, Fangmann J. **Cytometric Monitoring of transplanted patients.** 17th Annual Meeting of the German Society of Cytometry, 2007 October 10-13, Regensburg; Cytometry. 71 A (2007) 759.

Sack U, Lange F, Mittag A, Tarnok A, Hilger N, Lösche A, Emmrich F, Treese C. **Phenotypic characteristics of arthritic fibroblasts.** 33. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, 2007 September 19-22, Hamburg; Z. Rheumatol. 66 Suppl. 1 (2007), 43.

Sack U. **Analysis of immune functions following solid organ transplantation.** 12th Leipziger Workshop »Cytomics and translational medicine«, 2007 April 19-21, Leipzig; Cytometry A. 71 (2007) 514.

Sack U. **Analysis of immune functions following solid organ transplantation.** 5. Workshop »Transplantationsimmunologie« des Arbeitskreises Transplantationsimmunologie der Deutschen Gesellschaft für Immunologie, 2007 April 20-21, Leipzig

Sack U. **Bead based cytometry: selected applications.** 17th Annual Meeting of the German Society of Cytometry, 2007 October 10-13, Regensburg; Cytometry. 71 A (2007) 749.

Sack U. **Immundefekte und Immundefizienz – Wie häufig? Wie messbar? Wie therapierbar? Aktuelle pneumologische Infektiologie in Praxis und Klinik.** 2007 January 20, Leipzig

Sack U. **Immunologisches Transplantatmonitoring.** 11. Interdisziplinäres Kinderimmunologisches Arbeitstreffen, 2007 October 26, Höfgen-Kaditzsch

Sack U. **Immunomodulatory effects of anesthesia and surgical trauma.** Autumn Meeting of the European College of Veterinary Anaesthesia (ECVA) and of the Association of Veterinary Anaesthetists (AVA), 2007 September 19-21, Leipzig

Sack U. **In vitro-Diagnostik bei Arzneimittelreaktionen.** Weiterbildungsreihe der Klinik für Dermatologie, Universität Leipzig, 2007 January 31, Leipzig

Sack U. **Labordiagnostik allergischer Arzneimittelreaktionen.** 5. Interdisziplinäres Leipziger Allergiesgespräch, 2007 May 2, Leipzig

Sack U. **Molekulare Analytik und Diagnostik.** Fraunhofer IZI Science Day, 2007 September 10, Leipzig

Scherf N, Braumann UD, Kuska JP, Kamprad M, Sack U, Lange F. **Automatic analysis of cartilage regeneration in a model of human/murine SCID arthritis.** 3rd World Congress on Regenerative Medicine, 2007 October 18-20, Leipzig; Regen. Med. 2 (2007), 678.

Schimmelpfennig C, Shurawel N, Emmrich F. **Cellular therapy with Cytokine induced killer cells (CIK cells) in patients with solid tumors.** 3rd World Congress on Regenerative Medicine, 2007 October 18-20, Leipzig

Schmidt UR, Wagner DC, Förtschler A, Kranz A, Bulawina L, Kamprad M, Egger D, Emmrich F, Boltze J. **Human Umbilical Cord Blood Cell treatment of stroke: MRI-controlled evaluation of the therapeutic time window.** Neuroscience Conference, 2007 November 3-7, San Diego, USA

