



Jahresbericht 2021

Das neue Fraunhofer-Institut: Fraunhofer ITMP Mission - Vision - Strategie

Vorwort

Liebe Leserinnen und Leser,

die Medizin erfährt nicht erst seit der COVID-19-Pandemie einen äußerst dynamischen, von neuen Konzepten und Technologien geprägten Wandel. Anhand der aktuellen Krisensituation manifestiert sich die hohe Innovationsdynamik besonders deutlich und zeigt das enorme Potenzial auf, das eine rasch fortschreitende Technisierung der Medizin für Deutschland und Europa mit sich bringt. Technologiegetriebene Innovationen für die Gesundheitsversorgung bieten in den kommenden Jahrzehnten eine herausragende Chance, das deutsche Innovationssystem nachhaltig zu stärken und langfristig wirksame Wertschöpfungspotenziale zu erschließen.

Am 1. Januar 2021 gründete die Fraunhofer-Gesellschaft ihr 75. Fraunhofer-Institut: das Fraunhofer Institut für Translationale Medizin und Pharmakologie ITMP. Der Hauptsitz des Fraunhofer ITMP, Frankfurt am Main, kann dabei auf eine erfolgreiche und stabile Entwicklungsgeschichte zurückblicken, die 2012 mit der Einrichtung der Fraunhofer-Projektgruppe für Translationale Medizin und Pharmakologie TMP als Teil des Fraunhofer IME begann. Mithilfe der hessischen Landesoffensive für ökonomische und wissenschaftliche Exzellenz (LOEWE) konnten Strukturen des 2002 an der Goethe-Universität Frankfurt am Main gegründeten Zentrums für Arzneimittel-forschung, -entwicklung und -sicherheit (ZAFES) langfristig institutionalisiert werden. Mit dem Standort »ScreeningPort«, der in Hamburg zunächst als public private partnership mit Unterstützung der Landesregierung gegründet und in 2014 in die Fraunhofer-Gesellschaft integriert wurde, wurde das Methodenspektrum um high-content Wirkstoffscreening-Verfahren und Medical Data Science komplementär ergänzt. Somit ist das Fraunhofer ITMP eine der treibenden Kräfte der Fraunhofer-Gesundheitsforschung, nicht zuletzt mit den wichtigen Konzepten der 4D-Strategie, der Kostenintelligenz in der Medizin, der Proof-of-Concept-Plattform und dem Fraunhofer Cluster of Excellence Immune-Mediated Diseases CIMD.

Die internationale Sichtbarkeit des Fraunhofer ITMP auf dem Gebiet der Immunerkrankungen konnte in den letzten Jahren aufgrund einer hohen Expertise auf den Gebieten Wirkstoff-suchforschung, pharmazeutische Technologie, hochdifferenzierte und indikationsspezifische pharmakologische Modelle, sowie klinische Forschung gesteigert werden.

Diesen erfolgreichen Weg wollen die beiden Standorte Frankfurt am Main und Hamburg nun als eigenständiges



Fraunhofer ITMP fortsetzen. Gemeinsam mit der Universitätsmedizin Göttingen und finanzieller Unterstützung des Landes Niedersachsen und des Bundes wurde zum 1. Januar 2021 ein neuer Standort »Translationale Neuroinflammation und Automatisierte Mikroskopie« gegründet. Seit dem 1. Juli 2021 werden zudem mit Hilfe von Bundes- und Landesmitteln zwei weitere Standorte des Fraunhofer ITMP aufgebaut: der Standort »Immunologie und Allergologie« in Berlin in Kooperation mit der Charité – Universitätsmedizin Berlin und der Standort »Immunologie, Infektions- und Pandemieforschung« in Penzberg/München in Kooperation mit der Ludwig-Maximilians-Universität München und der Firma Roche Diagnostics GmbH in Penzberg. Durch diese strategischen Standorterweiterungen sollen nationale Kompetenzen auf dem Gebiet der Immunerkrankungen zusammengeführt und die bisherigen Indikationsgebiete und Technologien des Fraunhofer ITMP auf optimale Art und Weise ergänzt und erweitert werden, um das zentrale Ziel unseres Instituts mit vereinten Kräften adressieren zu können: Die Stärkung der deutschen Gesundheitswirtschaft zum Wohle von Gesellschaft und Patienten.

Mein besonderer Dank gilt den beteiligten Landesregierungen Hessen, Hamburg, Niedersachsen, Bayern und Berlin und der Bundesregierung für die finanzielle Unterstützung zum Aufbau der Standorte, ohne die dieses Institut mit den sich ergänzenden Standorten nicht hätte gegründet werden können.

Der vorliegende Jahresbericht soll Ihnen einen Überblick über die Leistungen und Leistungsangebote unseres Instituts geben. Ich würde mich freuen, wenn Sie mit uns in Kontakt treten würden.

Frankfurt am Main, im Mai 2022

Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger
Geschäftsführender Institutsleiter des Fraunhofer ITMP

Inhalt

Inhalt	4
Das Institut	7
Das Fraunhofer ITMP im Profil	8
Das Fraunhofer ITMP in der Fraunhofer-Gesellschaft	12
Das Fraunhofer ITMP in Zahlen	14
Kuratorium des Fraunhofer ITMP	15
Aus der Forschung	17
Die »e-Pille«: Ein innovativer Ansatz zur Optimierung der Formulierung oral verabreichter Arzneistoffe	18
HIPPOCRATES: Früherkennung und Verbesserung der Behandlung von Patienten mit Psoriasis-Arthritis	19
COVIMMUN: Welchen molekularen Fußabdruck hinterlässt COVID-19? Spurensuche im Blut COVID-19-Erkrankter	20
Entwicklung eines Wirkstoffkandidaten zur Prävention der Fetalen und Neonatalen Alloimmunen Thrombozytopenie	21
Im Fokus	23
Nanoskopie am Fraunhofer ITMP: Wertvolles Instrument für die Arzneimittelentwicklung	24
Im Gespräch	27
»Drug Repurposing« als Strategie im Kampf gegen COVID-19	28
Publikations-Highlights	33
Neues intrazelluläres Wirkprinzip zur Behandlung der vielfältigen Symptome der Psoriasis Arthritis	34
Die Nutzung der zellulären Müllabfuhr zur Behandlung von Krankheiten	35
Lokale Partnerschaft treibt SARS-CoV-2-Forschung am Fraunhofer ITMP in Hamburg voran	36
Wenn der Körper sich selbst angreift – Neues Medikament für die Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria	37
Menschen und Ereignisse	39
Fakten 2021	45
Impressum	74



Das Institut

Das Fraunhofer ITMP im Profil	8
Das Fraunhofer ITMP in der Fraunhofer-Gesellschaft	12
Das Fraunhofer ITMP in Zahlen	14
Kuratorium des Fraunhofer ITMP	15

Das Fraunhofer ITMP im Profil

Das Fraunhofer-Institut für Translationale Medizin und Pharmakologie ITMP wurde am 1. Januar 2021 aus dem Institutsteil Translationale Medizin des Fraunhofer IME ausgegründet. Im Fokus stehen die Erforschung und Entwicklung innovativer Wege zur Früherkennung, Diagnose und Therapie von Erkrankungen in Folge gestörter Funktionen des Immunsystems.



Institutsstruktur mit standort- und bereichsübergreifenden Innovationsbereichen.

Das Leitbild des Fraunhofer ITMP ist die Realisierung von überlegenen, innovativen Lösungen für kostenintelligente Diagnostik und Therapie zum Wohl der Patienten. Forschungsthemen erstrecken sich entlang der Wertschöpfungskette von Drug Discovery, über hochspezialisierte Methoden in der präklinischen Forschung bis zu ausgewählten Indikationsgebieten in der klinischen Forschung. Kern der wissenschaftlichen Zielsetzung ist der effektive Transfer von innovativen Ideen aus der biomedizinischen Forschung in die medizinische Anwendung und die Wirtschaft. Auf Grundlage des 4D-Konzepts (Verknüpfung von Drugs, Devices, Diagnostics, Data) soll dieser Ideen- und Technologietransfer zum Beispiel neuartige Diagnose- und Therapieoptionen sowie Früherkennungs- und Präventionsmöglichkeiten bei immunvermittelten und neurodegenerativen Entzündungskrankheiten ermöglichen.

Das Fraunhofer ITMP beschäftigt aktuell etwa 150 Mitarbeitende an den Standorten Frankfurt am Main, Hamburg, Göttingen, Berlin und Penzberg/München. Das Institut gliedert sich in drei standortübergreifende Forschungsbereiche: »Drug Discovery«, »Präklinische

Forschung« und »Klinische Forschung«. Die Mitarbeitenden sind in agilen Matrixteams standort- und bereichsübergreifend in sogenannten »Innovationsbereichen« organisiert. Diese Organisationsstruktur erlaubt eine rasche Adaptation an aktuelle Problemfelder und Fragestellungen.

Das Institut ist wissenschaftlich eng verknüpft mit einer Vielzahl an Instituten und Kliniken des Universitätsklinikums der Goethe-Universität Frankfurt am Main, dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, der Universitätsmedizin Göttingen, der Charité Universitätsmedizin Berlin, der Ludwig-Maximilians-Universität und dem Klinikum der LMU. Zudem besteht ein reger wissenschaftlicher Austausch mit weiteren nationalen und internationalen Hochschulen und Forschungseinrichtungen. Ziel der Zusammenarbeit ist es, Trends und Entwicklungen frühzeitig zu erkennen und neue Forschungsansätze und Technologien zu entwickeln und umzusetzen. Damit versteht sich das Fraunhofer ITMP als starker Partner sowohl für die Universitätsmedizin zur konsequenten Translation von Forschungserkenntnissen in die Anwendung als auch für die pharmazeutische und biotechnologische Industrie.



Vom Zielprotein über das Wirkstoffscreening bis zur Substanzoptimierung und -formulierung.



Translationszyklen und OMICS-Analysen zur Charakterisierung biologischer Mechanismen und neuer Targets.



Vom »Proof-of-Concept« bis zur Charakterisierung etablierter Produkte: »Quality by Design« zur erfolgreichen Translation innovativer Ideen.

Drug Discovery

Der Forschungsbereich umfasst das Spektrum der frühen Wirkstoffforschung von der Identifizierung und Repositionierung pharmakologisch wirksamer Moleküle über ihre Charakterisierung in innovativen zellulären Testsystemen bis zur Optimierung ihrer Wirksamkeit, physikochemischen Eigenschaften und geeigneter Formulierungen zur Verbesserung von Bioverfügbarkeit und Stabilität. Darüber hinaus entwickeln wir Werkzeuge und Technologien, etwa Stammzellmodelle oder hochauflösende und hochdurchsatzfähige Bildgebungsverfahren für den Einsatz in der pharmazeutischen Forschung. Weitere Schwerpunkte sind die Analyse großer Datensätze, die Integration von Daten aus verschiedenen Quellen sowie die Verarbeitung von Daten nach den FAIR-Prinzipien (findable, accessible, interoperable, reusable). In Zusammenarbeit mit den anderen Bereichen am Fraunhofer ITMP nutzen wir Erkenntnisse aus der klinischen Forschung und aus Patientenproben gewonnene molekulare Signaturen zur Identifizierung neuer Zielproteine und Wirkstoffkandidaten. Die Indikationsschwerpunkte liegen dabei in den Bereichen entzündlicher und neurodegenerativer Erkrankungen, bakterieller und viraler Infektionen, der Intensivmedizin und seltener Erkrankungen.

Präklinische Forschung

Der Forschungsbereich beschäftigt sich mit der Identifizierung, Untersuchung und Validierung von Krankheitsmechanismen im Rahmen von inflammatorischen, immunvermittelten, neuroinflammatorischen und neurodegenerativen Erkrankungen. Dabei kommen auf der einen, retranslationalen Seite bioanalytische Hochdurchsatztechnologien wie OMICS-Methoden zum Einsatz, die der Erfassung und Untersuchung von Biomolekülen und Pathomechanismen in Patientenproben dienen, die in komplexe physiologische und pathophysiologische Vorgänge eingebunden sind. Auf der anderen, translationalen Seite können identifizierte Zielmoleküle (Targets) und deren Modulatoren (Arzneimittel) in geeigneten in vitro, ex vivo und in vivo Krankheitstestsystemen untersucht werden, die sich mit unterschiedlicher Komplexität bis hin zu für die Human- und Patientensituation hochpräzisen Modellen entlang der pharmazeutischen Wertschöpfungskette erstrecken. Dabei können auch sogenannte »Adverse Outcome Pathways« untersucht werden, die sich auf (Patho-)Mechanismen beziehen, deren Beeinflussung nicht erwünscht ist.

Klinische Forschung

Der Forschungsbereich beschäftigt sich mit der Konzeption, Durchführung und Auswertung klinischer Forschungsprojekte bei immunmedierten inflammatorischen Erkrankungen unterschiedlicher Organsysteme sowie bei Schmerz (AMG und Non-AMG). Um sich den medizinischen Herausforderungen von Immunerkrankungen und verwandter Indikationen wie entzündlichen Erkrankungen und Schmerz in der translationalen Forschung stellen zu können, werden im Forschungsbereich Klinische Forschung innovative klinische Projekte zur Früherkennung, Diagnose, Prävention und Behandlung dieser Erkrankungen durchgeführt. Neben der Entwicklung eigener Arzneimittelkandidaten werden Proof-of-Concept Studien sowie Investigator-initiierte klinische Studien durchgeführt. Durch innovative Studiendesigns wird die Patientenversorgung nachhaltig verbessert, und so Patientenbedürfnisse adressiert. In den eigenen Phase 1 Einheiten an den Standorten Frankfurt am Main und Göttingen ist eine frühe Arzneimittelentwicklung von Medikamentenkandidaten an Probanden aber auch an Patienten entsprechender Indikationen durch die unmittelbare Anbindung an die Universitätsklinik möglich.

Institutsleitung

Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger
gerd.geisslinger@itmp.fraunhofer.de



PD Dr. Frank Behrens
frank.behrens@itmp.fraunhofer.de



PD Dr. Aimo Kannt
aimo.kannt@itmp.fraunhofer.de



PD Dr. Frank Behrens
frank.behrens@itmp.fraunhofer.de

Standorte des Fraunhofer ITMP



Frankfurt am Main

Translationale Medizin und Pharmakologie

Unsere Expertise liegt in der Erforschung therapeutischer und diagnostischer Innovationen für bisher nicht oder unzureichend behandelbare Erkrankungen. Dabei nutzen wir hochmoderne Technologien und MultiOMICS-Verfahren in der Biomarkerentwicklung. Wir entwickeln prädiktive Krankheitsmodelle zur in vitro, ex vivo und in vivo Charakterisierung von Arzneistoffen, sowie innovative, optimierte Darreichungsformen. Auf dem Gebiet der klinischen Forschung liegt unsere Kernexpertise in der Planung und qualitätsgesicherten Durchführung klinischer Studien, sowie in der frühen klinischen Entwicklung von Wirkstoffkandidaten. Eine eigene Biomaterialbank ermöglicht die grundlagenwissenschaftliche Analyse zur weiteren Charakterisierung von Erkrankungen unserer Indikationsschwerpunkte immunmedierte Erkrankungen und Schmerz.



Hamburg

Discovery Research ScreeningPort

Unsere Expertise liegt in der Hochdurchsatz-Wirkstoffforschung unter Nutzung hochwertiger Substanz- und Repurposing-Bibliotheken (in silico und in vitro »Screening«), welche die Identifizierung pharmakologisch aktiver Substanzen ermöglicht. Bei der Untersuchung der Wirkmechanismen kommt ein umfangreiches Portfolio an phänotypischen und biochemischen Assays, sowie in vitro-Modellen auf Basis induzierter pluripotenter Stammzellen zur Anwendung. Ferner entwickeln wir Workflows, um die Analyse von Drug-Discovery-Daten und die höchsten Standards im FAIR-Datenmanagement sicherzustellen, sowie Algorithmen und KI-Tools für die statistische Analyse von Patientenkohorten unterschiedlicher medizinischer Indikationsbereiche. Somit decken wir mit unserem Angebot das breite Feld der »Medical Data Science« ab.



Göttingen

Translationale Neuroinflammation und Automatisierte Mikroskopie

Wir nutzen innovative hoch- und überauflösende Mikroskopietechniken (super-resolution Mikroskopie), um sub-zelluläre Strukturen auf der Nanoskala zu visualisieren. Die Automatisierung dieser Verfahren und innovative Bildauswertalgorithmen erlauben die Untersuchung des Einflusses von pharmakologisch wirksamen Substanzen auf die Nanostruktur von (lebenden) Zellen mit hohem Durchsatz. In verschiedenen präklinischen Modellen werden diese Substanzen auf ihre in vivo Wirksamkeit innerhalb des zentralen Nervensystems hin untersucht. Eine moderne Phase I Einheit sowie ein exzellentes interdisziplinäres Team garantiert die Translation in die Klinik und komplettiert unseren Standort in der Erforschung neuer Arzneimittelkandidaten im Indikationsbereich Neuroinflammation.



Berlin

Immunologie und Allergologie

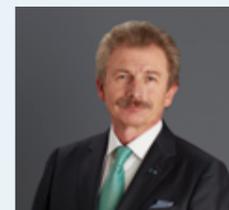
Unsere Expertise liegt in der Erforschung, Validierung und Testung neuer diagnostischer und therapeutischer Ansätze allergischer und immunologischer Mastzell-vermittelter entzündlicher Erkrankungen der Haut. Ein Fokus ist dabei die Entwicklung einer Plattform präklinischer und prähumaner Modelle für die Erforschung neuer Therapien. Dazu gehören die Identifizierung, Charakterisierung und Validierung neuer therapeutischer Ansätze für die präklinische Testung, die präklinische Erforschung neuer Therapieansätze bis hin zur Translation dieser Ansätze in die Klinik. Ein Schwerpunkt liegt auf der Entwicklung eines Screening Programms für neue Biomarker und Prädiktoren, die Identifikation von bisher unbekanntem Autoallergenen und die Entwicklung von Nachweisverfahren für IgE-Autoantikörper.



Penzberg/München

Immunologie, Infektions- und Pandemieforschung

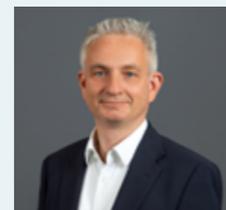
Wir beschäftigen uns mit der Entwicklung von Interventionen, um den Ausbruch neuer und die Verbreitung bestehender Infektionskrankheiten zu bekämpfen. Darüber hinaus soll die Therapie von Infektionen und ihren immunologischen Folgeerkrankungen verbessert werden. Wir nutzen unsere Expertise für die Entwicklung und Erprobung neuer Multi-Parameter-Diagnostika, neuer antiviraler und immunmodulierender Therapeutika, sowie aktiver und passiver Impfstoffe. Auch die Entwicklung neuer Devices, die sowohl technische Lösungen zur Unterbrechung von Infektionswegen als auch neue »Point-of-Need« Geräte zur Diagnostik umfassen, steht im Fokus. Dabei ist die Nutzung von »Data Science«, ein alle Felder überspannender Themenbereich, von zentraler Bedeutung für unsere Forschung.



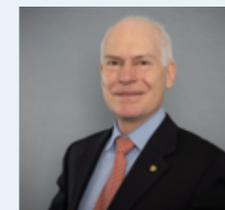
Prof. Dr. Gerd Geißlinger
gerd.geisslinger@itmp.fraunhofer.de



Dr. Philip Gribbon
philip.gribbon@itmp.fraunhofer.de



Prof. Dr. Stefan Jakobs
stefan.jakobs@itmp.fraunhofer.de



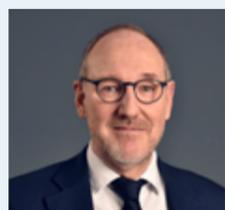
Prof. Dr. Torsten Zuberbier
torsten.zuberbier@itmp.fraunhofer.de



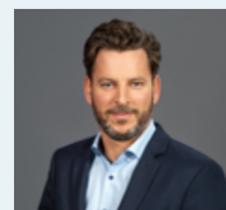
Prof. Dr. Michael Hoelscher
michael.hoelscher@itmp.fraunhofer.de



PD Dr. Frank Behrens
frank.behrens@itmp.fraunhofer.de



Prof. Dr. Carsten Claussen
carsten.claussen@itmp.fraunhofer.de



Prof. Dr. Martin Weber
martin.weber@itmp.fraunhofer.de



Prof. Dr. Marcus Maurer
marcus.maurer@itmp.fraunhofer.de



Prof. Dr. Thomas Gudermann
thomas.gudermann@itmp.fraunhofer.de

Standortkarte des Fraunhofer ITMP mit seinem Hauptsitz in Frankfurt am Main.

Das Fraunhofer ITMP in der Fraunhofer-Gesellschaft

Die Fraunhofer-Gesellschaft ist die weltweit führende Organisation für anwendungsorientierte Forschung. Mit ihrer Fokussierung auf zukunftsrelevante Schlüsseltechnologien sowie auf die Verwertung der Ergebnisse in Wirtschaft und Industrie spielt sie eine zentrale Rolle im Innovationsprozess. Als Wegweiser und Impulsgeber für innovative Entwicklungen und wissenschaftliche Exzellenz wirkt sie mit an der Gestaltung unserer Gesellschaft und unserer Zukunft. Die 1949 gegründete Organisation betreibt in Deutschland derzeit 76 Institute und Forschungseinrichtungen. Mehr als 30 000 Mitarbeitende, überwiegend mit natur- oder ingenieurwissenschaftlicher Ausbildung, erarbeiten das jährliche Forschungsvolumen von 2,9 Milliarden Euro. Davon fallen 2,5 Milliarden Euro auf den Bereich Vertragsforschung.