- Schmidt UR, Wagner DC, Förtschler A, Kranz A, Bulawina L, Kamprad M, Egger D, Emmrich F, Boltze, J. **Intravenous administration of Human Umbilical Cord Blood Cells after stroke in rats: investigation of the therapeutic time window regarding functional recovery.** 6th Leipzig Research Festival for Life Sciences, 2007 December 13-14, Leipzig
- Schmidt UR, Wagner DC, Förtschler A, Kranz A, Bulawina L, Kamprad M, Egger D, Emmrich F, Boltze, J. **Intravenous administration of Human Umbilical Cord Blood Cells after stroke in rats: investigation of the therapeutic time window regarding functional recovery.** 3rd World Congress on Regenerative Medicine, 2007 October 18-20, Leipzig
- Schulz C, Ullmann K, Feik S, Schreiber S, Schutt K, Stadler PF, Horn F, Hackermüller J, Kretzschmar AK. **Non-protein coding RNA (ncRNAs) knockdowns using short interfering RNAs (siRNAs): A proof of principle.** 6th Leipzig Research Festival for Life Sciences, 2007 December 13-14, Leipzig
- Schulz C, Ullmann K, Feik S, Schreiber S, Schutt K, Stadler PF, Horn F, Hackermüller J, Kretzschmar AK. **Non-protein coding RNA (ncRNAs) knockdowns using short interfering RNAs (siRNAs): A proof of principle.** 3rd World Congress on Regenerative Medicine, ncRNA workshop, 2007 October 18-20, Leipzig
- Schulz S, Schlegel R, Schulz C, Ullmann K, Stadler PF, Horn F, Hackermüller J, Kretzschmar AK. **Search for novel non-coding RNAs in prostate carcinoma cells.** 3rd World Congress on Regenerative Medicine, ncRNA workshop, 2007 October 18-20, Leipzig
- Schulz S, Schlegel R, Schulz C, Ullmann K, Stadler PF, Horn F, Hackermüller J, Kretzschmar AK. **Search for novel non-coding RNAs in prostate carcinoma cells.** 6th Leipzig Research Festival for Life Sciences, 2007 December 13-14, Leipzig
- Schuster V, Hügler B, Schille R, Sack U, Schwarz K, Schulz A. **6 Wochen alter männlicher Säugling mit MRSA-Staphylo-dermie: Wieviel Diagnostik ist erforderlich?** 11. Interdisziplinäres Kinderimmunologisches Arbeitstreffen, 2007 October 26, Höfgen-Kaditzsch
- Schutt K, Michel M, Ullmann K, Schulz C, Stadler PF, Mörl M, Horn F, Hackermüller J, Kretzschmar AK. **In vivo analysis of RNA-RNA interactions: Development of efficient high throughput methods to unravel the multiple targets of miRNAs.** 3rd World Congress on Regenerative Medicine, ncRNA workshop, 2007 October 18-20, Leipzig
- Schutt K, Michel M, Ullmann K, Schulz C, Stadler PF, Mörl M, Horn F, Hackermüller J, Kretzschmar AK. **In vivo analysis of RNA-RNA interactions: Development of efficient high throughput methods to unravel the multiple targets of miRNAs.** 6th Leipzig Research Festival for Life Sciences, 2007 December 13-14, Leipzig
- Scutt N, Stolzing A, Scutt A. **The effect of in vivo ageing on rat tendon cells.** 3rd World Congress on Regenerative Medicine, 2007 October 18-20, Leipzig
- Stevens-Smith J, Stolzing A, Scutt A. **The effect of oxidative stress on bone formation in vivo.** 3rd World Congress on Regenerative Medicine, 2007 October 18-20, Leipzig
- Stolzing A, Grune T. **Degradation of oxidized proteins in aged microglial cells.** Tissue aging, 2007 September 28-30, Halle
- Stolzing A, Sellars D, Scutt A. **Mesenchymal stem cells and bone fracture risk in diabetes mellitus.** 3rd World Congress on Regenerative Medicine, 2007 October 18-20, Leipzig