Die sieben **Fraunhofer Strategischen Forschungsfelder (FSF)** der Fraunhofer-Gesellschaft bilden die Schwerpunkte des Forschungsportfolios – insbesondere mit Blick auf die Märkte und Bedarfe von morgen. In diesen Feldern konzentriert Fraunhofer exzellente Vorlaufforschung auf Vorhaben mit hohem Verwertungspotenzial und befördert so den gesellschaftlichen und branchenübergreifenden Impact. Das FSF Intelligente Medizin fokussiert sich unter Beteiligung des Fraunhofer ITMP auf die Themenfelder digitale Diagnostik und Prävention, kostenintelligente Präzisionstherapie und die Automatisierung in Pflege und Versorgung.

In strategischen Kundensegmente – sogenannten **Leitmärkten** – kann mit Innovationen ein globaler Wettbewerbsvorteil für Deutschland erzielt, die Technologiesouveränität Deutschlands und Europas gesichert sowie nachhaltige Wertschöpfung für die Gesellschaft generiert werden. Die Gesundheitswirtschaft hat eine erhebliche ökonomische Bedeutung für den Standort Deutschland und zeichnet sich durch die Entwicklung innovativer Hightech-Produkte in der Medizintechnik und Pharmazie sowie neuer Behandlungs- und Untersuchungsmethoden aus. Fraunhofer engagiert sich in allen vier großen Themenfeldern der Gesundheitsforschung – Drugs, Diagnostics, Devices und Data. Als interdisziplinäre Organisation bringt die Fraunhofer-Gesellschaft Ärzte, Naturwissenschaftler, Informatiker und Ingenieure zusammen, schafft so ideale Voraussetzungen für Innovationen und bringt Ideen schnell in die Anwendung.

Die Fraunhofer-Institute sind in neun thematisch orientierten **Verbänden** gebündelt. Deren Ziele sind die fachliche Abstimmung innerhalb der Fraunhofer-Gesellschaft, die Bündelung von Kernkompetenzen und ein gemeinsames Auftreten am Markt. Das Fraunhofer ITMP ist im Fraunhofer-Verbund Gesundheit organisiert, einer naturwissenschaftlich-technologischen Gemeinschaft hochqualifizierter Expertinnen und Experten aus Schlüsselbereichen der modernen Lebenswissenschaften.

Die **Fraunhofer Cluster of Excellence** fördern die kooperative Entwicklung und Bearbeitung systemrelevanter Themen durch eine institutsübergreifende Forschungsagenda. Im Fraunhofer Cluster of Excellence Immune-Mediated Diseases CIMD ist das Fraunhofer ITMP eins der drei Kerninstitute. Zentrales Ziel des Fraunhofer CIMD ist die effiziente Translation innovativer Ideen und identifizierter Targets in individualisierte Therapien für Immunerkrankungen.

Fraunhofer-Gesellschaft

www.fraunhofer.de

FSF Intelligente Medizin

www.fraunhofer.de/de/forschung/fraunhofer-strategische-forschungsfelder/intelligente-medizin.html

Leitmarkt Gesundheitswirtschaft

www.fraunhofer.de/de/fuer-kunden-und-partner/gesundheitswirtschaft.html

Fraunhofer-Gesundheit

www.gesundheit.fraunhofer.de

Fraunhofer Cluster of Excellence Immune-Mediated Diseases CIMD

www.cimd.fraunhofer.de



Die Fraunhofer-Zentrale in München.

Leitprojekt MED2ICIN

websites.fraunhofer.de/med2icin/

Mit den **Leitprojekten** setzt die Fraunhofer-Gesellschaft strategische Schwerpunkte, um konkrete Lösungen zum Nutzen für den Standort Deutschland zu entwickeln. Ziel ist es, wissenschaftlich originäre Ideen schnell in marktfähige Produkte umzusetzen. Das Fraunhofer ITMP bringt seine Expertise in das Leitprojekt MED²ICIN ein. Die Entwicklung eines digitalen Patientenmodells ist die Grundlage für eine personalisierte und kostenoptimierte Behandlung. Damit lassen sich sowohl enorme Verbesserungspotenziale für eine effektivere Prävention, Diagnostik, Therapie und Versorgung als auch ein intelligenterer Einsatz von Gesundheitsausgaben erreichen.

Leistungszentrum Innovative Therapeutika TheraNova

Fraunhofer-Leistungszentren organisieren den Schulterschluss der universitären und außeruniversitären Forschung mit der Wirtschaft. Universitäten, Hochschulen, Fraunhofer-Institute und weitere Akteure arbeiten an einem Standort themenspezifisch zusammen, um Innovationen schnell in die Anwendung zu bringen. Das Fraunhofer ITMP hat gemeinsam mit der Goethe-Universität Frankfurt am Main und dem Fraunhofer-Institut für Graphische Datenverarbeitung IGD, sowie pharmazeutischen und biotechnologischen Unternehmen im Rhein-Main-Gebiet das Leistungszentrum Innovative Therapeutika TheraNova gegründet. Der Fokus von TheraNova liegt auf der Entwicklung neuartiger therapeutischer Ansätze und Arzneimittelklassen zur Behandlung von Erkrankungen mit einem hohen medizinischen Bedarf. Ein Schwerpunkt ist dabei die Entwicklung und Nutzung von KI-Methoden und Quantentechnologien für das Design komplexer biologischer Wirkstoffe und die Analyse multidimensionaler Datensätze (klinische Daten und Befunde, molekulare und genetische Profile) für die personalisierte Therapie.

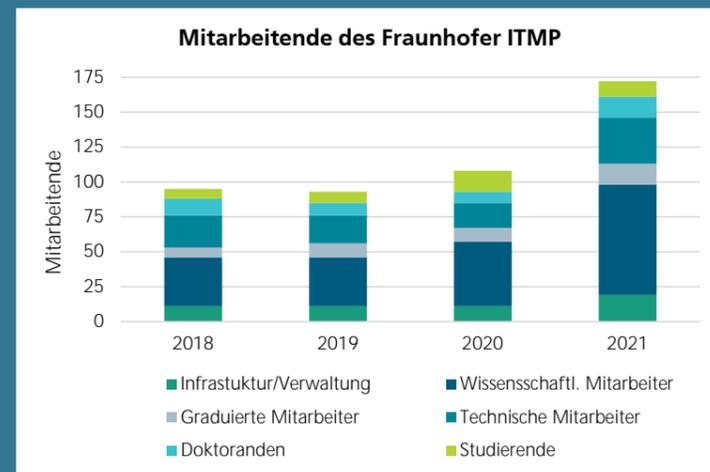
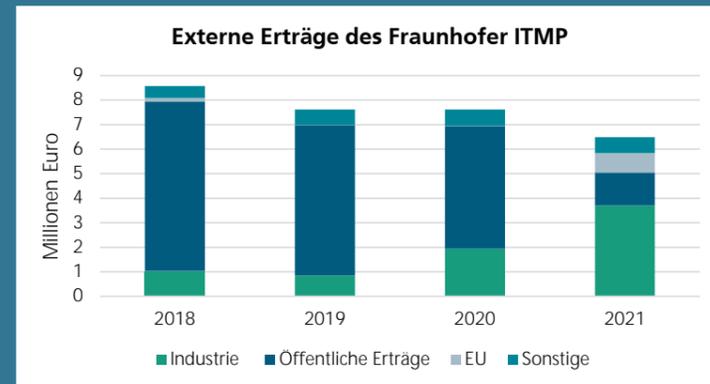
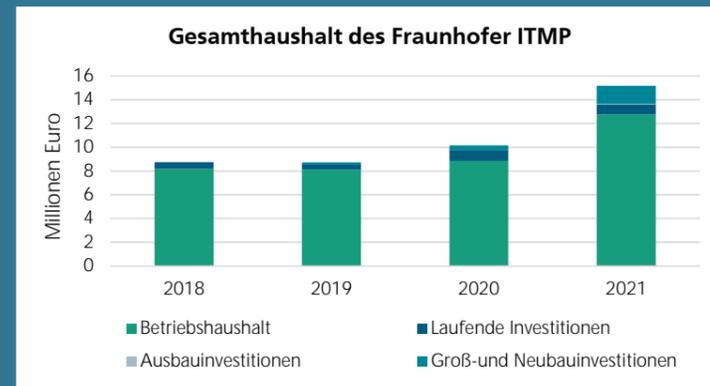
Proof-of-Concept-Initiative

www.fraunhofer.de/de/forschung/fraunhofer-strategische-forschungsfelder/intelligente-medizin/proof-of-concept-initiative.html

Die **Proof-of-Concept-Initiative (PoC-Initiative)** wurde durch die Fraunhofer-Gesellschaft, die Deutsche Hochschulmedizin und die Helmholtz-Gemeinschaft als gemeinschaftliches organisationsübergreifendes Projekt initiiert, um Translationsprozesse von hochinnovativen Ansätzen aus der Grundlagenforschung bis in die medizinische Praxis zu beschleunigen. Das Fraunhofer ITMP leitet ein Projekt zur Entwicklung eines Wirkstoffs zur Behandlung Chemotherapie-induzierter neuropathischer Schmerzen.

Die Institutsleiter des Fraunhofer ITMP, Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger und PD Dr. Frank Behrens, wurden zu Beginn der Corona-Pandemie als Mitglieder des **Fraunhofer-Krisenstabs zur Bewältigung der Corona-Virus SARS-CoV-2-Krise** ernannt. Sie unterstützen hierbei die erforderlichen Maßnahmen, insbesondere aus medizinischer Sicht.

Das Fraunhofer ITMP in Zahlen



Haushalt

Der Betriebshaushalt des Fraunhofer ITMP betrug im Jahr 2021 12,8 Mio. Euro. Zusätzlich wurden rund 860 000 Euro in Geräte investiert. Der Aufwand im Bereich der Bauaktivitäten für den Institutsneubau in Frankfurt belief sich auf 1,56 Mio. Euro.

Die Finanzierung des Haushalts des Mutterinstituts erfolgte zu 53,1 Prozent durch externe Erträge bzw. zu 50,8 Prozent, wenn die überwiegend landesfinanzierten Standorte in Göttingen, Berlin und Penzberg/München eingerechnet werden.

Die Wirtschaftserträge liegen mit 3,71 Mio. Euro auf einem guten Niveau. Das entspricht einem Wirtschaftsertragsanteil (Rho Wi) des Kerninstituts von 33,4 Prozent als Grundlage für die Berechnung der Grundfinanzierung.

Das neu gegründete Fraunhofer ITMP erzielte im Jahr 2021 somit sehr gute Werte in den entscheidenden Kennzahlen der Fraunhofer-Gesellschaft.

Personal

Ende 2021 waren an den Fraunhofer ITMP Standorten Frankfurt am Main, Hamburg, Göttingen, Berlin und Penzberg/München insgesamt 172 Mitarbeitende angestellt. Der Frauenanteil am Fraunhofer ITMP betrug dabei 57 Prozent.

Kuratorium des Fraunhofer ITMP

Die Kuratorinnen und Kuratoren beraten die Organe der Fraunhofer-Gesellschaft sowie die Institutsleitung und fördern die Verbindung des Fraunhofer ITMP zu Partnern aus Industrie, Wissenschaft und öffentlichem Bereich.

Die erste Kuratoriumssitzung fand am 16. September 2021 in Frankfurt am Main als hybride Veranstaltung statt. Den Vorstand der Fraunhofer-Gesellschaft vertrat Prof. Dr. Raoul Klingner, Direktor Forschung der Fraunhofer-Gesellschaft.

Mitglieder des Kuratoriums im Berichtsjahr 2021:

Prof. Dr. Iris Löw-Friedrich (Vorsitzende)
UCB Pharma GmbH, Monheim

Prof. Dr. Michael Popp
Bionorica SE, Neumarkt in der Oberpfalz

Dr. Carolin Daamen
Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, München

Prof. Dr. Enrico Schleiff
Präsident der Goethe-Universität, Frankfurt am Main

Dr. Rolf Greve
Behörde für Wissenschaft, Forschung, Gleichstellung und Bezirke (BWFGB), Hamburg

Prof. Dr. Blanche Schwappach-Pignataro
Dekanin der Medizinischen Fakultät am Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE), Hamburg

Prof. Dr. Stefan Hell
Max-Planck-Institut für Multidisziplinäre Naturwissenschaften, Göttingen

Prof. Dr. Angelika Vollmar
Ludwig-Maximilian-Universität München, München

Dr. Claudia Jentzsch
Novartis Pharma GmbH, Nürnberg

Dr. Joachim Kreuzburg
Vorstandsvorsitzender Sartorius AG, Göttingen

Prof. Dr. Heyo Kroemer
Vorstandsvorsitzender Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Dr. Volker Lodwig
Roche Diagnostics GmbH (a. D.), Mannheim

Dr. Ulrike Mattig
Hessisches Ministerium für Wissenschaft und Kunst (HMWK), Wiesbaden



Oben: Prof. Dr. Raoul Klingner bei der ersten Kuratoriumssitzung des Fraunhofer ITMP am 16. September 2021.

Unten: Gruppenbild der anwesenden Kuratorinnen und Kuratoren.



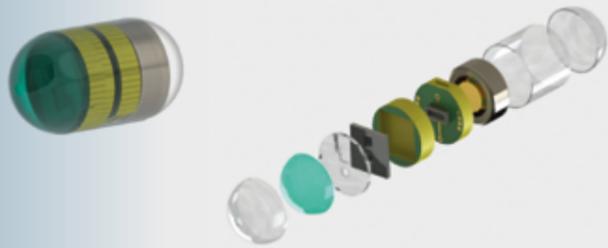


Aus der Forschung

- Die »e-Pille«: Ein innovativer Ansatz zur Optimierung der Formulierung oral verabreichter Arzneistoffe 18
- HIPPOCRATES: Früherkennung und Verbesserung der Behandlung von Patienten mit Psoriasis-Arthritis 19
- COVIMMUN: Welchen molekularen Fußabdruck hinterlässt COVID-19? Spurensuche im Blut COVID-19-Erkrankter 20
- Entwicklung eines Wirkstoffkandidaten zur Prävention der Fetalen und Neonatalen Alloimmunen Thrombozytopenie ... 21

Die »e-Pille«: Ein innovativer Ansatz zur Optimierung der Formulierung oral verabreichter Arzneistoffe

Das neue Fraunhofer-Forschungsprojekt »e-Pille« soll die Formulierung neuer Arzneimittel für die orale Verabreichung optimieren. In diesem Projekt verfolgen Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen aus drei Fraunhofer-Instituten (Fraunhofer ITMP, EMFT und IZM) das Ziel, durch Integration innovativer Techniken eine elektronische Kapsel etwa in Größe einer Multivitamin-Kapsel entwickeln, die eine präzise, genaue und reproduzierbare Dosierung und Freisetzung eines Medikaments erlaubt.



Die »e-Pille« und ihre einzelnen Komponenten.

Die meisten Patienten bevorzugen die orale Einnahme von Arzneimitteln. Daher entfallen mehr als über 80% aller Verschreibungen auf oral einzunehmende Medikamente. Aus diesem Grund ist die Entwicklung einer oralen Darreichungsform häufig das Ziel bei der Entwicklung neuer Arzneimittel. Um die Formulierungsentwicklung zu optimieren, müssen wichtige Faktoren für die Absorption aus dem Magen-Darm-Trakt, wie die Löslichkeit des Wirkstoffs und seine Permeabilität, also die Fähigkeit, die Darmwand zu passieren und in den Blutkreislauf zu gelangen, evaluiert werden.

In Zusammenarbeit der drei Fraunhofer-Institute ITMP, EMFT und IZM wird eine neuartige und innovative elektronisch gesteuerte Kapsel, die »e-Pille«, entwickelt. Mit der »e-Pille« soll eine individuelle Wirkstofffreisetzung in beliebigen Abschnitten des Magen-Darm-Trakts durch ein elektronisches Signal ermöglicht werden. Durch Miniaturisierung der Komponenten und deren Integration durch innovative Verfahren, wollen die Fraunhofer-Wissenschaftler und -Wissenschaftlerinnen die Größe der Kapsel auf etwa die einer Multivitamin-Kapsel reduzieren und dabei gleichzeitig

durch eine spezielle Mikrofluidik-Technologie eine präzise, akkurate und reproduzierbare Dosierung von Wirkstoffen sicherstellen. Die programmierbare Freisetzung des Wirkstoffs an verschiedenen Stellen des Magen-Darm-Trakts sowie die Überwachung der Blutplasmaspiegel des Wirkstoffs ermöglichen eine Topographie der Permeabilität des Wirkstoffs im gesamten Magen-Darm-Trakt. Diese Informationen können von Herstellern verwendet werden, um eine orale Darreichungsform zu entwerfen, die die Freisetzung und somit die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs optimiert.

Status quo und Projektausblick

Zum aktuellen Stand des Projekts wurden die meisten der individuellen Komponenten entworfen und in einem Benchtop-Modell integriert. Die Fertigstellung der ersten Prototypen wird in der zweiten Jahreshälfte 2022 erwartet. Zu diesem Zeitpunkt wird die »e-Pille«, in Vorbereitung auf präklinische Proof-of-Concept Studien Anfang 2023, intensiven Tests in in-vitro Modellen des Magen-Darm-Trakts unterzogen.

Nach Validierung der »e-Pille« in präklinischen Permeabilitätsstudien wird in der nächsten Phase des Projekts die elektronische Steuerung der Wirkstofffreisetzung genutzt, um Freisetzungprofile von Wirkstoffen entsprechend ihrer therapeutischen Ziele und pharmakodynamischen Eigenschaften anzupassen. Es wird erwartet, dass durch die Umsetzung dieser Phase eine neue Ära der oralen Arzneimitteltherapie eingeleitet wird.

Prof. Dr. Jennifer Dressman



jennifer.dressman@itmp.fraunhofer.de

HIPPOCRATES: Früherkennung und Verbesserung der Behandlung von Patienten mit Psoriasis-Arthritis

Das von der Innovative Medicines Initiative (IMI) geförderte europäische Konsortium HIPPOCRATES (Health Initiatives in Psoriasis and Psoriatic arthritis ConsoRTium European States) wurde ins Leben gerufen, um Risikopatienten für die Entwicklung der PsA zu identifizieren und Diagnosemethoden sowie personalisierte Ansätze für die Behandlung der Patienten zu entwickeln. Das Fraunhofer ITMP ist im Rahmen des Fraunhofer Cluster of Excellence Immune-Mediated Diseases CIMD an dem Konsortium beteiligt.

Im HIPPOCRATES-Konsortium erforscht das Fraunhofer CIMD gemeinsam mit 25 europäischen Partnern aus Forschung, großen Pharmaunternehmen, kleinen mittelständischen Unternehmen und Patientenorganisationen eine bisher wenig erforschte Krankheit, von der Millionen Menschen betroffen sind. Das neue Forschungsprojekt HIPPOCRATES zielt durch die Erforschung der Erkrankung und der Krankheitsmechanismen auf die Entwicklung innovativer Diagnose- und Therapiemöglichkeiten für Patienten mit Psoriasis-Arthritis (PsA). Durch ein besseres Verständnis des komplexen Zusammenspiels zwischen klinischen und umweltbedingten Faktoren, dem Genotyp und den molekularen Krankheitsverläufen will das Team eine frühere Diagnose und eine genauere Vorhersage des Krankheitsverlaufs ermöglichen. Dies wird die Behandlung von Psoriasis-Arthritis Patienten revolutionieren.

Forschungsansätze des Konsortiums

HIPPOCRATES startete im Juli 2021 und wird innerhalb von 60 Monaten mit vereinten Kräften an 7 Arbeitspaketen arbeiten, um die Projektziele zu erreichen. Diese Arbeitspakete umfassen sowohl die sichere Diagnosestellung der PsA, die Charakterisierung des Übergangs von Psoriasis zur PsA, die Identifikation von

Prädiktoren für einen schweren Verlauf mit Knochensubstanzverlusten sowie die Untersuchung von Faktoren zur Kontrolle des Therapieansprechens der PsA Therapie. Die Erkenntnisse aus diesen klinischen Arbeitspaketen werden durch Methoden des maschinellen Lernens in einem weiteren Arbeitspaket integriert und so ein Mehrwert der großen Datenmengen garantiert.

Rolle des Fraunhofer ITMP

In Kooperation mit der Abteilung Rheumatologie des Universitätsklinikums Frankfurt am Main war das Fraunhofer ITMP bereits früh an der Planung der inhaltlichen Ausrichtung und institutionellen Zusammensetzung des Konsortiums beteiligt. Nun wird es im Rahmen des Fraunhofer CIMD zusammen mit seinen Fraunhofer CIMD-Partnerinstituten Fraunhofer IAIS und IGD 2 der 7 HIPPOCRATES-Arbeitspaketen leiten: »Frühdiaagnose von PsA« und »Datenintegration und -analyse«. Zur Früherkennung von PsA wird das Fraunhofer-Team klinische, bildgebende und molekulare Krankheitsmerkmale bestimmen und in einem kombinierten Kontext erfassen, um daraus Algorithmen zur PsA-Diagnose abzuleiten. Bei der Datenintegration und -analyse geht es darum, maschinelles Lernen zu nutzen, um einen KI-basierten Risiko-Score der Progression von Psoriasis zu PsA zu modellieren, einen Risiko-Score für ein schnelles knochen-schädigendes Fortschreiten der Krankheit zu etablieren, sowie einen Response-Score zur Vorhersage des Ansprechens auf eine bestimmte Behandlung zu entwickeln.