- Taube S, Stutfeld E, zur Nieden NI. **Steering embryonic stem cell fate towards osteoblasts with downstream non-canonical wnt targets in vitro.** 3rd World Congress on Regenerative Medicine, 2007 October 18-20, Leipzig
- Taube S, zur Nieden NI. **Steering embryonic stem cell fate towards osteoblasts with downstream non-canonical wnt targets in vitro.** 2nd GSSCR, 2007 October 4-6, Würzburg
- Thomas J, Mögling R, Breun SKJ, Baumann JG. **Tailor-made retroviral vector systems for applications in cell biology, virology, and immunology.** 6th Leipzig Research Festival for Life Sciences, 2007 December 13-14, Leipzig
- Treppe S, Breun SKJ, Baumann JG. **Retroviral vector design for stable cell transduction.** 3rd World Congress on Regenerative Medicine, 2007 October 18-20, Leipzig
- Trettner S, Fleischmann G, Horn PA, Sasaki E, zur Nieden NI. **Osteogenesis in marmoset embryonic stem cells.** 3rd World Congress on Regenerative Medicine, 2007 October 18-20, Leipzig
- Trettner S, Kuske B, Rancourt DE, zur Nieden NI. **In vitro osteogenesis of embryonic stem cells – an interspecies comparison.** 2nd Abcam Stem Cell Symposium, 2007 December 13-16, Punta Cana, Dominican Republic
- Trettner S, Sasaki E, zur Nieden NI. **3-D bioprocess development for osteogenic differentiation of marmoset embryonic stem cells.** Saxon Biotechnology Symposium, 2007 November 28, Dresden
- Trettner S, Taube S, Sasaki E, zur Nieden NI. **Feeder-free culture and in vitro osteogenesis of marmoset ESCs.** Canadian Stem Cell Network, 6th Annual General Meeting, 2007 November 7-9, Toronto, Canada
- Trettner S, Sasaki E, zur Nieden NI. **Development of an automated 3-D bioprocess for osteogenic differentiation of primate embryonic stem cells.** 6th Leipzig Research Festival for Life Sciences, 2007 December 13-14, Leipzig
- Ullmann K, Kretzschmar AK, Hackermüller J, Schreiber S, Schulz C, Stadler PF, Horn F. **Identification, validation and characterization of novel prostate cancer specific microRNAs.** 3rd World Congress on Regenerative Medicine, ncRNA workshop, 2007 October 18-20, Leipzig
- Ullmann K, Kretzschmar AK, Hackermüller J, Schreiber S, Schulz C, Stadler PF, Horn F. **Identification, validation and characterization of novel prostate cancer specific microRNAs.** 6th Leipzig Research Festival for Life Sciences, 2007 December 13-14, Leipzig
- Wagner DC, Schmidt UR, Förtschler A, Kamprad M, Schwarz S, Egger D, Emmrich F, Boltze, J. **In vivo infarct volumetric analysis upon experimental stroke in rat using a 1.5T clinic MR scanner – an investigation of lesion development comparing local versus systemic stem cell administration.** 3rd World Congress on Regenerative Medicine, 2007 October 18-20, Leipzig
- Wagner DC, Schmidt UR, Förtschler A, Kamprad M, Schwarz S, Emmrich F, Boltze J. **Intravenous versus intrastriatal transplantation of human fetal midbrain neural stem cells upon experimental stroke – a comparison of lesion development and sensomotoric benefits.** Neuroscience Conference, 2007 November 3-7, San Diego, USA
- Wegehaupt A, Breun SKJ, KewalRamani VN, Baumann JG. **Library screens for the identification of therapeutic targets.** 3rd World Congress on Regenerative Medicine, 2007 October 18-20, Leipzig
- Wilcke A, Weißfuß J, Kirsten H, Ahnert P. **Genetic basics of dyslexia.** IBIDA, 21st Annual Conference, 2007 October 11-12, Oakbrook Terrace, USA

Wilcke A.  
**Genetische Grundlagen der Legasthenie.**  
Second All-European Dyslexia Conference, 2007 November 15-17, Luxemburg, Luxemburg

zur Nieden NI, Davis LA, Price FD, Geransar RM, Stuttfeld E, Taube S, Kuske B, Rancourt DE.  
**Cell Fate Decisions of Embryonic Stem Cells Are Controlled by Soluble Factors and Physical Cues.**  
Seminar series, Donau-University Krems, 2007 October 13, Krems, Austria

zur Nieden NI, Davis LA, Price FD, Geransar RM, Stuttfeld E, Taube S, Kuske B, Rancourt DE.  
**Underlying molecular regulations of fate decisions in embryonic stem cells: beta-catenin and co-activators.**  
3rd International Workshop on Concepts and Mathematical Models of Stem Cell Organization, 2007 September 24-26, Machern

zur Nieden NI, Davis LA, Rancourt DE.  
**Novel endpoints to assess developmental osteotoxicity in the embryonic stem cell model.**  
48th International Meeting of the German Society of Pharmacology and Toxicology (DGPT), 2007 March 5-7, Mainz

zur Nieden NI.  
**Manipulating Wnt signals to steer osteogenic fate in embryonic stem cells.**  
Mini Symposium »Stem Cells for Skeletal Regeneration«, 2007 May 20, Calgary, Canada

zur Nieden NI.  
**Markers of differentiation as endpoints for assessment.**  
HESI Workshop on Alternative Assays for Developmental Toxicity, 2007 February 27-28, Cary, NC, USA

zur Nieden NI.  
**Non-canonical wnt signaling modulates proliferation and expression of early osteoblast markers during osteogenic commitment. A40, 2007 February.**  
BMBF BioFUTURE, 2007 January 28-29, Berlin

zur Nieden NI.  
**Primate embryonic stem cells.**  
2nd Fraunhofer Life Science Symposium, 2007 October 17, Leipzig

## Preise

Boltze J.  
**Forschungspreis: Zelltherapie des Schlaganfalls.**  
THERACUR Stiftung

Fricke S.  
**Posterpreis: GvHD Modell in triple transgenen Mäusen.**  
Deutsche Gesellschaft für Immunologie

zur Nieden NI.  
**Alumni Award: Bester ehemaliger Trainee des Netzwerkes (Auszeichnung für Leistungen in der Optimierung von Stammzell-differenzierungsprozessen).**  
Canadian Stem Cell Network

zur Nieden NI.  
**IQ Innovationspreis Mitteldeutschland, Top 10 Finalist: Erweiterung eines in vitro Embryotoxizitätstests**

zur Nieden NI.  
**Nominierter und ausgewählter Teilnehmer des Nobellaureaten Treffens: Herausragende Leistungen für die entsprechende Karrierestufe, Auszeichnung für allgemeine Leistung in der Wissenschaft.**  
Fraunhofer-Gesellschaft

## Dissertationen

Feik, Sandra.  
**Entwicklung einer Methode zur Untersuchung von RNA-Protein-Interaktionen in Zellkultur.**  
Diplomarbeit, Universität Leipzig

Fricke, Stephan.  
**Molekularbiologische Diagnostik invasiver Aspergillosen mittels LightCycler-PCR-Technik.**  
Promotion, Universität Leipzig

Michel, Marcus.  
**Etablierung einer Methode zum Nachweis von RNA-RNA-Interaktionen und micro-RNA-Zielgenen.**  
Diplomarbeit, Universität Leipzig

Wilcke, Arndt.  
**Genetische Grundlagen der Legasthenie.**  
Diplomarbeit, Universität Leipzig

Wolf, Doris.  
**Charakterisierung und Phänotypisierung der murinen Stammzelllinie MuSC-E8.**  
Diplomarbeit, Universität Leipzig



# 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 gemein-

nützig 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 58 Instituten mit etwa 80 Forschungseinrichtungen an über 40 Standorten in Deutschland. Nahezu 13 000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, überwiegend mit natur- oder ingenieurwissenschaftlicher Ausbildung, bearbeiten das jährliche Forschungsvolumen von über 1,2 Mrd €. Davon entfallen mehr als 900 Mio € 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 dem 2007 hinzugekommenen 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 Forschungsverbänden 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.