HIPPOCRATES Konsortium: gemeinsamer europäischer Kampf gegen die PsA.

PD Dr. Frank Behrens

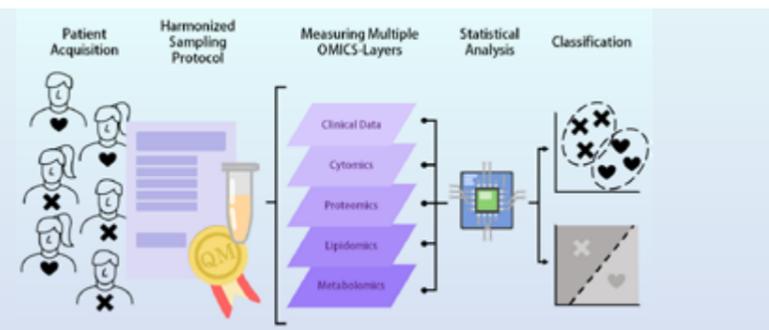


frank.behrens@itmp.fraunhofer.de



COVIMMUN: Welchen molekularen Fußabdruck hinterlässt COVID-19? Spurensuche im Blut COVID-19-Erkrankter

Schwere COVID-19-Verläufe belasten die Intensivmedizin immer wieder bis aufs Äußerste, einhergehend mit negativen Folgen für die gesamte medizinische Versorgung. Neue wirksame COVID-19-Therapien sowie Verfahren, die eine bessere Vorhersage des Krankheitsverlaufs ermöglichen, könnten die Situation verbessern. Das COVIMMUN-Projekt verfolgt das Ziel, prognostische Biomarker für den COVID-19-Verlauf in der akuten Phase einer stationären Behandlung sowie Risiko-Biomarker zur Unterstützung der klinischen Entscheidungsfindung für Long-COVID-Interventionen zu identifizieren.



Arbeitsablauf des COVIMMUN-Projekts: Patientenrekrutierung, Proben-sammlung, MultiOMICS-Analysen, Computer-gestützte Datenanalyse, Identifizierung von Prädiktoren für Krankheitsverlauf und Risiko.

Die meisten COVID-19-Erkrankten erholen sich vollständig von einer SARS-CoV-2-Infektion. Laut WHO leiden jedoch 10 bis 20 % der Erkrankten noch Wochen bis Monate an den Langzeitfolgen von COVID-19, was als Long-COVID oder bei über 12 Wochen anhaltenden Beschwerden als Post-COVID-19-Syndrom bezeichnet wird. Die klinischen Symptome von Long- bzw. Post-COVID sowie deren Dauer sind sehr heterogen, können verschiedene Organsysteme betreffen und die Lebensqualität unterschiedlich stark beeinflussen. Noch immer fehlt ein ganzheitliches Verständnis für das Zusammenspiel der bereits zahlreichen identifizierten COVID-19-Pathomechanismen, das unter Berücksichtigung aller möglichen Faktoren (u. a. Virusvarianten, Risikofaktoren der Infizierten) die enorme Verschiedenartigkeit der Krankheitsverläufe erklären kann. Klar ist jedoch, dass sich COVID-19 in der akuten Phase irgendwie auf molekularer Ebene in den Erkrankten manifestiert. Diese »molekularen Fußabdrücke« der Erkrankung wollen wir aufdecken, um damit Aussagen über den kurzfristigen Krankheitsverlauf sowie die Langzeitfolgen treffen zu können.

Dr. Eduard Resch



eduard.resch@itmp.fraunhofer.de

Spurensuche im Blut: den »molekularen Fußabdruck« im Visier

Bei COVID-19 können im Laufe der Erkrankung unterschiedliche Organe und Gewebe direkt oder indirekt betroffen sein und geschädigt werden (z. B. Lunge, Herz, Nieren, Blutgefäße). Aber auch das Blutbild samt Blutzellen ist stark verändert.

Die Untersuchung des Bluts bringt einige Vorteile mit sich. Da es im Grunde den gesamten Organismus durchströmt, enthält es neben den eigentlichen Blutbestandteilen auch Botenstoffe und Moleküle aus den entlegenen Organen, die für eine Untersuchung nur schwer zugänglich wären. Zudem ist Blut vergleichsweise einfach zu unterschiedlichen Zeitpunkten während und nach der COVID-19-Erkrankung zu entnehmen und zu untersuchen.

Mit multidimensionaler Durchflusszytometrie kann dann die zelluläre Zusammensetzung des Bluts sehr genau charakterisiert werden. Mittels Massenspektrometrie werden Veränderungen in den Stoffwechselprodukten und Signalmolekülen im Blut detektiert. Mit Hilfe des Proximity Extension Assays, einer Methode, die nur wenige Mikroliter Blut benötigt, kann die Veränderung von Hunderten verschiedener Proteine untersucht werden. All diese vielschichtigen Daten fließen dann in Computer-gestützte Analysen, die durch maschinelles Lernen molekulare Muster erkennen sollen, die auf einen bestimmten Verlauf, sei es während der akuten Phase oder danach, hindeuten.

Entwicklung eines Wirkstoffkandidaten zur Prävention der Fetalen und Neonatalen Alloimmunen Thrombozytopenie

Zusammen mit dem Fraunhofer ITMP hat das biopharmazeutische Unternehmen Rallybio die frühe klinische Entwicklung des Wirkstoffkandidaten RLYB211 zur Prävention der Fetalen und Neonatalen Alloimmunen Thrombozytopenie (FNAIT) gestartet. Diese seltene aber potenziell lebensbedrohliche Erkrankung wird durch mütterliche Antikörper gegen kindliche Thrombozytenmerkmale ausgelöst und kann bei Föten und Neugeborenen schwerste Blutungen auslösen. Bisher ist eine Prävention der Erkrankung nicht möglich, was sich durch eine Therapie mit dem Immunglobulin RLYB211 ändern könnte.

Die Fetale und Neonatale Alloimmune Thrombozytopenie (FNAIT) tritt bei etwa 1 von 1500 Schwangerschaften auf und gehört damit zu den seltenen Erkrankungen, kann aber in Föten und Neugeborene schwerste Blutungen auslösen. Ursache dafür ist ein Mismatch zwischen mütterlichen und fetalen Thrombozyten – die Mutter bildet Antikörper gegen die kindlichen Thrombozyten, sodass diese vermehrt abgebaut werden, was schließlich zu einer Thrombozytopenie, einem Mangel an Blutplättchen, beim Fötus führt. Zur Entwicklung eines Wirkstoffkandidaten zur Prävention der FNAIT kooperiert die Arbeitsgruppe »Early Clinical Development« des Forschungsbereichs Klinische Forschung des Fraunhofer ITMP in Frankfurt am Main mit dem biopharmazeutischen Unternehmen Rallybio. Hierzu wird der Wirkstoffkandidat RLYB211 im Rahmen einer Phase I Studie in gesunden männlichen Probanden getestet.

Wirkstoff und Wirkprinzip

RLYB211 ist ein aus Plasma gewonnenes Hyperimmunglobulin, das Thrombozyten mit HPA-1a Oberfläche abfängt. HPA-1a ist ein Thrombozytenantigen, das bei FNAIT von der Mutter gegen den Fötus gebildet wird. Durch die Gabe von RLYB211 soll verhindert werden, dass die von der Mutter gebildeten Antikörper die Blutplättchen des Fötus angreifen und zerstören, und es somit zu schweren Blutungen beim Fötus kommt, was lebenslange schwere neurologische Einschränkungen oder den Tod des Kindes verursachen kann.

Die Phase-I-Studie

Im Rahmen der auf der Phase-1-Station des Fraunhofer ITMP durchgeführten Studie, werden HPA-1a-negativen Probanden zunächst Thrombozyten von HPA-1a-positiven Spendern verabreicht. Dies simuliert die Situation von HPA-1a-negativen Müttern, in deren Blutkreislauf fetale HPA-1a-positive Thrombozyten gelangen. Nach Gabe von RLYB211 kann dann quantifiziert werden, in wie weit der Wirkstoff in der Lage ist, die HPA-1a-positiven Thrombozyten des Spenders abzufangen. Somit bekommt man einen ersten Eindruck, ob durch die Gabe des Wirkstoffs tatsächlich die Entwicklung einer Thrombozytopenie im Fötus verhindert werden kann.

Fortsetzung der Kooperation des EU-Konsortiums PROFNAIT

Die Klinische Forschung des Fraunhofer ITMP war bereits beim Vorläuferprojekt der Studie im EU-Konsortium PROFNAIT in enger Kooperation mit dem DRK Blutspendedienst Baden-Württemberg und Hessen involviert. Die ersten Ergebnisse der klinischen Studie, die eine hohe Effektivität des Wirkstoffkandidaten zeigten, wurden auf dem International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)-Kongress 2021 unter Mitwirkung des Fraunhofer ITMP-Forscherteams präsentiert. Aus diesem EU-Projekt entwickelte sich eine anhaltende Kooperation mit der US Biotechfirma Rallybio und eine daraus resultierende First-in-Human-Studie unter Einsatz des Wirkstoffkandidaten.



Der Wirkstoffkandidat RLYB211 wird im Rahmen einer Phase I Studie in gesunden männlichen Probanden auf Wirksamkeit und Verträglichkeit getestet.

Dr. Carmen Walter



carmen.walter@itmp.fraunhofer.de



Im Fokus

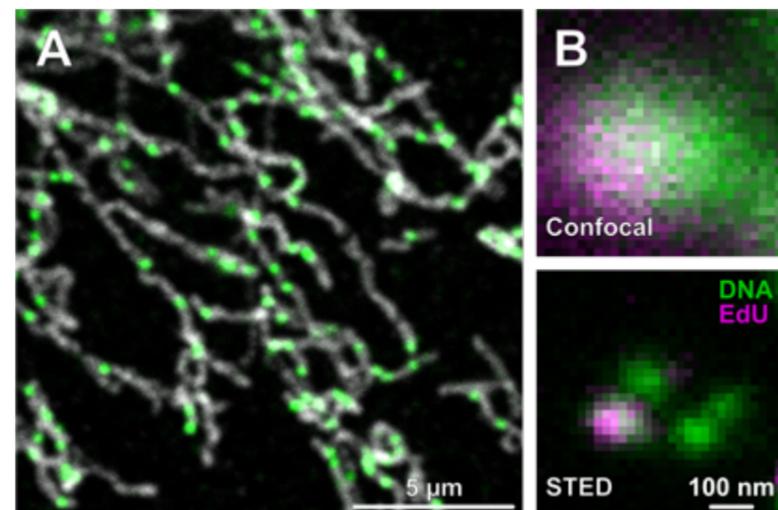


Nanoskopie am Fraunhofer ITMP: Wertvolles Instrument für die Arzneimittelentwicklung 24

Nanoskopie am Fraunhofer ITMP: Wertvolles Instrument für die Arzneimittelentwicklung

Lange Zeit war die Lichtmikroskopie von Abbes Gesetz bestimmt: Die Wellenlänge des verwendeten Lichts begrenzte die maximal mögliche optische Auflösung. Mit der Erfindung der superaflösenden Mikroskopie, oder Nanoskopie, eröffnete sich jedoch ein Fenster in bis dahin ungesehene Welten. Vor allem die Grundlagenforschung in der Zellbiologie, etwa die Forschung an Mitochondrien, profitierte von der Nanoskopie. Die Abteilung Hochauflösende und Automatisierte Mikroskopie des Institutsstandorts Translationale Neuroinflammation und Automatisierte Mikroskopie TNM in Göttingen macht die Nanoskopie für neue Anwendungen zugänglich.

STED-Mikroskopie von mitochondrialen Nukleoiden. (A) Konfokale Übersichtsaufnahme eines mitochondrialen Netzwerks (grau) und der mitochondrialen DNA (mtDNA, Nukleoide; grün) in einer menschlichen Zelle. (B) Vergleich konventioneller Mikroskopie (Confocal) mit Nanoskopie (STED). Die STED-Mikroskopie erlaubt die Visualisierung einzelner Nukleoide und die Unterscheidung zwischen replikationsaktiven (magenta, EdU) und -inaktiven Nukleoiden (grün, DNA).



Die Erschließung des Nanokosmos

Im 19. Jahrhundert erkannte Ernst Abbe, dass die Auflösung eines Lichtmikroskops aufgrund der Wellennatur des Lichts limitiert ist. Er formulierte das nach ihm benannte Abbesche Gesetz, welches besagt, dass die maximal erreichbare Auflösung abhängig von der verwendeten Wellenlänge des Lichts ist. Im Falle des sichtbaren Spektrums sind das etwa 200 nm, was etwa einem Dreihundertstel der Dicke eines menschlichen Haares entspricht. In der mikroskopischen Praxis bedeutet dies, dass zwei fluoreszierende Punkte, die näher zusammenliegen als 200 nm, optisch nicht getrennt werden können und im Fluoreszenzmikroskop als ein einziger Lichtfleck erscheinen. Diese, von der Universität Jena sogar auf einem Denkmal in Stein gehauene, Gesetzmäßigkeit

galt bis in die späten 1990er Jahre als unverrückbarer Grundsatz in der Lichtmikroskopie. Die Beugungsgrenze des Lichts war eine Barriere, deren andere Seite buchstäblich im Dunklen lag.

Erst die Entwicklung der superaflösenden Mikroskopie, oder Nanoskopie, für deren Erfindung unter anderem Prof. Stefan Hell vom Göttinger Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie (jetzt: Multidisziplinäre Naturwissenschaften) 2014 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet wurde, brachte Licht ins Dunkle. Zwar hat die von Abbe erkannte Beugungsgrenze des Lichts weiterhin Bestand, sie lässt sich aber mit einem Trick umgehen: Die Nanoskopie basiert auf dem Konzept, dass einzelne, nahe beieinanderliegende Farbstoffmoleküle nacheinander zur Fluoreszenz angeregt werden und ihre emittierten Photonen daher unabhängig detektiert werden können. Auf diese Weise lassen sich zwei Punkte abbilden, deren Abstand voneinander weit unterhalb der Beugungsgrenze der verwendeten Lichtwellenlänge liegt.

Eine Herausforderung der Nanoskopie ist die Tatsache, dass die Bildaufnahmezeiten in der Regel verhältnismäßig lang sind. Derzeit sind die Aufnahmen meist auch mit einem hohen personellen Aufwand für Probenpräparation, Aufnahme und Auswertung verbunden. Ein wichtiges Forschungsziel der Arbeitsgruppe von Prof. Stefan Jakobs am 2021 gegründeten Göttinger Standort Translationale Neuroinflammation und Automatisierte Mikroskopie TNM ist es daher, Nanoskopiesysteme zu

entwickeln, die diese Prozesse automatisiert durchführen können. Mit deren Hilfe werden Forschende einfacher als bisher vom Mikrokosmos in den Nanokosmos vorstoßen.

Mehr als nur Bilder

Die Arbeitsgruppe um Prof. Stefan Jakobs nutzt verschiedene Nanoskopieverfahren, einschließlich der in Göttingen erfundenen STED-Mikroskopie, um die innere Architektur von Mitochondrien zu untersuchen. Diese Zellorganellen haben einem Durchmesser von weniger als einem halben Mikrometer, sodass ihre Größe nahe der klassischen Beugungsgrenze liegt. Mitochondrien gelten als die Kraftwerke der Zelle und sind essenziell für zahlreiche zelluläre Prozesse. Störungen in der mitochondrialen Funktion, die oftmals mit einer Änderung der mitochondrialen Struktur einhergehen, sind mit verschiedenen schweren Erkrankungen, wie etwa neurodegenerativen Erkrankungen oder Kardiomyopathien verbunden.

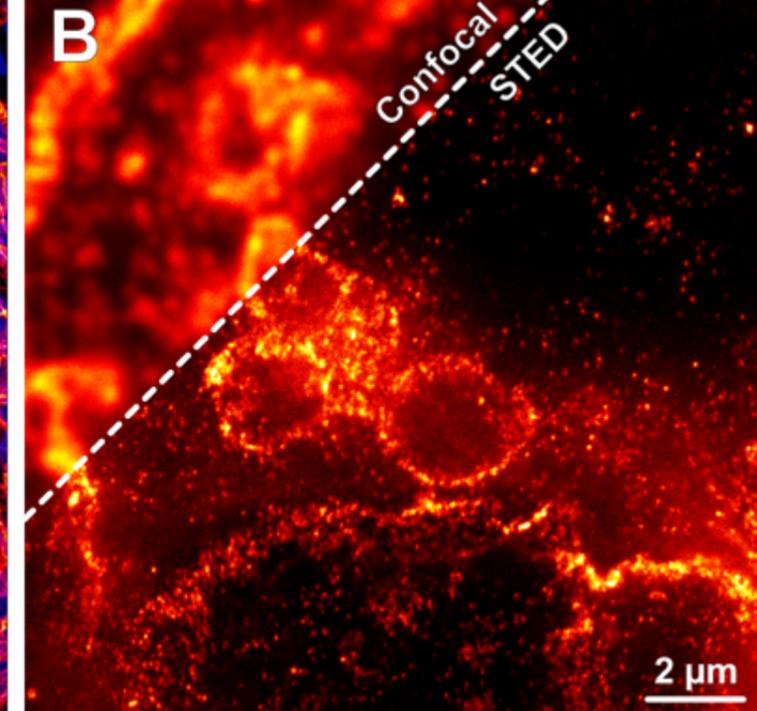
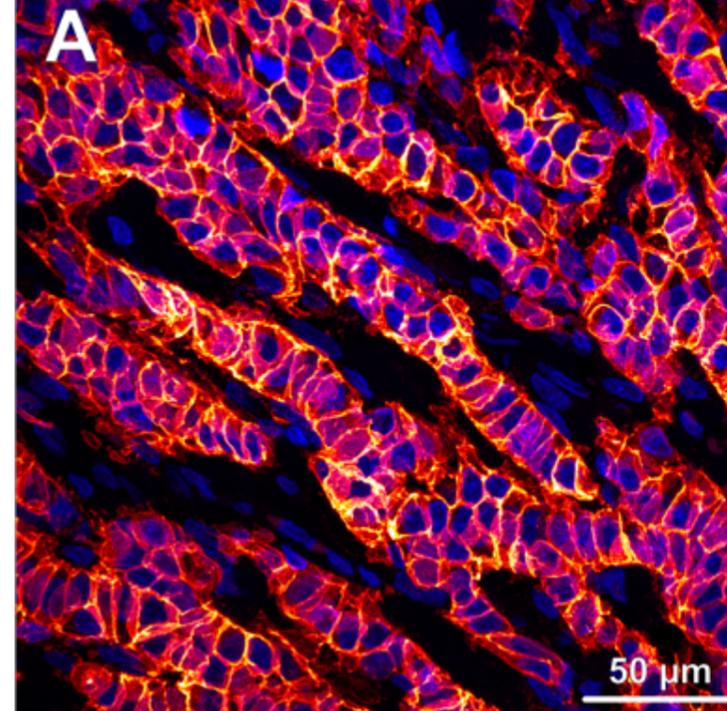
Mitochondrien besitzen ihr eigenes Erbgut, die mitochondriale DNA. Sie kodiert für einige essenzielle Proteine der Atmungskette und ist in großen Protein-DNA-Komplexen, sogenannten Nukleoiden organisiert, die über das gesamte Mitochondrienetzwerk einer Zelle verteilt sind (Abb. 1A). Eine einzelne humane Zelle enthält hunderte Nukleoide. Erst kürzlich konnte die Arbeitsgruppe um Prof. Stefan Jakobs mit Hilfe der STED-Mikroskopie nachweisen, dass nur ein Teil der zellulären Nukleoidpopulation replikations- und

transkriptionsaktiv ist, während ein anderer Teil inaktiv ist (Abb. 1B). Dieser überraschende Fund wäre ohne die Nanoskopie nicht möglich gewesen.

Potenzial für die Klinische Forschung

Tatsächlich sind verschiedene Nanoskopieverfahren in vielen zellbiologischen Forschungslaboren inzwischen keine Seltenheit mehr, während sie bisher in der klinischen Forschung und Diagnostik nur selten Anwendung finden. Das Team um Prof. Stefan Jakobs konnte zeigen, dass Nanoskopie nicht nur auf frischen, sondern ebenso auf archivierten, menschlichen Gewebeschnitten möglich ist. Mittels STED-Nanoskopie konnten sie die Verteilung und Lokalisation einzelner Cluster von Markerproteinen selbst in jahrzehntealten in Paraffin eingebetteten Gewebeschnitten auflösen (Abb. 2). Demnach schlummert möglicherweise in den klinischen Gewebebanken ein bisher nicht zugänglicher Schatz an Informationen, der mittels Nanoskopie ans Licht geholt werden kann. Die Erhebung dieser Informationen könnte sich für die Entwicklung einer zukünftigen personalisierten Medizin als sehr wichtig erweisen.

Mit verschiedenen hochauflösenden Mikroskopen und der notwendigen Anwendungsexpertise wird die Arbeitsgruppe Hochauflösende und Automatisierte Mikroskopie des Fraunhofer ITMP Standorts TNM ihre Kunden und Kooperationspartner von der Probenvorbereitung, über die eigentliche Bildaufnahme bis zur Datenanalyse unterstützen können.



STED-Mikroskopie von Brustkrebszellen in Paraffin-eingebettetem Brustkrebsgewebe. (A) Das Übersichtsbild zeigt die Zellkerne (blau) und mit Immunfluoreszenz detektierte HER2-Proteine (rot). (B) Einzelne HER2-Protein-Cluster auf der Zellmembran und auf Vesikeln innerhalb der Zelle werden erst mit Hilfe der Nanoskopie sichtbar.