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 Dienst-

leistungen 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](http://www.ibtm.fraunhofer.de)  
[info@ibmt.fraunhofer.de](mailto: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](http://www.igb.fraunhofer.de)  
[info@igb.fraunhofer.de](mailto: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](http://www.ime.fraunhofer.de)  
[info@ime.fraunhofer.de](mailto: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](http://www.item.fraunhofer.de)  
[sekretariat@item.fraunhofer.de](mailto:sekretariat@item.fraunhofer.de)

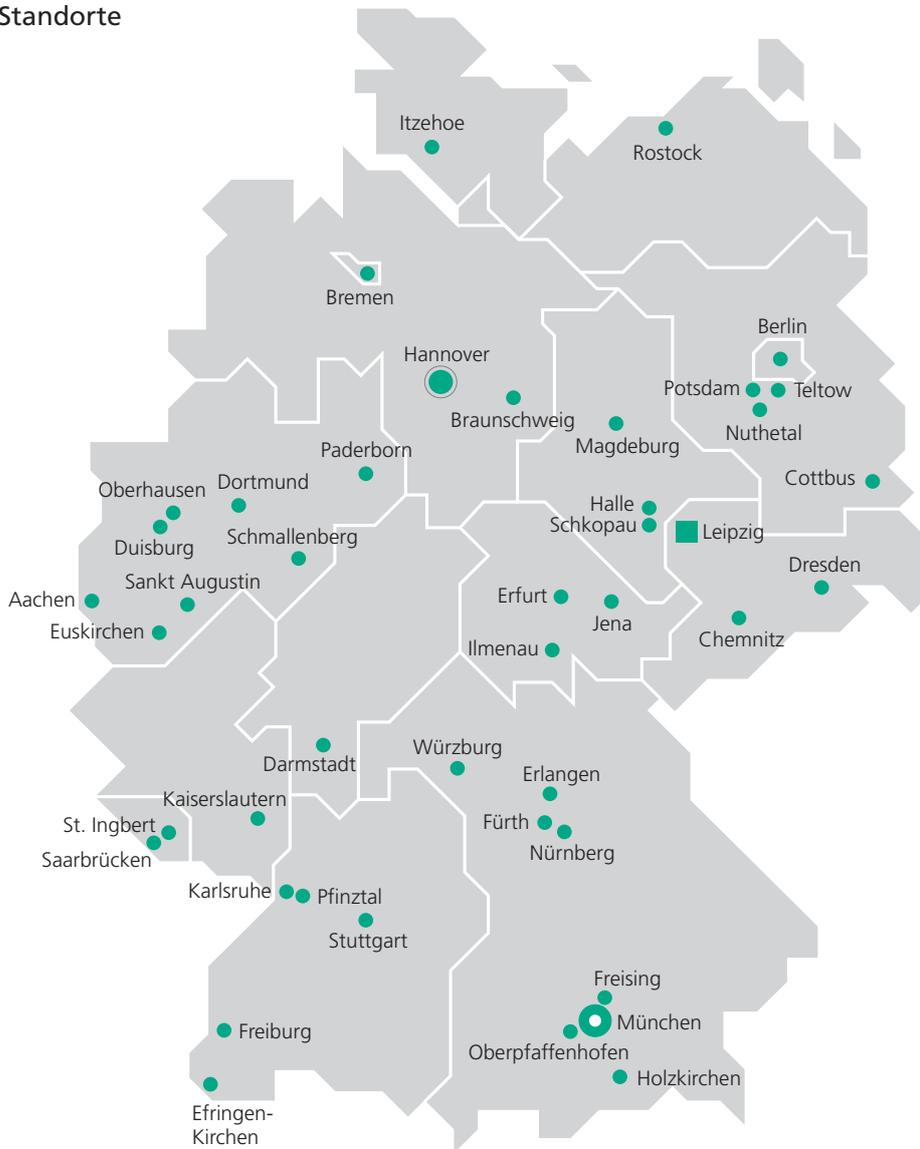
Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie (IZI)  
 Perlickstraße 1  
 04103 Leipzig  
 Telefon: +49 (0) 341/355 36-1000  
[www.izi.fraunhofer.de](http://www.izi.fraunhofer.de)  
[info@izi.fraunhofer.de](mailto:info@izi.fraunhofer.de)