Prof. Dr. Stefan Jakobs



stefan.jakobs@itmp.fraunhofer.de



Im Gespräch

»Drug Repurposing« als Strategie im Kampf gegen COVID-19 28

»Drug Repurposing« als Strategie im Kampf gegen COVID-19

Im Frühjahr 2019, lange vor Beginn der Corona-Pandemie, hat der Fraunhofer ITMP ScreeningPort, der Hamburger Standort des Fraunhofer ITMP, in den Bereich Drug Repurposing investiert und die »Fraunhofer ITMP Repurposing Collection« erworben, um Fraunhofer in diesem sich entwickelnden Feld zu positionieren, insbesondere bei der Suche nach Therapien für seltene Erkrankungen. Initiiert wurde dies von Dr. Philip Gribbon, Leiter des Hamburger Standorts und des Innovationsbereichs Drug Screening & Compound Repurposing, da die Neupositionierung von Medikamenten eine attraktive und pragmatische Strategie darstellt, um die Entwicklung der translationalen Medizin voranzutreiben. Philip Gribbon hat am Imperial College in London promoviert und war unter anderem bei Pfizer und GSK in der Arzneimittelforschung tätig, bevor er zu Fraunhofer kam.

Was versteht man unter Repurposing von Arzneimitteln?

Unter Repurposing oder Neupositionierung von Arzneimitteln versteht man die Wiederverwendung bereits bekannter bioaktiver Substanzen für neue Krankheiten. Die Erprobung bereits zugelassener oder gescheiterter Arzneimittel - für die die Arzneimittelsicherheit bereits nachgewiesen wurde - für neue Indikationen kann den Patienten schnell Vorteile bringen, da die mit der Arzneimittelentwicklung verbundenen Kosten und der Zeitaufwand erheblich reduziert werden.

Was ist der Vorteil des Repurposing gegenüber der herkömmlichen Arzneimittelentwicklung?

Weniger als 15 % der Wirkstoffe, die in die klinischen Entwicklungsphasen eintreten, werden zugelassen. Oftmals scheitern neue Medikamente ganz am Ende ihrer Entwicklungszyklen, wenn die Sicherheit und Wirksamkeit des Medikaments in klinischen Studien getestet wird. Die extrem hohe Abbruchquote in den späten Entwicklungsphasen macht die konventionelle Arzneimittelentwicklung zu einem kostenintensiven und zeitaufwändigen Unterfangen. Daher kann die Suche nach neuen Indikationen für bereits zugelassene oder gescheiterte Arzneimittel, deren Sicherheit bereits nachgewiesen wurde, den Patienten rasch Vorteile bringen. Zu den bisherigen Erfolgen des »drug-repurposing« in verschiedenen Krankheitsbereichen gehören Thalidomid zur Behandlung des Multiplen Myeloms, Methotrexat zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis und Minocycline zur Behandlung des Fragilen X-Syndroms.

Was zeichnet die »Fraunhofer ITMP Repurposing Collection« aus?

Die »Fraunhofer ITMP Repurposing Collection« ist eine der größten Sammlungen ihrer Art in Europa und umfasst rund 5600 zumeist zugelassene Arzneimittel, von denen über 3000 in 600 verschiedenen Indikationen klinische



Dr. Philip Gribbon,
Standortleiter Hamburg und
Innovationsbereichsleiter
Drug Screening &
Substanz Repurposing



Im Januar 2020 hatte unsere Kollegin, Professor Sandra Ciesek vom Institut für Medizinische Virologie am Universitätsklinikum Frankfurt, Zugang zu einigen der ersten klinischen Isolate des Coronavirus in Europa und entwickelte in kürzester Zeit ein Screening-kompatibles Testsystem. In enger Zusammenarbeit mit Prof. Ciesek haben wir dann damit begonnen, die Sammlung von über 5600 bioaktiven Verbindungen des Fraunhofer ITMP, darunter 3000 zugelassene Arzneimittel, auf ihre antivirale Aktivität hin zu untersuchen.«

*»Fraunhofer ITMP
Repurposing Collection«:
Substanzbibliothek mit ca.
5600 zumeist zugelassenen
Arzneimitteln.*

Neue Behandlungsmethoden und Mechanismen

Das jüngst zugelassene und von Pfizer entwickelte COVID-19-Medikament »Paxlovid«, hemmt die Hauptprotease (MPro) von SARS-CoV-2 und zeigt damit, dass die gezielte Beeinflussung der Proteaseaktivität eine sinnvolle therapeutische Strategie darstellt, der auch wir folgen.

www.exscalate4cov.eu

www.itmp.fraunhofer.de/en/drug-repurposing-as-strategy-in-the-fight-against-covid-19

Anwendung gefunden haben. Die Sammlung enthält auch präklinische Wirkstoffe mit unterschiedlichen Validierungsgraden. Die Wirkstoffsammlung ist mit einer frei zugänglichen kuratierten Datenbank (clue-IO des BROAD-Instituts) verknüpft, die umfassende Metadaten enthält und damit die Interpretation der Daten unterstützt und Rückschlüsse auf den Wirkmechanismus des Medikaments in dem neuen Krankheitsgebiet zulässt.

Wie kann Drug Repurposing im Rahmen von COVID-19 helfen?

Seit Beginn der Pandemie läuft ein Wettlauf um die Entwicklung von Impfstoffen und Medikamenten zur Bekämpfung des SARS-CoV-2-Virus. Die Entwicklung von Impfstoffen hat sich als erfolgreich erwiesen, aber es besteht nach wie vor die Notwendigkeit, Therapeutika zu finden, um diejenigen behandeln zu können, die nicht geimpft wurden, bei denen der Impfstoff nicht wirksam genug ist, die an neuen Virusvarianten erkranken, welche der Impfstoff-induzierten Immunreaktion entgehen, oder um die Krankheit zu verhindern.

Als wir mit der Suche nach Medikamenten gegen SARS-CoV-2 begonnen haben, war noch nicht klar, wie die Virusinfektion Gewebe und Organe beeinträchtigt und wie dies zur Entwicklung der Krankheit beiträgt. Dieses Wissen über die Infektions- und Krankheitsmechanismen ist normalerweise entscheidend für die Entwicklung von Arzneimitteln. Nur dann ist es den Forschern möglich, direkt auf die Virusreplikation oder das Virus-Wirt-Interaktom einzuwirken. Am Fraunhofer ITMP in Hamburg haben wir Erfahrung mit dem Einsatz von Hochdurchsatzverfahren zum Screening von Substanzbibliotheken zur Identifizierung antiviraler Wirkstoffkandidaten. Wir haben die Möglichkeit erkannt, dass durch das Screening bereits bekannter Medikamente und Medikamentenanaloga gegen SARS-CoV-2, die identifizierten Wirkstoffkandidaten schnell in-vivo-Wirksamkeitsstudien und schließlich klinischen Wirksamkeitsstudien der Phasen II und III zugeführt werden können. Gleichzeitig können die umfangreichen Sicherheitstests der Phase I reduziert werden, die normalerweise für neuartige Substanzen erforderlich sind.

Wie haben Sie mit den SARS-CoV-2-Repurposing-Projekten begonnen?

Im Januar 2020 hatte unsere Kollegin, Prof. Dr. Sandra Ciesek, Direktorin des Instituts für Medizinische Virologie am Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Zugang zu einigen der ersten klinischen Isolate des Coronavirus in Europa und entwickelte in kürzester Zeit ein Screening-kompatibles Testsystem. In enger Zusammenarbeit mit Prof. Ciesek begannen wir dann mit dem Screening der Substanzen der »Fraunhofer ITMP Repurposing Collection« auf ihre antivirale Aktivität.

Prüfung der Mikrotiterplatten, welche die Substanzen der »Fraunhofer ITMP Repurposing Collection« enthalten.



Projektergebnisse des EU-geförderten Projekts EXSCALATE4CoV.

Da zu diesem Zeitpunkt vollständige Viren im Screening-Assay verwendet wurden, schickten wir die Platten zum Testen in das Biosicherheitsstufe 3 (BSL-3) Labor von Prof. Ciesek in Frankfurt am Main. Innerhalb von drei Monaten hatten wir die ersten Ergebnisse online veröffentlicht¹ und schließlich die Primärdaten in ChEMBL und das Image Data Repository hochgeladen. All diese unmittelbaren Aktivitäten waren nur durch die enormen Anstrengungen der Fraunhofer-Gesellschaft möglich, die die Forschung im Rahmen des schnell installierten »Fraunhofer versus Corona«-Programms gefördert hat.

An welchen weiteren Projekten sind Sie inzwischen beteiligt?

In der Zwischenzeit haben wir im Rahmen von EU- und BMBF-geförderten Initiativen mehrere weitere Verbundprojekte zur Bekämpfung von COVID-19 initiiert. Das am weitesten fortgeschrittene ist das von der Europäischen Kommission finanzierte Projekt EXSCALATE4CoV, das High-End-Rechenanlagen, Ressourcen für die Wirkstoffforschung und BSL-3-Hochdurchsatz-Screening zusammenführt und darauf abzielt, durch Repurposing Kandidaten für einen schnellen Zugang zu in-vivo-Studien und klinischen Untersuchungen zu identifizieren.

Da inzwischen mehr über die viralen Eintritts- und Replikationsmechanismen bekannt ist, haben wir uns auch auf die Identifizierung von Inhibitoren für Schlüsselenzyme, wie die viralen Proteasen Mpro und PLpro sowie die virale Helikase, konzentriert. Unsere Daten zu PLpro - ebenfalls ein Ergebnis des EXSCALATE4CoV-Projekts - wurden im Rahmen einer Zusammenarbeit mit der European Lead Factory weiterverfolgt, die zu einem Screening mit weiteren 550 000 verschiedenen Verbindungen führte. Viele Daten wurden bereits der wissenschaftlichen Gemeinschaft zur Weiterverwendung zur Verfügung gestellt und in der ChEMBL-Datenbank hinterlegt.

Wann werden die ersten Patienten von Ihren Forschungsergebnissen profitieren können?

Als Ergebnis dieser Bemühungen im Rahmen von EXSCALATE4CoV befindet sich ein Wirkstoff (Raloxifen) - ursprünglich ein auf dem Markt befindliches Mittel zur Behandlung von Osteoporose - derzeit in der Endphase einer klinischen Studie der Phase II bei Patienten im Frühstadium einer SARS-CoV-2-Infektion.

¹ Ellinger, B. et al. A SARS-CoV-2 cytopathicity dataset generated by high-content screening of a large drug repurposing collection. (2021) Sci Data; DOI: 10.1038/s41597-021-00848-4

Dr. Philip Gribbon



philip.gribbon@itmp.fraunhofer.de

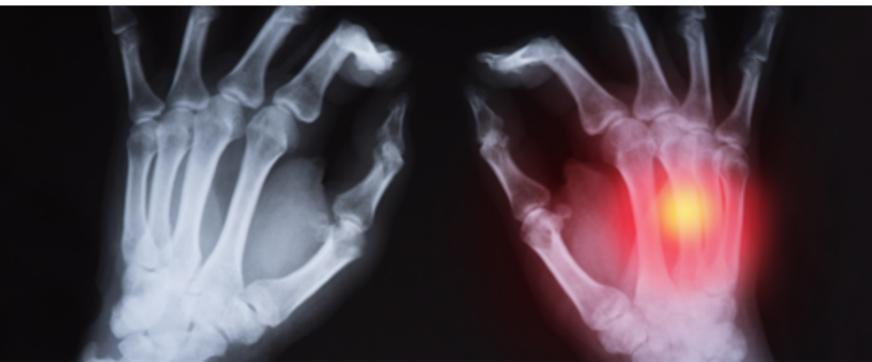


Publikations-Highlights

- Neues intrazelluläres Wirkprinzip zur Behandlung der vielfältigen Symptome der Psoriasis Arthritis 34
- Die Nutzung der zellulären Müllabfuhr zur Behandlung von Krankheiten 35
- Lokale Partnerschaft treibt SARS-CoV-2-Forschung am Fraunhofer ITMP in Hamburg voran 36
- Wenn der Körper sich selbst angreift – Neues Medikament für die Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria 37

Neues intrazelluläres Wirkprinzip zur Behandlung der vielfältigen Symptome der Psoriasis Arthritis

Der orale reversible Januskinase (JAK)-Inhibitor Upadacitinib zeigt seine Wirksamkeit bei den verschiedenen Krankheitsdomänen der kutanen und muskuloskelettalen Erkrankung Psoriasis Arthritis.



JAK-Inhibitor Upadacitinib demonstriert werden. Durch das innovative Design erlaubte die Studie nicht nur die Analyse bezüglich der Unterschiede zu Placebo, sondern auch den direkten Vergleich zu einer Biologika-Therapie mit dem TNF-Inhibitor Adalimumab. So konnte erstmals gezeigt werden, dass eine orale Therapie mit Upadacitinib der Adalimumab-Therapie mindestens gleichwertig (15 mg Dosierung) und in höherer Dosierung (30 mg) sogar potenziell überlegen ist.

Die PsA führt zu unterschiedlichen Entzündungen des Bewegungsapparates. Neben der Arthritis selbst sind auch Sehnenansätze und Weichteilgewebe mitbetroffen.

Die Psoriasis Arthritis (PsA) ist eine chronische Entzündung des Bewegungsapparates, die mit Schmerzen, Funktionseinschränkungen und Gelenkerstörungen einhergeht. Sie betrifft ca. 30 % der Patienten mit einer Schuppenflechte (Psoriasis), eine der häufigsten Hauterkrankung in Europa. Bislang sind die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten eingeschränkt. Viele orale Therapien sind unzureichend wirksam, die meisten modernen Therapien können nur als Injektion oder Infusion verabreicht werden. Die Entwicklung neuer wirksamer Therapiemöglichkeiten ist daher für Patienten mit PsA dringend geboten.

Neben dem guten Ansprechen auf die Therapie mit Upadacitinib auf die klassische Gelenkentzündung (Arthritis) konnte in der Studie auch gezeigt werden, dass sich weitere Manifestationen der Erkrankung durch die Behandlung deutlich bessern. Nach 24-wöchiger Therapie waren über die Hälfte der Patienten mit Sehnenansatzentzündungen (Enthesitis) symptomfrei, die sogenannte Daktylitis verschwand bei über 70% der Patienten und über 60% der Patienten hatten im Verlauf eine Verbesserung der Hautsymptome um mindestens 75%.

Unter anderem auf Basis dieser Studie mit mehr als 1700 eingeschlossenen Patienten ist das Medikament inzwischen zur Behandlung der PsA zugelassen worden. Damit steht den Patienten mit PsA nun eine wirksame, sichere und in der Anwendung unkomplizierte Tabletentherapie zur Behandlung der unterschiedlichen Symptome zur Verfügung.

Genau hier liegt ein Schwerpunkt des Fraunhofer ITMP Hauptstandorts Frankfurt: Die Erforschung neuer diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten bei der PsA. Durch eine große klinische Expertise in diesem Feld sowie den Zugang zu Patienten mit PsA für anwendungsbezogene Forschungsprojekte über die interdisziplinären Schwerpunktambulanzen des kooperierenden Universitätsklinikums Frankfurt, kann der hohe klinische Forschungsbedarf in der Indikation PsA mit innovativen Studiendesigns adäquat adressiert werden.

In der »SELECT-PsA 1«-Studie konnte nun die Wirksamkeit einer oralen Therapie mit dem

PD Dr. Frank Behrens



frank.behrens@itmp.fraunhofer.de

McInnes et al.
Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis.
N Engl J Med. 2021 Apr 1.
DOI: [10.1056/NEJMoa2022516](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022516).

Die Nutzung der zellulären Müllabfuhr zur Behandlung von Krankheiten

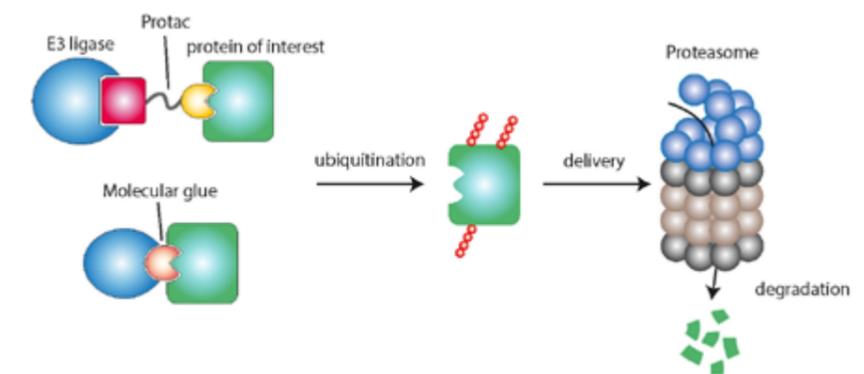
Eine neue Klasse von Wirkstoffen induziert den gezielten Abbau krankheitsassoziierter Proteine. Dabei spielen bestimmte Enzyme, sogenannte E3-Ubiquitin-Ligasen, eine zentrale Rolle.

Das Ubiquitin-Proteasom-System (UPS) spielt eine wichtige Rolle bei der Qualitätssicherung zellulärer Prozesse: An fehlgefaltete und andere zum Abbau vorgesehene Proteine wird eine Markierung aus mehreren Ubiquitin-Molekülen angehängt, was dazu führt, dass sie in das Proteasom, den zellulären »Schredder« transportiert und dort abgebaut werden. Die Ubiquitinierung wird dabei durch eine bestimmte Gruppe von Enzymen, die sogenannten E3-Ligasen, katalysiert.

Dieser Prozess wird mittlerweile auch für die Entwicklung neuartiger Wirkstoffe verwendet, um krankmachende Proteine gezielt abzubauen: Sogenannte »proximity-inducing drugs« binden sowohl an das Zielprotein als auch an eine E3-Ligase, bringen diese in räumliche Nähe und bewirken damit die Ubiquitinierung und den Abbau des Zielproteins. Je nach Aufbau und Molekülgröße unterscheidet man dabei wie in der Abbildung dargestellt sogenannte PROTACs (pro-teolysis-targeting chimeras) und »molekulare Kleber« (molecular glues).

PROTACs sind bifunktionelle Moleküle mit einem Bindemotiv für das Zielprotein und einem Bindemotiv für die E3-Ligase, die über einen geeigneten Linker miteinander verknüpft sind. Während bereits Bindemotive für eine ganze Reihe von Zielproteinen gefunden wurden, ist die Zahl der mit PROTACs adressierbaren E3-Ligasen aktuell noch sehr

Kannt A, Đikić I.
Expanding the arsenal of E3 ubiquitin ligases for proximity-induced protein degradation.
Cell Chem Biol, 2021 Jul 15, Epub 2021 May 3.
DOI: [10.1016/j.chembiol.2021.04.007](https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2021.04.007).



begrenzt: Nur etwa zwei Prozent der über 600 bekannten E3-Ligasen konnten bisher durch »proximity-inducing drugs« für den gezielten Abbau von Proteinen eingesetzt werden. Durch die Ansteuerung von E3-Ligasen, die beispielsweise nur in bestimmten Zellen oder Geweben vorkommen oder nur unter bestimmten Bedingungen, etwa bei Vorliegen einer Erkrankung, exprimiert werden, ließe sich die Spezifität von »proximity-inducing drugs« deutlich verbessern und das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen verringern.

Die Publikation gibt einen Überblick über die wichtigsten Klassen von E3-Ubiquitin-Ligasen, ihre Expressionsprofile und ihre potenzielle Eignung, für den induzierten Proteinabbau rekrutiert zu werden. Außerdem fasst sie die E3-Ligasen, die bislang für den molekularen Abbau genutzt werden, zusammen und zeigt die Herausforderungen und Möglichkeiten für die Nutzung neuer E3-Ligasen zum gezielten Abbau krankmachender Proteine auf. Darüber hinaus werden Technologien vorgestellt, mit denen neue Bindemotive für alternative E3-Ligasen identifiziert und damit das Arsenal an »proximity-inducing drugs« deutlich vergrößert werden kann.

Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von PROTACs und »molecular glues«. Beide bringen das Zielprotein und eine E3-Ubiquitin-Ligase in räumliche Nähe, was zur Ubiquitinierung und dem proteasomalen Abbau des Zielproteins führt.

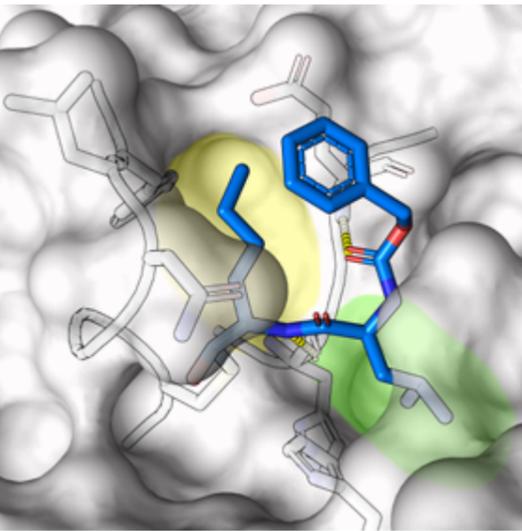
PD Dr. Aimo Kannt



aimo.kannt@itmp.fraunhofer.de

Lokale Partnerschaft treibt SARS-CoV-2-Forschung am Fraunhofer ITMP in Hamburg voran

In einem röntgenkristallographischen Hochdurchsatz-Screening mit Repurposing-Substanzen wurden Hemmstoffe des aktiven Zentrums sowie allosterische Hemmstoffe der SARS-CoV-2-Hauptprotease identifiziert.