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

## Leiter des Zentralbüros des Fraunhofer VLS

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

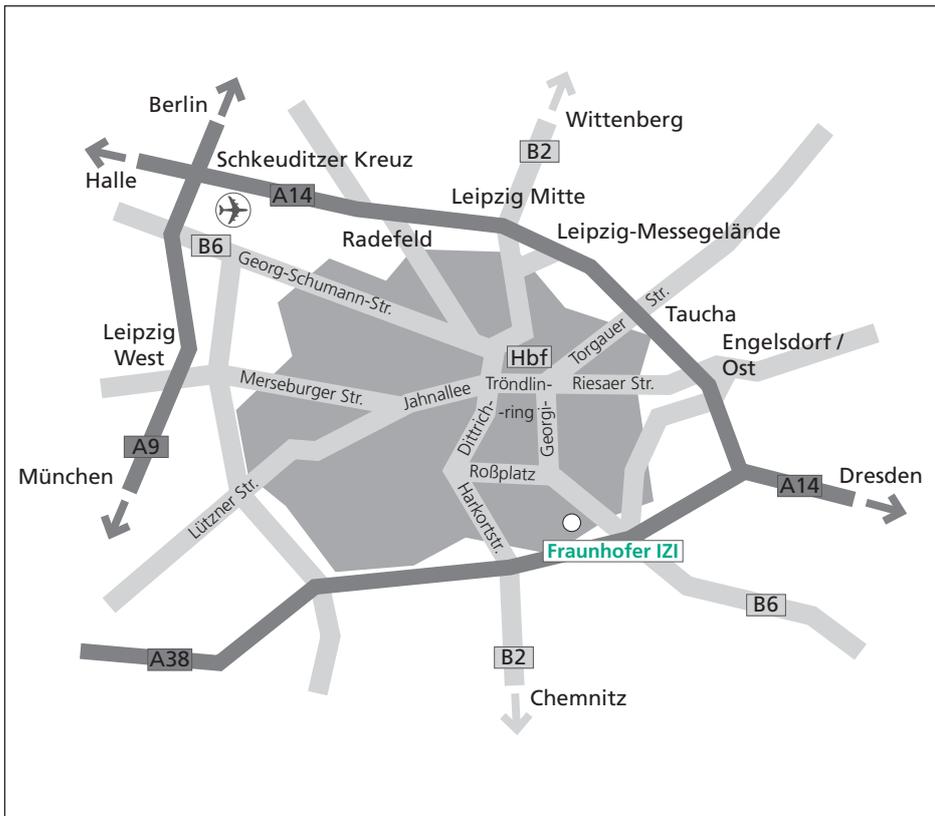
Dr. Alfred Gossner,  
Vorstandsbereich Finanzen und  
Controlling (inkl. Betriebswirtschaft,  
Einkauf, Liegenschaften), IT