Ausschnittvergrößerung des aktiven Zentrums von SARS-CoV-2 Mpro (PDB 2Q6G) mit gebundenem Peptidsubstrat (Calpeptin, blaues Stabmodell). Die Oberfläche von Mpro ist in grau dargestellt, wobei ausgewählte interagierende Reste als Stabmodell und die Substratbindetaschen als farbige Bereiche gezeigt sind. Wasserstoffbrückenbindungen sind durch gestrichelte Linien dargestellt.

Seit zwei Jahren hat das Coronavirus SARS-CoV-2 unsere Gesellschaft fest im Griff und ein Ende der Pandemie ist noch nicht abzusehen. Neben großen internationalen und nationalen Projekten, wie die Fraunhofer-Initiative »Fraunhofer vs. Corona« eindrucksvoll zeigt, sind auch lokale Kooperationsprojekte wichtige und erfolgreiche Möglichkeiten um innovative Konzepte umzusetzen. Ein Beispiel für eine aus einem lokalen Netzwerk entstandene Kooperation ist die Zusammenarbeit zwischen dem Fraunhofer ITMP ScreeningPort in Hamburg, dem Deutschen Elektronen-Synchrotron DESY und dem Bernhard Nocht Institut für Tropenmedizin. Mit ihren komplementären Technologien haben die drei Institute gemeinsam Inhibitoren für die SARS-CoV-2 Protease Mpro, einem für die Vermehrung des Virus essenziellen Enzym, identifiziert und charakterisiert. Am DESY wurde hierzu

ein semiautomatisiertes Verfahren entwickelt um Proteinstrukturen zu untersuchen. Dieses Verfahren wurde genutzt, um Proteinkristalle mit und ohne gebundenem Liganden zu vermessen. Insgesamt wurden mehr als 8200 Datensätze erzeugt. Es konnten bis zu 450 Proteinstrukturen pro Tag und Messplatz vermessen werden, was insgesamt über 41 Terabyte an Daten produzierte. Die Substanzen für diese Untersuchung stammten aus der »Fraunhofer ITMP Repurposing Collection«, die als eine der größten Substanzsammlungen dieser Art gilt. Insgesamt umfasst diese Bibliothek gut 5600 chemische Verbindungen mit klinischer Zulassung oder in präklinischer Validierung. Es konnte gezeigt werden, dass 43 dieser Verbindungen eine Wechselwirkung mit der SARS-CoV-2 Protease eingehen. Die Strukturdaten für 29 Mpro-Inhibitor-Komplexe waren von so hoher Qualität, dass sogar der Bindungsmodus bestimmt werden konnte. Alle Partner arbeiteten mit Hochdruck an der Bestätigung dieser Ergebnisse, so dass bereits 6 Wochen nach Projektstart vollständige Datensätze vorlagen. Neben 7 kovalent und 9 nicht-kovalent bindenden Inhibitoren des aktiven Zentrums der Protease konnten auch zwei Oberflächenbereiche des Proteins identifiziert werden, an welche allosterisch wirkende Inhibitoren binden. Die Daten wurden im Mai 2021 in Science publiziert.

Günther et al.
X-ray screening identifies active site and allosteric inhibitors of SARS-CoV-2 main protease.
Science, 2021 May 7, Epub 2021 Apr 2.
DOI: [10.1126/science.abf7945](https://doi.org/10.1126/science.abf7945).

Wenn der Körper sich selbst angreift – Neues Medikament für die Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria

Eine neue klinische Studie unter Beteiligung des Berliner Standorts des Fraunhofer ITMP zeigt vielversprechende Ergebnisse für die Wirksamkeit eines neuen Medikaments bei chronischer spontaner Urtikaria.

Die chronische spontane Urtikaria (CSU) ist eine Erkrankung, bei der über einen Zeitraum von mindestens sechs Wochen regelmäßig wiederkehrende, stark juckende Quaddeln ohne erkennbaren äußeren Grund überall auf der Haut erscheinen und manchmal von Schwellungen im Gesichtsbereich (Angioödem) begleitet werden. Die Ursache der CSU liegt vermutlich in der Produktion sogenannter Autoantikörper. Normalerweise produziert unser Körper Antikörper gegen körperfremde Stoffe, um uns z. B. gegen Krankheitserreger wie Bakterien oder Viren, die von außen in den Körper eindringen, zu schützen. Im Gegensatz dazu richten sich bei dieser Erkrankung Autoantikörper nicht gegen etwas Fremdes, sondern gegen körpereigene Eiweiße und sind durch die Aktivierung von Mastzellen in der Haut für Ausschüttung von Histamin verantwortlich. Histamin ist eine Substanz, die eine zentrale Rolle in der Abwehr körperfremder Stoffe, aber auch bei allergischen Reaktionen, spielt. Als ein Botenstoff der Entzündungsreaktion, führt es über die Aktivierung von Blutgefäßen und Nervenfasern zum Anschwellen des Gewebes, und löst somit die Symptome der CSU, die juckenden Quaddeln und Angioödem, aus. Die bisherige Standardtherapie, die Blockade der Histaminwirkung durch Antihistaminika, schlägt leider nur bei wenigen Patientinnen und Patienten mit

Metz et al.
Fenebutinib in H1 antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: a randomized phase 2 trial.
Nat Med., 2021 Nov, Epub 2021 Nov 8.
DOI: [10.1038/s41591-021-01537-w](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01537-w).

Überall auf der Haut stark juckende Quaddeln, teils begleitet von Angioödem im Gesichtsbereich - die meisten Patientinnen und Patienten leiden jahrelang unter diesen Beschwerden.



einer CSU ausreichend an. Hoffnung für eine zukünftige, adäquate Behandlungsmöglichkeit dieser Patientinnen und Patienten verheißt die kürzlich durchgeführte klinische Studie, deren Ergebnisse nun im Journal »Nature Medicine« veröffentlicht wurden. Hier erhielten Patientinnen und Patienten mit CSU, die auf die Standardbehandlung mit Antihistaminika nicht ansprachen, das Medikament Fenebutinib oder ein Scheinmedikament (Placebo). Bei Fenebutinib handelt es sich um einen Wirkstoff in Tablettenform, der die Aktivierung von Mastzellen und damit die Freisetzung von Histamin aus den Mastzellen verhindern kann. Darüber hinaus hat dieser Wirkstoff auch Effekte auf die Antikörperbildung, sodass möglicherweise sogar die Ursache für die Mastzellaktivierung, die Produktion der für die CSU verantwortlichen Autoantikörper, vermindert werden kann. Nach der achtwöchigen Studie mit Fenebutinib waren die Symptome bei vielen Patientinnen und Patienten gut unter Kontrolle, einige hatten sogar gar keine Krankheitssymptome mehr. Fenebutinib könnte daher künftig bisherige Standardtherapien bei der CSU wirkungsvoll ergänzen.

Andrea Zaliani



andrea.zaliani@itmp.fraunhofer.de

Prof. Dr. Marcus Maurer



marcus.maurer@itmp.fraunhofer.de



Menschen und Ereignisse

Kurz berichtet

Mitarbeitende, Begegnungen, Erfolge, Veranstaltungen und neue Perspektiven am Fraunhofer ITMP.



Auszeichnungen für die »Corona-Erklärerin« Prof. Dr. Sandra Ciesek

Seit Ende August 2020 ist Prof. Dr. Sandra Ciesek, Direktorin des Instituts für Medizinische Virologie am Universitätsklinikum Frankfurt und Mitarbeiterin des Fraunhofer ITMP, regelmäßiger Gesprächsgast in der preisgekrönten NDR-Podcast-Serie »Coronavirus-Update«. Im wöchentlichen Wechsel mit Prof. Dr. Christian Drosten, Leiter des Instituts für Virologie der Berliner Charité, klärt sie hier die Öffentlichkeit allgemeinverständlich über wissenschaftliche Debatten zur Covid-19-Pandemie und die aktuellen Erkenntnisse der Corona-Forschung auf.

Diese Form der öffentlichkeitswirksamen Wissenschaftskommunikation wurde 2021 gleich mehrfach gewürdigt: Der Deutsche Hochschulverband (DHV) zeichnete Prof. Dr. Sandra Ciesek und Prof. Dr. Christian Drosten am 31. Mai für ihre Verdienste als »Corona-Aufklärer« als »Hochschullehrer/in des Jahres« aus. Die beiden Virologen erhielten die Auszeichnung insbesondere für ihr öffentlichkeitswirksames Auftreten und ihren Mut, trotz häufiger Kritik weiterhin aus ihrem wissenschaftlichen Umfeld herauszutreten und das »Abenteuer Forschung« mit einer breiten Öffentlichkeit zu teilen und so in Krisenzeiten das Vertrauen der Gesellschaft in die Wissenschaft zu stärken. Am 3. September verlieh die Urania Berlin den beiden Podcast-Protagonisten die traditionsreiche Urania-Medaille für die gesellschaftliche Aufklärung zur Corona-Pandemie. Weiterhin wurde Prof. Dr. Sandra Ciesek am 5. November zusammen mit der Wissenschaftsjournalistin Dr. Mai Thi Nguyen-Kim für ihre Verdienste in der Corona-Pandemie mit dem Hessischen Kulturpreis 2021 ausgezeichnet.



»Phialogics«: Innovative Biologika zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen

Nach mehrjähriger Forschung am Fraunhofer-Institut für Translationale Medizin und Pharmakologie ITMP hat ein Team von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern im August 2021 das Spin-off »Phialogics« ausgegründet. »Phialogics – the immune tolerance company« ist ein Biotech-Unternehmen der präklinischen Phase, das sich der Entwicklung innovativer Biologika zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen widmet.

Das Fraunhofer ITMP Spin-off »Phialogics« nutzt eine proprietäre Protein-Engineering-Technologie, um Immun-Checkpoint-Modulatoren zu entwickeln, die die Immunantwort bei Autoimmunerkrankungen wieder ins Gleichgewicht bringen. Der bahnbrechende Ansatz von »Phialogics« zielt darauf ab, die therapeutische Wirkung zu maximieren und gleichzeitig die Nebenwirkungen bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen zu reduzieren. Dadurch sollen unter anderem Gewebe- und Organschäden vermieden werden, die bei Intensivpatienten zu Multiorganversagen führen können.

Das Gründungsteam verfügt über umfangreiches Know-how aus Forschung und reichhaltige Erfahrungen aus der Industrie. Diese Expertise will das Team einsetzen, um zum Wohle der Patienten eine neue Generation immun-modulatorischer Medikamente zu entwickeln.



Webseite: www.phialogics.com



»Jugend forscht« trotz der Pandemie - diesmal einfach mal anders

Bei den eigenen Fußspuren an die Zukunft denken, Verantwortung zu übernehmen und die Zukunft formen – dazu sollte das diesjährige Motto »Lass Zukunft da.« des Nachwuchswettbewerbes »Jugend forscht«, aufrufen. Keine einfache Aufgabe im Angesicht der Corona Pandemie.

Trotz anhaltendem Lockdown und Home Schooling sind dieser Aufforderung insgesamt 77 Hamburger Nachwuchswissenschaftlerinnen und Nachwuchswissenschaftler gefolgt und haben ihre Forschungsprojekte auf dem vom Fraunhofer ITMP ausgerichteten Regionalwettbewerb Hamburg Volkspark präsentiert und dies – zum ersten Mal in der Geschichte von Jugend forscht – virtuell.

Die Teilnehmenden ließen ihren Ideen freien Lauf und beschäftigten sich damit, Papier mit Bienenwachs anstelle von Plastik zu laminieren, eine App zur Erleichterung des Lebens mit Laktose-Intoleranz zu entwickeln, einen Dünger aus Biomüll herzustellen, ätherische Öle als alternative Herbizide zu nutzen, Möglichkeiten den Abrieb von Mikroplastik beim Waschen synthetischer Fasern zu minimieren, komplexe Würfel statistisch zu erfassen und einen Controller der Zukunft zu entwickeln. Dr. Mia Grättinger organisiert den Wettbewerb als Patenbeauftragte bereits im neunten Jahr in Folge, zum dritten Mal in geteilter Patenschaft mit der HSV-Stiftung »Der Hamburger Weg«, jedoch zum ersten Mal in der virtuellen Welt. Sowohl Schülerinnen und Schüler als auch die Jury haben diese technische Herausforderung mit Bravour gemeistert.



Clinician Scientist Förderung durch die Johanna-Quandt-Stiftung

Die Johanna-Quandt-Stiftung fördert Frau Dr. Michaela Köhm als Clinician Scientist. Das mit 100 000 Euro dotierte Stipendium dient der Freistellung von Frau Dr. Köhm von ihren klinischen Tätigkeiten, um die Etablierung ihrer Nachwuchsforschergruppe zu ihrem Forschungsprojekt »Entwicklung innovativer Biomarker zur Frühdiagnostik, zur Prädiktion und zum Therapie-Monitoring von Immunerkrankungen« zu ermöglichen.

Das Forschungsprojekt beschäftigt sich mit der Charakterisierung (»deep clinical phenotyping«) früher pathologischer Prozesse in der Entstehung von Immunerkrankungen. Spezieller Fokus liegt hierbei auf den Erkrankungen Psoriasis/Psoriasis Arthritis. Diese Erkrankungen bieten die Besonderheit, dass durch das Vorliegen einer Psoriasis bereits ein Risikokollektiv für die Entwicklung der Psoriasis Arthritis identifiziert ist.

Zur Phänotypisierung werden innovative bildgebende Verfahren sowie diverse OMICS-Technologien (u. a. Lipidomics, Metabolomics, Proteomics) zur Identifizierung serologischer Biomarker (»liquid biopsy«) genutzt. Neben der Suche nach geeigneten innovativen Biomarkern zur Früherkennung und Prädiktion von Immunerkrankungen werden aber auch Biomarker gesucht, die der Überwachung des Therapieansprechens dienen können. Die Fluoreszenz-optische Bildgebung gilt hier als vielversprechendes bildgebendes Verfahren zur Früherkennung und zur Therapieüberwachung der Psoriasis Arthritis.



SDU verleiht Ehrendoktorwürde an Prof. Jennifer Dressman

Jennifer Dressman, Professorin am Fraunhofer ITMP, wurde im Oktober 2021 die Ehrendoktorwürde der Süddänischen Universität (SDU) für ihre Arbeit zum pharmazeutischen Ökosystem verliehen.

Im Fokus ihrer Forschungsinteressen steht die Vorhersage der In-vivo-Leistung von Arzneistoffen nach oraler Verabreichung. Prof. Dressman ist vor allem für ihre Pionierarbeit bei der Entwicklung biorelevanter Auflösungsstests und ihre Beiträge zur Kombination von Auflösungsstests mit physiologisch basierter pharmakokinetischer Modellierung bekannt, um quantitative Vorhersagen über die orale Arzneimittelabsorption zu erhalten. Dieser Ansatz kann viel Ressourcen sparen, da er Tierversuche oder klinische Studien im Zusammenhang mit der Entwicklung von oralen Formulierungen für neue Arzneimittel reduziert oder sogar überflüssig macht.

Professor Marianne Holmer, Dekanin der naturwissenschaftlichen Fakultät der Süddänischen Universität, äußerte sich in ihrer Laudatio wie folgt über Professor Dressman: »Professor Dressman hat auf allen Ebenen des pharmazeutischen Ökosystems einen großen Einfluss ausgeübt. Ihre Methoden wurden von der akademischen Welt und der Industrie aufgegriffen und werden nun auch von den Zulassungsbehörden in aller Welt akzeptiert, die neue Arzneimittelanträge genehmigen. Sie bringt die Grundlagenforschung vom Labor bis zum Patienten und ist eine große Inspiration für andere Forschenden und Studierenden der Pharmazie.«

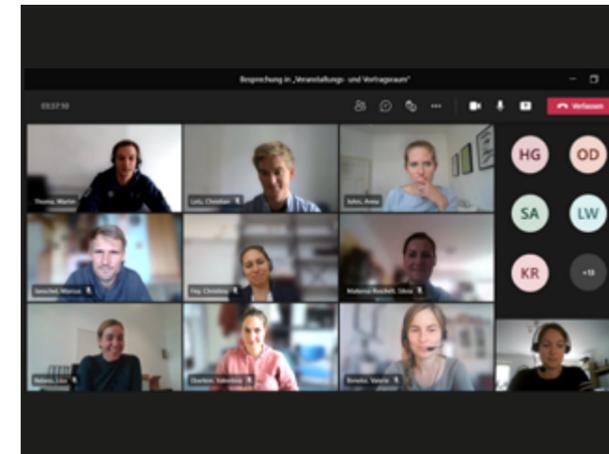


Kooperation mit Japan: Entdeckung von Therapeutika für vaskuläre Demenz

Deutschland und Japan sind zwei Industrieländer mit sehr hohen Lebenserwartungen. Da vaskuläre Demenz bei älteren Menschen häufig auftritt, besteht dringender Handlungsbedarf bei der Entwicklung von Medikamenten zur Behandlung dieser Krankheit.

Daher arbeitet das Team um Dr. Sheraz Gul am Fraunhofer ITMP eng mit Prof. Akihiko Taguchi, einem klinischen Forscher am Institute for Biomedical Research and Innovation in Kobe (FBRI) in Japan zusammen. Ziel der Zusammenarbeit ist das bessere Verständnis der molekularen Vorgänge bei vaskulärer Demenz. Die beiden Forschungsteams haben neue Zielmoleküle für Medikamente gegen vaskuläre Demenz identifiziert, darunter Hif-1 α , Transporter für niedermolekulare Substanzen und VEGF. Anschließend entwickelten sie Hochdurchsatz-fähige Assaysysteme und nutzten diese zum Screening von Substanzsammlungen zur Identifizierung chemischer Ansatzpunkte für die Medikamentenentwicklung. Diese Moleküle werden nun in vivo Studien erprobt.

Diese Arbeit baut auf zuvor von den Forschenden publizierten Ergebnissen mit zellulären Therapeutika für transplantierte mononukleäre Zellen aus dem Knochenmark in einer klinischen Phase1/2a-Studie für Schlaganfall auf. Therapeutika dieser Art sind jedoch aufgrund ihrer Komplexität, ihrer Variabilität und ihrer hohen Produktionskosten im klinischen Umfeld nur von begrenztem Nutzen. Diese Nachteile sollen durch die in dieser Studie identifizierten Moleküle überwunden werden.



Nachwuchsförderung: Erste Fraunhofer CIMD Winter School

Im Rahmen der Fraunhofer CIMD Nachwuchsförderung fand vom 5.-8. Oktober 2021 die erste Winter School statt. Die Inhalte orientierten sich an den vier großen Themenfeldern der Fraunhofer-Gesundheitsforschung: Diagnostics, Data, Drugs und Devices. Rund 30 Fraunhofer-Doktoranden und Post-Docs verfolgten in den 4 Tagen zahlreiche exzellente Vorträge von internen und externen Experten, pitchten ihre eigenen Projekte und Ideen und diskutierten die Translation in die Anwendung am Menschen/ Patienten. Das Themenfeld der 4D wurde dabei durch Exkurse zu den Themen Impfstoffentwicklung, Innovationsmanagement und Drug Discovery abgerundet.

Zum besseren Kennenlernen sowie zur Stärkung der Zusammenarbeit und Kommunikation, trotz digitalem Format, wurde die Winter School mit einer interaktiven Vorstellungsrunde eingeleitet. In kleineren Gruppen, aufgeteilt auf vier thematische Räume, wurden in dieser Vorstellungsrunde vier Fragen (1) »Womit gewinnst du einen Nobelpreis?«, (2) »Wer ist dein wissenschaftliches Idol und warum?«, (3) »Was ist dein Traumreiseziel und warum warst du noch nie dort?« und (4) »Was versprichst du dir von dieser School?« diskutiert. Darüber hinaus wurde der erste Tag mit einem Online-Event (»Animals on Mars«) abgerundet.

Die erste Winter School war eine sehr gelungene Fortführung der Fraunhofer CIMD Nachwuchsförderung für die Vernetzung und Zusammenarbeit der Nachwuchswissenschaftler über ihre aktuellen Projekte und Themenbereiche hinaus.



In Zeiten der Pandemie: Wissenschaft und Politik im virtuellen Dialog

In der Zeit der virtuellen Gespräche haben sich die Mitarbeitenden des Fraunhofer ITMP mit vielfältigen Beiträgen und Formaten an der öffentlichen Diskussion über Gesundheit, mit einem Fokus auf das aktuelle pandemische Geschehen, rege beteiligt. Sie haben den Dialog aktiv gesucht und dabei sachlich und faktengetrieben die Öffentlichkeit informiert - auch um ihre eigene gesellschaftliche Verantwortung als Wissenschaftler wahrzunehmen. Im engen Austausch mit der Politik wurden auf Landes- und Bundesebene Vorschläge für die Gesundheitsforschung erarbeitet und dadurch neue Gesundheitsinitiativen gestartet. Die Kompetenzen der Fraunhofer-Gesellschaft gemäß ihrem 4D-Ansatz (Diagnostics, Devices, Drugs, Data) wurden dabei stets eingebracht.

Ein Beispiel von vielen ist die Expertenrunde im Kanzleramt Anfang Juni 2021 mit Kanzlerin Dr. Angela Merkel und drei ihrer zuständigen Ministerinnen und Ministern zur Erörterung der FuE-Bedarfe im Bereich antiviraler Therapien. In der sehr offenen Diskussion zwischen Politik, Forschung und Industrie, wurden geeignete Strategien im Bereich der Medikamentenentwicklung für eine »pandemic preparedness« erörtert und Konzepte entwickelt, um den Herausforderungen in der Entwicklung und Produktion antiviraler Medikamente zu begegnen.

Mit Prof. Carsten Claussen vom Fraunhofer ITMP ScreeningPort und dem CEO der Evotec AG Dr. Werner Lanthaler kamen zwei der zehn Experten aus Hamburg.



Fakten 2021

Publikationen	46
Patente	60
Abschlussarbeiten	62
Netzwerke in Wissenschaft und Industrie	66

A-C



Ali, A., Ellinger, B., Brandt, S.C., Betzel, C., Rühl, M., Wrenger, C., Schlüter, H., Schäfer, W., Brognaro, H., Gand, M.
Genome and Secretome Analysis of *Staphylotrichum longicolleum* DSM105789 Cultured on Agro-Residual and Chitinous Biomass (2021) *Microorganisms*, 9 (8).
 DOI: 10.3390/microorganisms9081581

Amerikanou, C., Kanoni, S., Kaliora, A.C., Barone, A., Bjelan, M., D'Auria, G., Gioxari, A., Gosalbes, M.J., Mouchti, S., Stathopoulou, M.G., Soriano, B., Stojanoski, S., Banerjee, R., Halabalaki, M., Mikropoulou, E.V., Kannt, A., Lamont, J., Llorens, C., Marascio, F., Marascio, M., Roig, F.J., Smyrnioudis, I., Varlamis, I., Visvikis-Siest, S., Vukic, M., Milic, N., Medic-Stojanoska, M., Cesarini, L., Campolo, J., Gastaldelli, A., Deloukas, P., Trivella, M.G., Francino, M.P., Dedoussis, G.V.
Effect of Mastiha supplementation on NAFLD: The MAST4HEALTH Randomised, Controlled Trial (2021) *Molecular nutrition & food research*, 65 (10), e2001178.
 DOI: 10.1002/mnfr.202001178

Amerikanou, C., Papada, E., Gioxari, A., Smyrnioudis, I., Kleftaki, S.-A., Valsamidou, E., Bruns, V., Banerjee, R., Trivella, M.G., Milic, N., Medic-Stojanoska, M., Gastaldelli, A., Kannt, A., Dedoussis, G.V., Kaliora, A.C.
Mastiha has efficacy in immune-mediated inflammatory diseases through a microRNA-155 Th17 dependent action (2021) *Pharmacological research*, 171, 105753.
 DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105753

Behrens, F., Koehm, M., Rossmanith, T., Alten, R., Aringer, M., Backhaus, M., Burmester, G.R., Feist, E., Herrmann, E., Kellner, H., Krueger, K., Lehn, A., Müller-Ladner, U., Rubbert-Roth, A., Tony, H.-P., Wassenberg, S., Burkhardt, H.
Rituximab plus leflunomide in rheumatoid arthritis: a randomized, placebo-controlled, investigator-initiated clinical trial (AMARA study) (2021) *Rheumatology (Oxford, England)*, 60 (11), 5318–5328.
 DOI: 10.1093/rheumatology/keab153

Behrens, F., Leage, S.L., Sapin, C., Baou, C.E., La Torre, I. de, Meszaros, G., Schett, G., Combe, B., van den Bosch, F., Gossec, L.
Measuring treatment effect on psoriatic arthritis-related domains: insights from the SPIRIT-H2H study at weeks 24 and 52 (2021) *Clinical rheumatology*, 40 (12), 4943–4954.
 DOI: 10.1007/s10067-021-05891-5

Behrens, F., Leage, S.L., Sapin, C., El Baou, C., La Torre, I. de, Meszaros, G., Schett, G., Combe, B., van den Bosch, F., Gossec, L.
Correction to: Measuring treatment effect on psoriatic arthritis-related domains: insights from the SPIRIT-H2H study at weeks 24 and 52 (2021) *Clinical rheumatology*, 40 (12), 4955–4956.
 DOI: 10.1007/s10067-021-05966-3

Behrens, F., Rech, J., Thaçi, D., Zinke, S., Rothnie, K.J., Daamen, C., Leipe, J.
High rates of therapeutic changes in patients with psoriatic arthritis receiving treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: A cross-sectional study (2021) *Modern Rheumatology*, 32 (1), 87–95.
 DOI: 10.1080/14397595.2020.1816597

Bespalov, A., Bernard, R., Gilis, A., Gerlach, B., Guillén, J., Castagné, V., Lefevre, I.A., Ducrey, F., Monk, L., Bongiovanni, S., Altevogt, B., Arroyo-Araujo, M., Bikovski, L., Bruin, N. de, Castaños-Vélez, E., Dityatev, A., Emmerich, C.H., Fares, R., Ferland-Beckham, C., Froger-Colléaux, C., Gailus-Durner, V., Hölter, S.M., Hofmann, M.C., Kabitzke, P., Kas, M.J., Kurreck, C., Moser, P., Pietraszek, M., Popik, P., Potschka, H., Prado Montes de Oca, E., Restivo, L., Riedel, G., Ritskes-Hoitinga, M., Samardzic, J., Schunn, M., Stöger, C., Voikar, V., Vollert, J., Wever, K.E., Wuyts, K., MacLeod, M.R., Dirnagl, U., Steckler, T.
Introduction to the EQIPD quality system (2021) *eLife*, 10.
 DOI: 10.7554/eLife.63294

Bizjak, M., Košnik, M., Dinevski, D., Thomsen, S.F., Fomina, D., Borzova, E., Kulthanan, K., Meshkova, R., Ahsan, D.M., Al-Ahmad, M., Altrichter, S., Bauer, A., Brockstädt, M., Costa, C., Demir, S., Fachini Criado, R., Ensina, L.F., Gelinčik, A., Giménez-Arnau, A.M., Gonçalves, M., Gotua, M., Holm, J.G., Inomata, N., Kasperska-Zajac, A., Khoshkhui, M., Klyucharova, A., Kocatürk, E., Lu, R., Makris, M., Maltseva, N., Miljković, J., Pasali, M., Paulino, M., Pesqué, D., Peter, J., Ramón, G.D., Ritchie, C., Rodrigues Valle, S.O., Rudenko, M., Sikora, A., Souza Lima, E.M. de, Wagner, N., Xepapadaki, P., Xue, X., Zhao, Z., Terhorst-Molawi, D., Maurer, M.
Risk factors for systemic reactions in typical cold urticaria: Results from the COLD-CE study (2021) *Allergy*.
 DOI: 10.1111/all.15194

Blum, L., Ulshöfer, T., Henke, M., Krieg, R., Berneburg, I., Geisslinger, G., Becker, K., Parnham, M.J., Schiffmann, S.
The immunomodulatory potential of the arylmethylaminosteroid sc1o (2021) *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*, 99 (2), 261–272.
 DOI: 10.1007/s00109-020-02024-4

Bojkova, D., Costa, R., Reus, P., Bechtel, M., Jaboreck, M.-C., Olmer, R., Martin, U., Ciesek, S., Michaelis, M., Cinatl, J. **Targeting the Pentose Phosphate Pathway for SARS-CoV-2 Therapy** (2021) *Metabolites*, 11 (10). DOI: 10.3390/metabo11100699

Bollmann, F., Dohrke, J.-N., Wurm, C.A., Jans, D.C., Jakobs, S. **Mitochondrial Protein Abundance Gradients Require the Distribution of Separated Mitochondria** (2021) *Biology*, 10 (7). DOI: 10.3390/biology10070572

Brandt, S.C., Brognaro, H., Ali, A., Ellinger, B., Maibach, K., Rühl, M., Wrenger, C., Schlüter, H., Schäfer, W., Betzel, C., Janssen, S., Gand, M. **Insights into the genome and secretome of *Fusarium metavorans* DSM105788 by cultivation on agro-residual biomass and synthetic nutrient sources** (2021) *Biotechnology for biofuels*, 14 (1), 74. DOI: 10.1186/s13068-021-01927-9

Brittan, M., Zimmermann, W.-H. **Cell programming to protect the ischemic heart and limb** (2021) *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*, 29 (10), 2894–2895. DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.09.007

Brunkhorst-Kanaan, N., Trautmann, S., Schreiber, Y., Thomas, D., Kittel-Schneider, S., Gurke, R., Geisslinger, G., Reif, A., Tegeder, I. **Sphingolipid and Endocannabinoid Profiles in Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder** (2021) *Biomedicines*, 9 (9). DOI: 10.3390/biomedicines9091173

Brunst, S., Kramer, J.S., Kilu, W., Heering, J., Pollinger, J., Hiesinger, K., George, S., Steinhilber, D., Merk, D., Proschak, E. **Systematic Assessment of Fragment Identification for Multitarget Drug Design** (2021) *ChemMedChem*, 16 (7), 1088–1092. DOI: 10.1002/cmdc.202000858

Brüser, C., Keller-Findeisen, J., Jakobs, S. **The TFAM-to-mtDNA ratio defines inner-cellular nucleoid populations with distinct activity levels** (2021) *Cell reports*, 37 (8), 110000. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.110000

Cherrez-Ojeda, I., Vanegas, E., Cherrez, A., Felix, M., Weller, K., Magerl, M., Maurer, R.R., Mata, V.L., Kasperska-Zajac, A., Sikora, A., Fomina, D., Kovalkova, E., Godse, K., Rao, N.D., Khoshkhui, M., Rastgoo, S., Criado, R.F.J., Abuzakouk, M., Grandon, D., van Doorn, M.B.A., Rodrigues Valle, S.O., Souza Lima, E.M. de, Thomsen, S.F., Ramón, G.D., Matos Benavides,

E.E., Bauer, A., Giménez-Arnau, A.M., Kocatürk, E., Guillet, C., Larco, J.I., Zhao, Z.-T., Makris, M., Ritchie, C., Xepapadaki, P., Ensina, L.F., Cherrez, S., Maurer, M. **Chronic urticaria patients are interested in apps to monitor their disease activity and control: A UCARE CURICT analysis** (2021) *Clinical and translational allergy*, 11 (10), e12089. DOI: 10.1002/clt2.12089

Costanzi, E., Kuzikov, M., Esposito, F., Albani, S., Demitri, N., Giabbai, B., Camasta, M., Tramontano, E., Rossetti, G., Zaliani, A., Storici, P. **Structural and Biochemical Analysis of the Dual Inhibition of MG-132 against SARS-CoV-2 Main Protease (Mpro/3CLpro) and Human Cathepsin-L** (2021) *International journal of molecular sciences*, 22 (21). DOI: 10.3390/ijms222111779

D-F

Dennerlein, S., Poerschke, S., Oeljeklaus, S., Wang, C., Richter-Dennerlein, R., Sattmann, J., Bauermeister, D., Hanitsch, E., Stoldt, S., Langer, T., Jakobs, S., Warscheid, B., Rehling, P. **Defining the interactome of the human mitochondrial ribosome identifies SMIM4 and TMEM223 as respiratory chain assembly factors** (2021) *eLife*, 10. DOI: 10.7554/eLife.68213

Dominguez, M., Brüne, B., Namgaladze, D. **Exploring the Role of ATP-Citrate Lyase in the Immune System** (2021) *Frontiers in immunology*, 12, 632526. DOI: 10.3389/fimmu.2021.632526

Dommel, S., Hoffmann, A., Berger, C., Kern, M., Klötting, N., Kannt, A., Blüher, M. **Effects of Whole-Body Adenylyl Cyclase 5 (Adcy5) Deficiency on Systemic Insulin Sensitivity and Adipose Tissue** (2021) *International journal of molecular sciences*, 22 (9). DOI: 10.3390/ijms22094353

Ellinger, B., Bojkova, D., Zaliani, A., Cinatl, J., Claussen, C., Westhaus, S., Keminer, O., Reinshagen, J., Kuzikov, M., Wolf, M., Geisslinger, G., Gribbon, P., Ciesek, S. **A SARS-CoV-2 cytopathicity dataset generated by high-content screening of a large drug repurposing collection** (2021) *Scientific data*, 8 (1), 70. DOI: 10.1038/s41597-021-00848-4

Emmerich, C.H., Gamboa, L.M., Hofmann, M.C.J., Bonin-Andresen, M., Arbach, O., Schendel, P., Gerlach, B., Hempel, K., Bespalov, A., Dirnagl, U., Parnham, M.J. **Improving target assessment in biomedical research: the GOT-IT recommendations** (2021) *Nature reviews. Drug discovery*, 20 (1), 64–81. DOI: 10.1038/s41573-020-0087-3

Erkoc, P., Schmitt, M., Ingelfinger, R., Bischoff-Kont, I., Kopp, L., Bode, H.B., Schiffmann, S., Fürst, R. **Xenocoumacin 2 reduces protein biosynthesis and inhibits inflammatory and angiogenesis-related processes in endothelial cells** (2021) *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 140, 111765. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111765

Faudone, G., Bischoff-Kont, I., Rachor, L., Willems, S., Zhubi, R., Kaiser, A., Chaikuad, A., Knapp, S., Fürst, R., Heering, J., Merk, D. **Propranolol Activates the Orphan Nuclear Receptor TLX to Counteract Proliferation and Migration of Glioblastoma Cells** (2021) *Journal of medicinal chemistry*, 64 (12), 8727–8738. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c00733

Faudone, G., Kilu, W., Ni, X., Chaikuad, A., Sreeramulu, S., Heitel, P., Schwalbe, H., Knapp, S., Schubert-Zsilavec, M., Heering, J., Merk, D. **The Transcriptional Repressor Orphan Nuclear Receptor TLX Is Responsive to Xanthines** (2021) *ACS pharmacology & translational science*, 4 (6), 1794–1807. DOI: 10.1021/acsptsci.1c00195

Fischer, C., Wilken-Schmitz, A., Hernandez-Olmos, V., Proschak, E., Stark, H., Fleming, I., Weigert, A., Thurn, M., Hofmann, M., Werner, E.R., Geisslinger, G., Niederberger, E., Watschinger, K., Tegeder, I. **AGMO Inhibitor Reduces 3T3-L1 Adipogenesis** (2021) *Cells*, 10 (5). DOI: 10.3390/cells10051081

Frank, A.-C., Raue, R., Fuhrmann, D.C., Sirait-Fischer, E., Reuse, C., Weigert, A., Lütjohann, D., Hiller, K., Syed, S.N., Brüne, B. **Lactate dehydrogenase B regulates macrophage metabolism in the tumor microenvironment** (2021) *Theranostics*, 11 (15), 7570–7588. DOI: 10.7150/THNO.58380

G-I

Gao, G.F., Ashtikar, M., Kojima, R., Yoshida, T., Kaihara, M., Tajiri, T., Shanehazzadeh, S., Modh, H., Wacker, M.G. **Predicting drug release and degradation kinetics of long-acting microsphere formulations of tacrolimus for subcutaneous injection** (2021) *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 329, 372–384. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.11.055

García, M.A., Cristofolletti, R., Abrahamsson, B., Groot, D.W., Parr, A., Polli, J.E., Mehta, M., Shah, V.P., Tomakazu, T., Dressman, J.B., Langguth, P. **Biowaiver Monograph for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Carbamazepine** (2021) *Journal of pharmaceutical sciences*, 110 (5), 1935–1947. DOI: 10.1016/j.xphs.2021.02.019

Gossen, J., Albani, S., Hanke, A., Joseph, B.P., Bergh, C., Kuzikov, M., Costanzi, E., Manelfi, C., Storici, P., Gribbon, P., Beccari, A.R., Talarico, C., Spyrikis, F., Lindahl, E., Zaliani, A., Carloni, P., Wade, R.C., Musiani, F., Kokh, D.B., Rossetti, G. **A Blueprint for High Affinity SARS-CoV-2 Mpro Inhibitors from Activity-Based Compound Library Screening Guided by Analysis of Protein Dynamics** (2021) *ACS pharmacology & translational science*, 4 (3), 1079–1095. DOI: 10.1021/acsptsci.0c00215

Gottlieb, A.B., Merola, J.F., Reich, K., Behrens, F., Nash, P., Griffiths, C.E.M., Bao, W., Pellet, P., Pricop, L., McInnes, I.B. **Efficacy of secukinumab and adalimumab in patients with psoriatic arthritis and concomitant moderate-to-severe plaque psoriasis: results from EXCEED, a randomized, double-blind head-to-head monotherapy study** (2021) *The British journal of dermatology*, 185 (6), 1124–1134. DOI: 10.1111/bjd.20413

Gray, V.A., Diaz, D.A., Dressman, J., Tsume, Y., Fotaki, N. **Highlights from the 2020 AAPS 360 Annual Meeting** (2021) *Dissolution Technologies*, 28 (2), 36–40. DOI: 10.14227/DT280221P36

Günther, S., Reinke, P.Y.A., Fernández-García, Y., Lieske, J., Lane, T.J., Ginn, H.M., Koua, F.H.M., Ehrh, C., Ewert, W., Oberthuer, D., Yefanov, O., Meier, S., Lorenzen, K., Krichel, B., Kopicki, J.-D., Gelisio, L., Brehm, W., Dunkel, I., Seychell, B., Gieseler, H., Norton-Baker, B., Escudero-Pérez, B., Domaracky, M., Saouane, S., Tolstikova, A., White, T.A., Hänle, A., Groessler, M., Fleckenstein, H., Trost, F., Galchenkova, M., Gevorkov, Y., Li, C., Awel, S., Peck, A., Barthelmeß, M.,

Schlünzen, F., Lourdu Xavier, P., Werner, N., Andaleeb, H., Ullah, N., Falke, S., Srinivasan, V., França, B.A., Schwitzer, M., Brognaro, H., Rogers, C., Melo, D., Zaitseva-Doyle, J.J., Knoska, J., Peña-Murillo, G.E., Mashhour, A.R., Hennicke, V., Fischer, P., Hakanpää, J., Meyer, J., Gribbon, P., Ellinger, B., Kuzikov, M., Wolf, M., Beccari, A.R., Bourenkov, G., Stetten, D. von, Pompidor, G., Bento, I., Panneerselvam, S., Karpics, I., Schneider, T.R., Garcia-Alai, M.M., Niebling, S., Günther, C., Schmidt, C., Schubert, R., Han, H., Boger, J., Monteiro, D.C.F., Zhang, L., Sun, X., Pletzer-Zelgert, J., Wollenhaupt, J., Feiler, C.G., Weiss, M.S., Schulz, E.-C., Mehrabi, P., Karničar, K., Usenik, A., Loboda, J., Tidow, H., Chari, A., Hilgenfeld, R., Uetrecht, C., Cox, R., Zaliani, A., Beck, T., Rarey, M., Günther, S., Turk, D., Hinrichs, W., Chapman, H.N., Pearson, A.R., Betzel, C., Meents, A.

X-ray screening identifies active site and allosteric inhibitors of SARS-CoV-2 main protease (2021) *Science* (New York, N.Y.), 372 (6542), 642–646.
DOI: 10.1126/science.abf7945

Hahnefeld, L., Kornstädt, L., Kratz, D., Ferreira, N., Geisslinger, G., Pierre, S., Scholich, K.

Lipidomic analysis of local inflammation models shows a specific systemic acute phase response to lipopolysaccharides (2021) *Biochimica et biophysica acta. Molecular and cell biology of lipids*, 1866 (1), 158822.
DOI: 10.1016/j.bbalip.2020.158822

Harberts, J., Bours, K., Siegmund, M., Hedrich, C., Glatza, M., Schöler, H.R., Haferkamp, U., Pless, O., Zierold, R., Blick, R.H.
Culturing human iPSC-derived neural progenitor cells on nanowire arrays: mapping the impact of nanowire length and array pitch on proliferation, viability, and membrane deformation (2021) *Nanoscale*, 13 (47), 20052–20066.
DOI: 10.1039/d1nr04352h

Hartmann, M., Bibli, S.-I., Tews, D., Ni, X., Kircher, T., Kramer, J.S., Kilu, W., Heering, J., Hernandez-Olmos, V., Weizel, L., Scriba, G.K.E., Krait, S., Knapp, S., Chaikuad, A., Merk, D., Fleming, I., Fischer-Posovszky, P., Proschak, E.
Combined Cardioprotective and Adipocyte Browning Effects Promoted by the Eutomer of Dual sEH/PPAR γ Modulator (2021) *Journal of medicinal chemistry*, 64 (5), 2815–2828.
DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c02063

Hartmann, M., Huber, J., Kramer, J.S., Heering, J., Pietsch, L., Stark, H., Odadzic, D., Bischoff, I., Fürst, R., Schröder, M., Akutsu, M., Chaikuad, A., Dötsch, V., Knapp, S., Biondi, R.M., Rogov, V.V., Proschak, E.
Demonstrating Ligandability of the LC3A and LC3B Adapter Interface (2021) *Journal of medicinal chemistry*, 64 (7), 3720–3746.
DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c01564

Hernandez-Olmos, V., Heering, J., Bischoff-Kont, I., Kaps, A., Rajkumar, R., Liu, T., Fürst, R., Steinhilber, D., Proschak, E.
Discovery of Irbesartan Derivatives as BLT2 Agonists by Virtual Screening (2021) *ACS medicinal chemistry letters*, 12 (8), 1261–1266.
DOI: 10.1021/acsmchemlett.1c00240

Holz-Müller, J., Dauth, S., Behrens, F., Köhm, M.
Spondyloarthritis (2021) *Arthritis und Rheuma*, 41 (02), 106–122.
DOI: 10.1055/a-1352-9692

Hu, J., Sisignano, M., Brecht, R., Perumal, N., Angioni, C., Bibli, I.-S., Fisslthaler, B., Kleinert, H., Pfeiffer, N., Fleming, I., Manicam, C.
Cyp2c44 epoxygenase-derived epoxyeicosatrienoic acids in vascular smooth muscle cells elicit vasoconstriction of the murine ophthalmic artery (2021) *Scientific reports*, 11 (1), 18764.
DOI: 10.1038/s41598-021-98236-w

Huard, A., Do, H.N., Frank, A.-C., Sirait-Fischer, E., Fuhrmann, D., Hofmann, M.C.J., Raue, R., Palmer, G., Brüne, B., Bruin, N. de, Weigert, A.