### 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

Funktion	Ansprechpartner	Kontakt
Beauftragte für Chancengleichheit, Beschaffungsbeauftragte, Controllerin	Annette Schäfer	Telefon: +49 (0) 341/355 36-9220 annette.schaefer@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
Projektservice, Business Development, Beauftragter für Öffentlichkeitsarbeit und PR	Dr. Wilhelm Gerdes	Telefon: +49 (0) 341/355 36-9300 wilhem.gerdes@izi.fraunhofer.de
GMP-Beauftragter/Leiter Herstellung (AMG)	Dr. Gerno Schmiedeknecht	Telefon: +49 (0) 341/355 36-9705 gerno.schmiedeknecht@izi.fraunhofer.de
Gerätemanagement, Sicherheitsbeauftragter	Dirk Peisker	Telefon: +49 (0) 341/355 36-9533 dirk.peisker@izi.fraunhofer.de
Institutsleiter	Prof. Dr. Frank Emmrich	Telefon: +49 (0) 341/355 36-9105 frank.emmrich@izi.fraunhofer.de
IT-Manager, IT-Beauftragter	Raik Pechfelder	Telefon: +49 (0) 341/355 36-9610 raik.pechfelder@izi.fraunhofer.de
Leiter GLP-Prüfeinrichtung Verantwortliche Personen nach §47 (2) Infektionsschutzgesetz	Dr. Jörg Lehmann	Telefon: +49 (0) 341/355 36-1205 joerg.lehmann@izi.fraunhofer.de
Leiter Qualitätskontrolle	Prof. Dr. Ulrich Sack	Telefon: +49 (0) 341/97 25-506 ulrich.sack@izi.fraunhofer.de
Projektleiterin §3 Nr. 8 Gentechnikgesetz	Dr. Sebastian Ulbert	Telefon: +49 (0) 341/355 36-2106 sebastian.ulbert@izi.fraunhofer.de
Qualitätssicherung GMP/Sachkundige Person (AMG)	Catharina Frey-Duisberg	Telefon: +49 (0) 341/355 36-9710 catharina.frey-duisberg@izi.fraunhofer.de
Verantwortliche Personen nach §47 (2) Infektionsschutzgesetz	Jens Knauer	Telefon: +49 (0) 341/355 36-1206 jens.knauer@izi.fraunhofer.de
Verwaltungsleiter, Schutzrechtsbeauftragter, Personalentwicklungskordinator	Patric Nitz	Telefon: +49 (0) 341/355 36-9200 patric.nitz@izi.fraunhofer.de



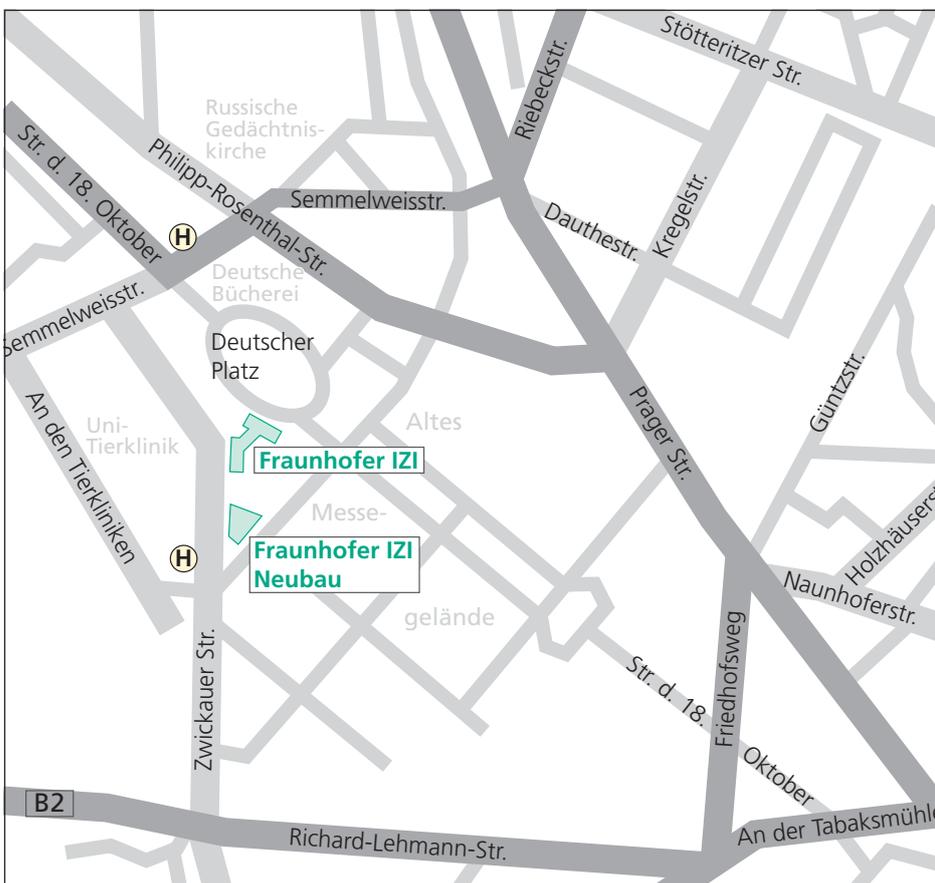
Fraunhofer-Institut für Zelltherapie  
und Immunologie  
Perlickstraße 1  
04103 Leipzig