IL-38 Ablation Reduces Local Inflammation and Disease Severity in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (2021) *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950), 206 (5), 1058–1066.
DOI: 10.4049/jimmunol.2000923

J-L

Janczi, T., Meier, F., Fehrl, Y., Kinne, R.W., Böhm, B., Burkhardt, H.

A Novel Pro-Inflammatory Mechanosensing Pathway Orchestrated by the Disintegrin Metalloproteinase ADAM15 in Synovial Fibroblasts (2021) *Cells*, 10 (10).
DOI: 10.3390/cells10102705

Jung, F., Thurn, M., Krollik, K., Li, D., Dressman, J., Alig, E., Fink, L., Schmidt, M.U., Wacker, M.G.
Sustained-release hot melt extrudates of the weak acid TMP-001: A case study using PBB modelling (2021) *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.*, 160, 23–34.
DOI: 10.1016/j.ejpb.2021.01.007

Kannt, A., Đikić, I.
Expanding the arsenal of E3 ubiquitin ligases for proximity-induced protein degradation (2021) *Cell chemical biology*, 28 (7), 1014–1031.
DOI: 10.1016/j.chembiol.2021.04.007

Kannt, A., Rajagopal, S., Hallur, M.S., Swamy, I., Kristam, R., Dhakshinamoorthy, S., Czech, J., Zech, G., Schreuder, H., Ruf, S.
Novel Inhibitors of Nicotinamide-N-Methyltransferase for the Treatment of Metabolic Disorders (2021) *Molecules* (Basel, Switzerland), 26 (4).
DOI: 10.3390/molecules26040991

Kannt, A., Wohlfart, P., Madsen, A.N., Veidal, S.S., Feigh, M., Schmoll, D.
Activation of thyroid hormone receptor- β improved disease activity and metabolism independent of body weight in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis (2021) *British journal of pharmacology*, 178 (12), 2412–2423.
DOI: 10.1111/bph.15427

Kanoni, S., Kumar, S., Amerikanou, C., Kurth, M.J., Stathopoulou, M.G., Bourgeois, S., Masson, C., Kannt, A., Cesarini, L., Kontoe, M.-S., Milanović, M., Roig, F.J., Beribaka, M., Campolo, J., Jiménez-Hernández, N., Milošević, N., Llorens, C., Smyrnioudis, I., Francino, M.P., Milić, N., Kaliora, A.C., Trivella, M.G., Ruddock, M.W., Medić-Stojanoska, M., Gastaldelli, A., Lamont, J., Deloukas, P., Dedoussis, G.V., Visvikis-Siest, S.

Nutrigenetic Interactions Might Modulate the Antioxidant and Anti-Inflammatory Status in Mastiha-Supplemented Patients With NAFLD (2021) *Frontiers in immunology*, 12, 683028.
DOI: 10.3389/fimmu.2021.683028

Khodzhaeva, V., Schreiber, Y., Geisslinger, G., Brandes, R.P., Brüne, B., Namgaladze, D.
Mitofusin 2 Deficiency Causes Pro-Inflammatory Effects in Human Primary Macrophages (2021) *Frontiers in immunology*, 12, 723683.
DOI: 10.3389/fimmu.2021.723683

Kienzl, M., Hasenoehrl, C., Maitz, K., Sarsembayeva, A., Taschler, U., Valadez-Cosmes, P., Kindler, O., Ristic, D., Raftopoulou, S., Santiso, A., Bärnthaler, T., Brcic, L., Hahnefeld, L., Gurke, R., Thomas, D., Geisslinger, G., Kargl, J., Schicho, R.
Monoacylglycerol lipase deficiency in the tumor microenvironment slows tumor growth in non-small cell lung cancer (2021) *Oncoimmunology*, 10 (1), 1965319.
DOI: 10.1080/2162402X.2021.1965319

Kikuchi-Taura, A., Okinaka, Y., Saino, O., Takeuchi, Y., Ogawa, Y., Kimura, T., Gul, S., Claussen, C., Boltze, J., Taguchi, A.
Gap junction-mediated cell-cell interaction between transplanted mesenchymal stem cells and vascular endothelium in stroke (2021) *Stem cells* (Dayton, Ohio), 39 (7), 904–912.
DOI: 10.1002/stem.3360

Kilu, W., Merk, D., Steinhilber, D., Proschak, E., Heering, J.
Heterodimer formation with retinoic acid receptor RXR α modulates coactivator recruitment by peroxisome proliferator-activated receptor PPAR γ (2021) *The Journal of biological chemistry*, 297 (1), 100814.
DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100814

Knethen, A. von, Rodriguez-Barbosa, J.-I.
Editorial: The Roles of Checkpoint Inhibitors in Inflammatory Diseases (2021) *Frontiers in immunology*, 12, 795495.
DOI: 10.3389/fimmu.2021.795495

Kocak, M., Ezazi Erdi, S., Jorba, G., Maestro, I., Farrés, J., Kirkin, V., Martinez, A., Pless, O.

Targeting autophagy in disease: established and new strategies (2021) *Autophagy*, 1–23.

DOI: 10.1080/15548627.2021.1936359

Köhm, M., Burkhardt, H., Behrens, F.

Therapiestrategien der Psoriasisarthritis (2021) *Aktuelle Dermatologie*, 47 (12), 544–551.

DOI: 10.1055/a-1676-9290

Kolkhir, P., Elieh-Ali-Komi, D., Metz, M., Siebenhaar, F., Maurer, M.

Understanding human mast cells: lesson from therapies for allergic and non-allergic diseases (2021) *Nature reviews. Immunology* .

DOI: 10.1038/s41577-021-00622-y

Kolkhir, P., Kovalkova, E., Chernov, A., Danilycheva, I., Krause, K., Sauer, M., Shulzhenko, A., Fomina, D., Maurer, M.

Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria Detection with IgG Anti-TPO and Total IgE (2021) *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 9 (11), 4138–4146.e8.

DOI: 10.1016/j.jaip.2021.07.043

Komasaka, T., Dressman, J.

Simulation of oral absorption from non-bioequivalent dosage forms of the salt of raltegravir, a poorly soluble acidic drug, using a physiologically based biopharmaceutical modeling (PBBM) approach (2021) *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 157, 105630.

DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105630

Kornstädt, L., Pierre, S., Weigert, A., Ebersberger, S., Schäufele, T.J., Kolbinger, A., Schmid, T., Cohnen, J., Thomas, D., Ferreirós, N., Brüne, B., Ebersberger, I., Scholich, K.

Bacterial and Fungal Toll-Like Receptor Activation Elicits Type I IFN Responses in Mast Cells (2020) *Frontiers in immunology*, 11, 607048.

DOI: 10.3389/fimmu.2020.607048

Kraft, V., Schmitz, K., Wilken-Schmitz, A., Geisslinger, G., Sisignano, M., Tegeder, I.

Trehalose Reduces Nerve Injury Induced Nociception in Mice but Negatively Affects Alertness (2021) *Nutrients*, 13 (9).

DOI: 10.3390/nu13092953

Kratz, D., Thomas, D., Gurke, R.

Endocannabinoids as potential biomarkers: It's all about pre-analytics (2021) *Journal of mass spectrometry and advances in the clinical lab*, 22, 56–63.

DOI: 10.1016/j.jmsacl.2021.11.001

Krause, T., Bonnekoh, H., Dilling, A., Nast, A., Metz, M.

A distinctive bullous skin reaction associated with enfortumab vedotin-ejfv treatment for metastatic urothelial cancer: A case report (2021) *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 19 (12), 1781–1783.

DOI: 10.1111/ddg.14617

Krause, T., Bonnekoh, H., Dilling, A., Nast, A., Metz, M.

Ausgeprägte bullöse Hautreaktion bei metastasiertem Urothelkarzinom unter der Behandlung mit Enfortumab Vedotin: Ein Fallbericht (2021) *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 19 (12), 1781–1783.

DOI: 10.1111/ddg.14617_g

Kringel, D., Malkusch, S., Kalso, E., Lötsch, J.

Computational Functional Genomics-Based AmpliSeq™ Panel for Next-Generation Sequencing of Key Genes of Pain (2021) *International journal of molecular sciences*, 22 (2).

DOI: 10.3390/ijms22020878

Kringel, D., Malkusch, S., Lötsch, J.

Drugs and Epigenetic Molecular Functions. A Pharmacological Data Scientometric Analysis (2021) *International journal of molecular sciences*, 22 (14).

DOI: 10.3390/ijms22147250

Kuzikov, M., Costanzi, E., Reinshagen, J., Esposito, F., Vangeel, L., Wolf, M., Ellinger, B., Claussen, C., Geisslinger, G., Corona, A., Iaconis, D., Talarico, C., Manelfi, C., Cannalire, R., Rossetti, G., Gossen, J., Albani, S., Musiani, F., Herzog, K., Ye, Y., Giabbai, B., Demitri, N., Jochmans, D., Jonghe, S. de, Rymenants, J., Summa, V., Tramontano, E., Beccari, A.R., Leyssen, P., Storici, P., Neyts, J., Gribbon, P., Zaliani, A.

Identification of Inhibitors of SARS-CoV-2 3CL-Pro Enzymatic Activity Using a Small Molecule in Vitro Repurposing Screen (2021) *ACS Pharmacology & Translational Science*, 4 (3), 1096–1110.

DOI: 10.1021/acsptsci.0c00216

Lillich, F.F., Willems, S., Ni, X., Kilu, W., Borkowsky, C., Brodsky, M., Kramer, J.S., Brunst, S., Hernandez-Olmos, V., Heering, J., Schierle, S., Kestner, R.-I., Mayer, F.M., Helmstädter, M., Göbel, T., Weizel, L., Namgaladze, D., Kaiser, A., Steinhilber, D., Pfeilschifter, W., Kahnt, A.S., Proschak, A., Chaikuad, A., Knapp, S., Merk, D., Proschak, E.

Structure-Based Design of Dual Partial Peroxisome

Proliferator-Activated Receptor γ Agonists/Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitors (2021) *Journal of medicinal chemistry*, 64 (23), 17259–17276.

DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c01331

Loisios-Konstantinidis, I., Dressman, J.

Physiologically Based Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic Modeling to Support Waivers of In Vivo Clinical Studies: Current Status, Challenges, and Opportunities (2021) *Molecular pharmaceuticals*, 18 (1), 1–17.

DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00903

Lötsch, J., Hähner, A., Schwarz, P.E.H., Tselmin, S., Hummel, T.

Machine Learning Refutes Loss of Smell as a Risk Indicator of Diabetes Mellitus (2021) *Journal of clinical medicine*, 10 (21).

DOI: 10.3390/jcm10214971

Lötsch, J., Hintschich, C.A., Petridis, P., Pade, J., Hummel, T.

Machine-Learning Points at Endoscopic, Quality of Life, and Olfactory Parameters as Outcome Criteria for Endoscopic Paranasal Sinus Surgery in Chronic Rhinosinusitis (2021) *Journal of clinical medicine*, 10 (18).

DOI: 10.3390/jcm10184245

Lötsch, J., Hintschich, C.A., Petridis, P., Pade, J., Hummel, T.

Self-Ratings of Olfactory Function and Their Relation to Olfactory Test Scores. A Data Science-Based Analysis in Patients with Nasal Polyposis (2021) *Applied Sciences*, 11 (16), 7279.

DOI: 10.3390/app11167279

Lötsch, J., Hummel, T.

Data Science-Based Analysis of Patient Subgroup Structures Suggest Effects of Rhinitis on All Chemosensory Perceptions in the Upper Airways (2021) *Chemical senses*, 46 .

DOI: 10.1093/chemse/bjab001

Lötsch, J., Malkusch, S.

Interpretation of cluster structures in pain-related phenotype data using explainable artificial intelligence (XAI) (2021) *European journal of pain (London, England)*, 25 (2), 442–465.

DOI: 10.1002/ejp.1683

Lötsch, J., Malkusch, S., Ultsch, A.

Optimal distribution-preserving downsampling of large biomedical data sets (opdisDownsampling) (2021) *PloS one*, 16 (8), e0255838.

DOI: 10.1371/journal.pone.0255838

Lötsch, J., Ultsch, A., Hähner, A., Willgeroth, V., Bensafi, M., Zaliani, A., Hummel, T.

Data-science based analysis of perceptual spaces of odors in olfactory loss (2021) *Scientific reports*, 11 (1), 10595.

DOI: 10.1038/s41598-021-89969-9

Luciano, V., Proschak, E., Langer, J.D., Knapp, S., Heering, J., Marschalek, R.

Closantel is an allosteric inhibitor of human Taspase1 (2021) *iScience*, 24 (12), 103524.

DOI: 10.1016/j.isci.2021.103524

Luo, Y., Fernandez Vallone, V., He, J., Frischbutter, S., Kolkhir, P., Moñino-Romero, S., Stachelscheid, H., Streu-Haddad, V., Maurer, M., Siebenhaar, F., Scheffel, J.

A novel approach for studying mast cell-driven disorders: Mast cells derived from induced pluripotent stem cells (2021) *The Journal of allergy and clinical immunology*

DOI: 10.1016/j.jaci.2021.07.027

Lütjohann, D., Stellaard, F., Kerksiek, A., Lötsch, J., Oertel, B.G.

Serum 4 β -hydroxycholesterol increases during fluconazole treatment (2021) *European journal of clinical pharmacology*, 77 (5), 659–669.

DOI: 10.1007/s00228-020-03041-5

M-O

Magoulas, G.E., Afroudakis, P., Georgikopoulou, K., Roussaki, M., Borsari, C., Fotopoulou, T., Santarem, N., Barrias, E., Tejera Nevado, P., Hachenberg, J., Bifeld, E., Ellinger, B., Kuzikov, M., Fragiadaki, I., Scoulica, E., Clos, J., Gul, S., Costi, M.P., Souza, W. de, Prousis, K.C., Da Cordeiro Silva, A., Calogeropoulou, T. **Design, Synthesis and Antiparasitic Evaluation of Click Phospholipids** (2021) *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26 (14).

DOI: 10.3390/molecules26144204

Malkusch, S., Hahnefeld, L., Gurke, R., Lötsch, J.

Visually guided preprocessing of bioanalytical laboratory data using an interactive R notebook (pguIMP) (2021) *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*, 10 (11), 1371–1381.

DOI: 10.1002/psp4.12704



Marcelino, J., Baumann, K., Skov, P.S., Pereira Santos, M.C., Wyrosiak, I., Scheffel, J., Altrichter, S., Woetmann, A., Pereira-Barbosa, M., Costa, C., Maurer, M.

What Basophil Testing Tells Us About CSU Patients - Results of the CORSA Study (2021) *Frontiers in immunology*, 12, 742470.

DOI: 10.3389/fimmu.2021.742470

Mast, M.-P., Modh, H., Champanhac, C., Wang, J.-W., Storm, G., Krämer, J., Mailänder, V., Pastorin, G., Wacker, M.G.

Nanomedicine at the crossroads - A quick guide for IVIVC (2021) *Advanced drug delivery reviews*, 179, 113829.

DOI: 10.1016/j.addr.2021.113829

Mast, M.-P., Modh, H., Knoll, J., Fecioru, E., Wacker, M.G.

An Update to Dialysis-Based Drug Release Testing-Data Analysis and Validation Using the Pharma Test Dispersion Releaser (2021) *Pharmaceutics*, 13 (12).

DOI: 10.3390/pharmaceutics13122007

Maurer, M., Caballero, T., Aberer, W., Zanichelli, A., Bouillet, L., Bygum, A., Grumach, A.S., Botha, J., Andresen, I., Longhurst, H.J.

Variability of disease activity in patients with hereditary angioedema type 1/2: longitudinal data from the Icatibant Outcome Survey (2021) *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 35 (12), 2421–2430.

DOI: 10.1111/jdv.17654

McInnes, I.B., Kato, K., Magrey, M., Merola, J.F., Kishimoto, M., Pacheco-Tena, C., Haaland, D., Chen, L., Duan, Y., Zueger, P., Liu, J., Lippe, R., Pangan, A.L., Behrens, F.

Upadacitinib in patients with psoriatic arthritis and an inadequate response to non-biological therapy: 56-week data from the phase 3 SELECT-PsA 1 study (2021) *RMD open*, 7 (3).

DOI: 10.1136/rmdopen-2021-001838

Meier, K., Thorkelsson, S.R., Quemim, E.R.J., Rosenthal, M.

Hantavirus Replication Cycle-An Updated Structural Virology Perspective (2021) *Viruses*, 13 (8).

DOI: 10.3390/v13081561

Meiser, I., Majer, J., Katsen-Globa, A., Schulz, A., Schmidt, K., Stracke, F., Koutsouraki, E., Witt, G., Keminer, O., Pless, O., Gardner, J., Claussen, C., Gribbon, P., Neubauer, J.C., Zimmermann, H.

Droplet-based vitrification of adherent human induced pluripotent stem cells on alginate microcarrier influenced by adhesion time and matrix elasticity (2021) *Cryobiology*, 103, 57–69.

DOI: 10.1016/j.cryobiol.2021.09.010

Mergenthal, K., Schulz-Rothe, S., Siebenhofer, A., Gerlach, F.M., Dauth, S., Petersen, J.J.

Aufgabenteilung im hausärztlichen Praxisteam bei der Durchführung von Versorgungsstudien (2021) *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* (97 (6)), 281–285.

DOI: 10.3238/zfa.2021.0281-0285

Mertens, C., Schnetz, M., Rehwald, C., Grein, S., Elwakeel, E., Weigert, A., Brüne, B., Jung, M.

Iron-Bound Lipocalin-2 from Tumor-Associated Macrophages Drives Breast Cancer Progression Independent of Ferroportin (2021) *Metabolites*, 11 (3).

DOI: 10.3390/metabo11030180

Metry, M., Shu, Y., Abrahamsson, B., Cristofolletti, R., Dressman, J.B., Groot, D.W., Parr, A., Langguth, P., Shah, V.P., Tajiri, T., Mehta, M.U., Polli, J.E.

Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Metformin Hydrochloride (2021) *Journal of pharmaceutical sciences*, 110 (4), 1513–1526.

DOI: 10.1016/j.xphs.2021.01.011

Metz, M., Sussman, G., Gagnon, R., Staubach, P., Tanus, T., Yang, W.H., Lim, J.J., Clarke, H.J., Galanter, J., Chinn, L.W., Chu, T., Teterina, A., Burgess, T., Haddon, D.J., Lu, T.T., Maurer, M.

Fenebrutinib in H1 antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: a randomized phase 2 trial (2021) *Nature medicine*, 27 (11), 1961–1969.

DOI: 10.1038/s41591-021-01537-w

Miettinen, T., Mäntyselkä, P., Hagelberg, N., Mustola, S., Kalso, E., Lötsch, J.

Machine learning suggests sleep as a core factor in chronic pain (2021) *Pain*, 162 (1), 109–123.

DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002002

Mitra, A., Suarez-Sharp, S., Pepin, X.J.H., Flanagan, T., Zhao, Y., Kotzagiorgis, E., Parrott, N., Sharan, S., Tistaert, C., Heimbach, T., Zolnik, B., Sjögren, E., Wu, F., Anand, O., Kakar, S., Li, M., Veerasingham, S., Kijima, S., Lima Santos, G.M., Ning, B., Raines, K., Rullo, G., Mandula, H., Delvadia, P., Dressman, J., Dickinson, P.A., Babiskin, A.

Applications of Physiologically Based Biopharmaceutics Modeling (PBBM) to Support Drug Product Quality: A Workshop Summary Report (2021) *Journal of pharmaceutical sciences*, 110 (2), 594–609.

DOI: 10.1016/j.xphs.2020.10.059

Mota, A.C., Dominguez, M., Weigert, A., Snodgrass, R.G., Namgaladze, D., Brüne, B.

Lysosome-Dependent LXR and PPAR γ Activation Upon Efferocytosis in Human Macrophages (2021) *Frontiers in immunology*, 12, 637778.

DOI: 10.3389/fimmu.2021.637778

Namgaladze, D., Brüne, B.

Pharmacological Activation of p53 during Human Monocyte to Macrophage Differentiation Attenuates Their Pro-Inflammatory Activation by TLR4, TLR7 and TLR8 Agonists (2021) *Cancers*, 13 (5).

DOI: 10.3390/cancers13050958

Nash, P., Mease, P.J., Fleishaker, D., Wu, J., Coates, L.C., Behrens, F., Gladman, D.D., Kivitz, A.J., Wei, J.C., Shirinsky, I., Menon, S., Romero, A.B., Fallon, L., Hsu, M.-A., Wang, C., Kanik, K.S.

Tofacitinib as monotherapy following methotrexate withdrawal in patients with psoriatic arthritis previously treated with open-label tofacitinib plus methotrexate: a randomised, placebo-controlled substudy of OPAL Balance (2021) *The Lancet Rheumatology*, 3 (1), e28–e39.

DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30339-8

Nelson, N., Razeto, A., Gilardi, A., Grättinger, M., Kirchmair, J., Jücker, M.