### 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 ab-  
biegen Richtung Augustusplatz  
(Oper), anschließend links ab-  
biegen und der Prager Straße  
folgen, Richtung »Alte Messe«  
abbiegen.

A14 Abfahrt Leipzig-Mitte  
B2 (über Maximilianallee) Rich-  
tung Zentrum fahren, der B2  
folgen (über Gerichtsweg und  
Prager Straße), von der Prager  
Straße Richtung »Alte Messe«  
abbiegen.

A38 Abfahrt Leipzig-Süd  
B2 Richtung Leipzig Zentrum,  
Abfahrt: Richard-Lehmann-  
Straße, der Richard-Lehmann-  
Straße folgen und vor dem  
BMW-Autohaus Richtung »Alte  
Messe« abbiegen.



**Bahn und öffentliche Verkehrsmittel**  
bis Leipziger Hauptbahnhof, weiter  
mit der Tram Linie 16 Richtung Löbnig,  
Haltestelle »Deutsche Bücherei«  
(Haupteingang BIO CITY) oder »An den  
Tierkliniken« (Hintereingang BIO CITY).

### Ab Flughafen

mit der S-Bahn Richtung Leipzig Haupt-  
bahnhof, ab dann wie in Abschnitt  
»Bahn und öffentliche Verkehrsmittel«.

Gern senden wir Ihnen weitere Informationen über unser Institut, aktuelle Projekte, Kooperationsmöglichkeiten und Leistungsangebote zu. Ab Mai 2008 ist unser umfassender Leistungskatalog als Broschüre und elektronisch verfügbar.

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 36-9921**

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

Absender  
Name: .....  
Unternehmen/Institut: .....  
Anschrift: .....  
Mail: .....

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

Bitte senden Sie mir folgende Unterlagen/Informationen zu:

- Fraunhofer IZI-Leistungskatalog
- Jahresbericht 2007 deutsch
- Jahresbericht 2007 englisch
- Aktuelle Projektinformationen des Fraunhofer IZI
- 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](http://www.izi.fraunhofer.de)  
[info@izi.fraunhofer.de](mailto:info@izi.fraunhofer.de)  
Fax: **+49 (0) 341/355 36-9921**

Bitte senden Sie mir folgende Unterlagen/Informationen zu:

- Fraunhofer IZI-Leistungskatalog
- Jahresbericht 2007 deutsch
- Jahresbericht 2007 englisch
- Aktuelle Projektinformationen des Fraunhofer IZI
- Informationen zum Verbund Life Science
- Informationen zu:

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

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



### **Redaktion**

Frank Emmrich  
Wilhelm Gerdes  
Jens Augustin  
Christina Kühn

### **Konzept**

Frank Emmrich  
Wilhelm Gerdes  
Jens Augustin  
Christina Kühn

### **Satz & Layout**

Michaela Grahn

### **Bildquellen**

Titelbild: Tina Kopetzky – Schülerin am Geschwister-Scholl-Gymnasium Taucha, ausgezeichnet im Schülerwettbewerb zur Regenerativen Medizin anlässlich des Weltkongresses 2007 in Leipzig.

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](http://www.izi.fraunhofer.de)  
[wilhelm.gerdes@izi.fraunhofer.de](mailto: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](http://www.izi.fraunhofer.de)  
[info@izi.fraunhofer.de](mailto:info@izi.fraunhofer.de)