AKT1 and PTEN show the highest affinities among phosphoinositide binding proteins for the second messengers PtdIns(3,4,5)P3 and PtdIns(3,4)P2 (2021) *Biochemical and biophysical research communications*, 568, 110–115.

DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.06.027

Ni, X., Schröder, M., Olieric, V., Sharpe, M.E., Hernandez-Olmos, V., Proschak, E., Merk, D., Knapp, S., Chaikuad, A.

Structural Insights into Plasticity and Discovery of Remdesivir Metabolite GS-441524 Binding in SARS-CoV-2 Macrodomein (2021) *ACS medicinal chemistry letters*, 12 (4), 603–609.

DOI: 10.1021/acsmchemlett.0c00684

Niederberger, E., Parnham, M.J.

The Impact of Diet and Exercise on Drug Responses (2021) *International journal of molecular sciences*, 22 (14).

DOI: 10.3390/ijms22147692

Nieraad, H., Bruin, N. de, Arne, O., Hofmann, M.C.J., Gurke, R., Schmidt, D., Ritter, M., Parnham, M.J., Geisslinger, G.

Effects of Alzheimer-Like Pathology on Homocysteine and Homocysteic Acid Levels-An Exploratory In Vivo Kinetic Study (2021) *International journal of molecular sciences*, 22 (2).

DOI: 10.3390/ijms22020927

Nieraad, H., Pannwitz, N., Bruin, N. de, Geisslinger, G., Till, U.

Hyperhomocysteinemia: Metabolic Role and Animal Studies with a Focus on Cognitive Performance and Decline-A Review (2021) *Biomolecules*, 11 (10).

DOI: 10.3390/biom11101546

Niesel, K., Schulz, M., Anthes, J., Alekseeva, T., Macas, J., Salamero-Boix, A., Möckl, A., Oberwahrenbrock, T., Lölies, M., Stein, S., Plate, K.H., Reiss, Y., Rödel, F., Sevenich, L.

The immune suppressive microenvironment affects efficacy of radio-immunotherapy in brain metastasis (2021) *EMBO molecular medicine*, 13 (5), e13412.

DOI: 10.15252/emmm.202013412

Ntari, L., Nikolaou, C., Kranidioti, K., Papadopoulou, D., Christodoulou-Vafeiadou, E., Chouvardas, P., Meier, F., Geka, C., Denis, M.C., Karagianni, N., Kollias, G.

Combination of subtherapeutic anti-TNF dose with dasatinib restores clinical and molecular arthritogenic profiles better than standard anti-TNF treatment (2021) *Journal of translational medicine*, 19 (1), 165.

DOI: 10.1186/s12967-021-02764-y

O'Dwyer, P.J., Box, K.J., Dressman, J., Griffin, B.T., Henze, L.J., Litou, C., Pentafragka, C., Stelova, M., Vertzoni, M., Reppas, C.

Oral biopharmaceutics tools: recent progress from partnership through the Pharmaceutical Education and Research with Regulatory Links collaboration (2021) *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 73 (4), 437–446. DOI: 10.1093/jpp/rgaa055

P-R

Parrott, N., Suarez-Sharp, S., Kesisoglou, F., Pathak, S.M., Good, D., Wagner, C., Dallmann, A., Mullin, J., Patel, N., Riedmaier, A.E., Mitra, A., Raines, K., Butler, J., Kakhi, M., Li, M., Zhao, Y., Tsakalozou, E., Flanagan, T., Dressman, J., Pepin, X.

Best Practices in the Development and Validation of Physiologically Based Biopharmaceutics Modeling. A Workshop Summary Report (2021) *Journal of pharmaceutical sciences*, 110 (2), 584–593. DOI: 10.1016/j.xphs.2020.09.058

Pepin, X.J.H., Dressman, J., Parrott, N., Delvadia, P., Mitra, A., Zhang, X., Babiskin, A., Kolhatkar, V., Seo, P., Taylor, L.S., Sjögren, E., Butler, J.M., Kostewicz, E., Tannergren, C., Koziol, M., Kesisoglou, F., Dallmann, A., Zhao, Y., Suarez-Sharp, S.

In Vitro Biopredictive Methods: A Workshop Summary Report (2021) *Journal of pharmaceutical sciences*, 110 (2), 567–583. DOI: 10.1016/j.xphs.2020.09.021

Pepin, X.J.H., Parrott, N., Dressman, J., Delvadia, P., Mitra, A., Zhang, X., Babiskin, A., Kolhatkar, V., Suarez-Sharp, S.

Current State and Future Expectations of Translational Modeling Strategies to Support Drug Product Development, Manufacturing Changes and Controls: A Workshop Summary Report (2021) *Journal of pharmaceutical sciences*, 110 (2), 555–566. DOI: 10.1016/j.xphs.2020.04.021

Quendt, C., Ochs, J., Häusser-Kinzel, S., Häusler, D., Weber, M.S.

Proinflammatory CD20+ T Cells are Differentially Affected by Multiple Sclerosis Therapeutics (2021) *Annals of neurology*, 90 (5), 834–839. DOI: 10.1002/ana.26216

Raad, F.S., Khan, T.A., Esser, T.U., Hudson, J.E., Seth, B.I., Fujita, B., Gandamala, R., Tietze, L.F., Zimmermann, W. **Chalcone-Supported Cardiac Mesoderm Induction in Human Pluripotent Stem Cells for Heart Muscle Engineering** (2021) *ChemMedChem*, 16 (21), 3300–3305. DOI: 10.1002/cmdc.202100222

Rappl, P., Brüne, B., Schmid, T.

Role of Tristetraprolin in the Resolution of Inflammation (2021) *Biology*, 10 (1). DOI: 10.3390/biology10010066

Rappl, P., Rösser, S., Maul, P., Bauer, R., Huard, A., Schreiber, Y., Thomas, D., Geisslinger, G., Jakobsson, P.-J., Weigert, A., Brüne, B., Schmid, T.

Inhibition of mPGES-1 attenuates efficient resolution of acute inflammation by enhancing CX3CL1 expression (2021) *Cell death & disease*, 12 (2), 135. DOI: 10.1038/s41419-021-03423-2

Raue, R., Frank, A.-C., Syed, S.N., Brüne, B.

Therapeutic Targeting of MicroRNAs in the Tumor Microenvironment (2021) *International journal of molecular sciences*, 22 (4). DOI: 10.3390/ijms22042210

Reus, P., Schneider, A.-K., Ulshöfer, T., Henke, M., Bojkova, D., Cinatl, J., Ciesek, S., Geisslinger, G., Laux, V., Grättinger, M., Gribbon, P., Schiffmann, S.

Characterization of ACE Inhibitors and AT1R Antagonists with Regard to Their Effect on ACE2 Expression and Infection with SARS-CoV-2 Using a Caco-2 Cell Model (2021) *Life (Basel, Switzerland)*, 11 (8). DOI: 10.3390/life11080810

Rimola, V., Osthues, T., Königs, V., Geißlinger, G., Sisignano, M.

Oxaliplatin Causes Transient Changes in TRPM8 Channel Activity (2021) *International journal of molecular sciences*, 22 (9). DOI: 10.3390/ijms22094962

Robinson, W.J., Taylor, A.E., Lauga-Cami, S., Weaver, G.W., Arroo, R.R.J., Kaiser, M., Gul, S., Kuzikov, M., Ellinger, B., Singh, K., Schirmeister, T., Botana, A., Eurtivong, C., Bhambra, A.S.

The discovery of novel antitrypanosomal 4-phenyl-6-(pyridin-3-yl)pyrimidines (2021) *European journal of medicinal chemistry*, 209, 112871. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112871

Rosenkranz, S.C., Shaposhnykov, A.A., Träger, S., Engler, J.B., Witte, M.E., Roth, V., Vieira, V., Paauw, N., Bauer, S., Schwencke-Westphal, C., Schubert, C., Bal, L.C., Schattling, B.,

Pless, O., van Horssen, J., Freichel, M., Friese, M.A.

Enhancing mitochondrial activity in neurons protects against neurodegeneration in a mouse model of multiple sclerosis (2021) *eLife*, 10. DOI: 10.7554/eLife.61798

Rothenburger, T., Thomas, D., Schreiber, Y., Wratil, P.R., Pflantz, T., Knecht, K., Digianantonio, K., Temple, J., Schneider, C., Baldauf, H.-M., McLaughlin, K.-M., Rothweiler, F., Bilen, B., Farmand, S., Bojkova, D., Costa, R., Ferreirós, N., Geisslinger, G., Oellerich, T., Xiong, Y., Keppler, O.T., Wass, M.N., Michaelis, M., Cinatl, J.

Differences between intrinsic and acquired nucleoside analogue resistance in acute myeloid leukaemia cells (2021) *Journal of experimental & clinical cancer research* : CR, 40 (1), 317. DOI: 10.1186/s13046-021-02093-4

Runfola, M., Perni, M., Yang, X., Marchese, M., Bacci, A., Mero, S., Santorelli, F.M., Polini, B., Chiellini, G., Giuliani, D., Vilella, A., Bodria, M., Daini, E., Vandini, E., Rudge, S., Gul, S., Wakelam, M.O.J., Vendruscolo, M., Rapposelli, S.

Identification of a Thyroid Hormone Derivative as a Pleiotropic Agent for the Treatment of Alzheimer's Disease (2021) *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 14 (12). DOI: 10.3390/ph14121330

S-U

Santos, G.L., Meyer, T., Tiburcy, M., DeGrave, A., Zimmermann, W.-H., Lutz, S.

Fibroblast Derived Human Engineered Connective Tissue for Screening Applications (2021) *Journal of visualized experiments* : JoVE (174). DOI: 10.3791/62700

Schiffmann, S., Gunne, S., Henke, M., Ulshöfer, T., Steinhilber, D., Sethmann, A., Parnham, M.J. **Sodium Bituminosulfonate Used to Treat Rosacea Modulates Generation of Inflammatory Mediators by Primary Human Neutrophils** (2021) *Journal of inflammation research*, 14, 2569–2582. DOI: 10.2147/JIR.S313636

Schmid, T., Brüne, B.

Prostanoids and Resolution of Inflammation - Beyond the Lipid-Mediator Class Switch (2021) *Frontiers in immunology*, 12, 714042. DOI: 10.3389/fimmu.2021.714042

Schmitz, K., Trautmann, S., Hahnefeld, L., Fischer, C., Schreiber, Y., Wilken-Schmitz, A., Gurke, R., Brunkhorst, R., Werner, E.R., Watschinger, K., Wicker, S., Thomas, D., Geisslinger, G., Tegeder, I.

Sapropterin (BH4) Aggravates Autoimmune Encephalomyelitis in Mice (2021) *Neurotherapeutics* : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics, 18 (3), 1862–1879. DOI: 10.1007/s13311-021-01043-4

Schneider, E., Petersen, J.J., Schulz-Rothe, S., Gerlach, F.M., Rossmann, T., Siebenhofer, A., Mergenthal, K.

Interprofessionelle Versorgung von Patienten mit rheumatoider Arthritis aus hausärztlicher Sicht: Ergebnisse einer Querschnittserhebung (2021) *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))*, 83 (2), e1-e8. DOI: 10.1055/a-1152-4576

Schoger, E., Zimmermann, W.-H., Cyganek, L., Zelarayán, L.C. **Establishment of a second generation homozygous CRISPRa human induced pluripotent stem cell (hiPSC) line for enhanced levels of endogenous gene activation** (2021) *Stem cell research*, 56, 102518. DOI: 10.1016/j.scr.2021.102518

Schoger, E., Zimmermann, W.-H., Cyganek, L., Zelarayán, L.C. **Establishment of two homozygous CRISPR interference (CRISPRi) knock-in human induced pluripotent stem cell (hiPSC) lines for titratable endogenous gene repression** (2021) *Stem cell research*, 55, 102473. DOI: 10.1016/j.scr.2021.102473

Schultz, B., Zaliani, A., Ebeling, C., Reinshagen, J., Bojkova, D., Lage-Rupprecht, V., Karki, R., Lukassen, S., Gadiya, Y., Ravindra, N.G., Das, S., Baksi, S., Domingo-Fernández, D., Lentzen, M., Strivens, M., Raschka, T., Cinatl, J., DeLong, L.N., Gribbon, P., Geisslinger, G., Ciesek, S., van Dijk, D., Gardner, S., Kodamullil, A.T., Fröhlich, H., Peitsch, M., Jacobs, M., Hoeng, J., Eils, R., Claussen, C., Hofmann-Apitius, M. **A method for the rational selection of drug repurposing candidates from multimodal knowledge harmonization** (2021) *Scientific reports*, 11 (1), 11049. DOI: 10.1038/s41598-021-90296-2

Schumann, L., Wilken-Schmitz, A., Trautmann, S., Vogel, A., Schreiber, Y., Hahnefeld, L., Gurke, R., Geisslinger, G., Tegeder, I.

Increased Fat Taste Preference in Progranulin-Deficient Mice (2021) *Nutrients*, 13 (11). DOI: 10.3390/nu13114125

Segregur, D., Mann, J., Moir, A., Karlsson, E.M., Dressman, J. **Prediction of plasma profiles of a weakly basic drug after administration of omeprazole using PBPK modeling** (2021) European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences, 158, 105656. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105656

Sisignano, M., Fischer, M.J.M., Geisslinger, G. **Proton-Sensing GPCRs in Health and Disease** (2021) Cells, 10 (8). DOI: 10.3390/cells10082050

Ullmann, T., Luckhardt, S., Wolf, M., Parnham, M.J., Resch, E. **High-Throughput Screening for CEBPD-Modulating Compounds in THP-1-Derived Reporter Macrophages Identifies Anti-Inflammatory HDAC and BET Inhibitors** (2021) International journal of molecular sciences, 22 (6). DOI: 10.3390/ijms22063022

Willems, S., Ohrndorf, J., Kilu, W., Heering, J., Merk, D. **Fragment-like Chloroquinolineamines Activate the Orphan Nuclear Receptor Nurr1 and Elucidate Activation Mechanisms** (2021) Journal of medicinal chemistry, 64 (5), 2659–2668. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c01779

Witkowski, M., Tizian, C., Ferreira-Gomes, M., Niemeyer, D., Jones, T.C., Heinrich, F., Frischbutter, S., Angermair, S., Hohnstein, T., Mattioli, I., Nawrath, P., McEwen, S., Zocche, S., Viviano, E., Heinz, G.A., Maurer, M., Kölsch, U., Chua, R.L., Aschman, T., Meisel, C., Radke, J., Sawitzki, B., Roehmel, J., Allers, K., Moos, V., Schneider, T., Hanitsch, L., Mall, M.A., Conrad, C., Radbruch, H., Duerr, C.U., Trapani, J.A., Marcenaro, E., Kallinich, T., Corman, V.M., Kurth, F., Sander, L.E., Drosten, C., Treskatsch, S., Durek, P., Kruglov, A., Radbruch, A., Mashreghi, M.-F., Diefenbach, A. **Untimely TGFβ responses in COVID-19 limit antiviral functions of NK cells** (2021) Nature, 600 (7888), 295–301. DOI: 10.1038/s41586-021-04142-6

Zaienne, D., Willems, S., Schierle, S., Heering, J., Merk, D. **Development and Profiling of Inverse Agonist Tools for the Neuroprotective Transcription Factor Nurr1** (2021) Journal of medicinal chemistry, 64 (20), 15126–15140. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c01077

Zimmermann, W.-H. **Organs-on-chip models for cardiovascular drug development** (2021) Cardiovascular research, 117 (12), e164–e165. DOI: 10.1093/cvr/cvab229

Zuberbier, T., Abdul Latif, A.H., Abuzakouk, M., Aquilina, S., Asero, R., Baker, D., Ballmer-Weber, B., Bangert, C., Ben-Shoshan, M., Bernstein, J.A., Bindslev-Jensen, C., Brockow, K., Brzoza, Z., Chong Neto, H.J., Church, M.K., Criado, P.R., Danilycheva, I.V., Dressler, C., Ensina, L.F., Fonacier, L., Gaskins, M., Gáspár, K., Gelincik, A., Giménez-Arnau, A., Godse, K., Gonçalo, M., Grattan, C., Grosber, M., Hamelmann, E., Hébert, J., Hide, M., Kaplan, A., Kapp, A., Kessel, A., Kocatürk, E., Kulthanan, K., Larenas-Linnemann, D., Lauerma, A., Leslie, T.A., Magerl, M., Makris, M., Meshkova, R.Y., Metz, M., Micallef, D., Mortz, C.G., Nast, A., Oude-Elberink, H., Pawankar, R., Pigatto, P.D., Ratti Sisa, H., Rojo Gutiérrez, M.I., Saini, S.S., Schmid-Grendelmeier, P., Sekerel, B.E., Siebenhaar, F., Siiskonen, H., Soria, A., Staubach-Renz, P., Stingeni, L., Sussman, G., Szegedi, A., Thomsen, S.F., Vadasz, Z., Vestergaard, C., Wedi, B., Zhao, Z., Maurer, M.

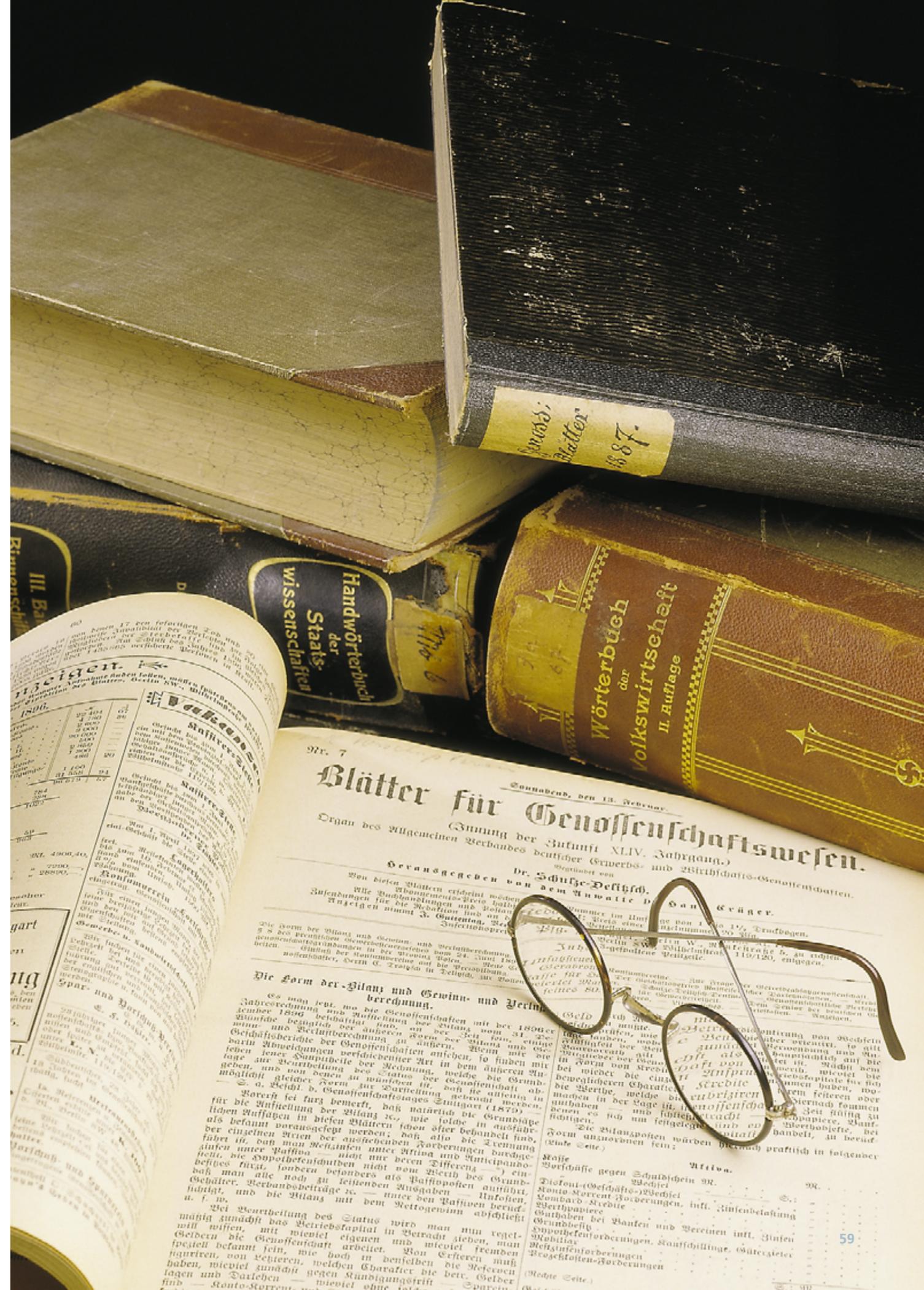
The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria (2021) Allergy, 77 (3), 734–766. DOI: 10.1111/all.15090

V-W

Valek, L., Tran, B., Wilken-Schmitz, A., Trautmann, S., Heidler, J., Schmid, T., Brüne, B., Thomas, D., Deller, T., Geisslinger, G., Auburger, G., Tegeder, I. **Prodromal sensory neuropathy in Pink1-/- SNCAA53T double mutant Parkinson mice** (2021) Neurobiology and applied neurobiology, 47 (7), 1060–1079. DOI: 10.1111/nan.12734

Wegner, M.-S., Schömel, N., Olzomer, E.M., Trautmann, S., Olesch, C., Byrne, F.L., Brüne, B., Gurke, R., Ferreirós, N., Weigert, A., Geisslinger, G., Hoehn, K.L. **Increased glucosylceramide production leads to decreased cell energy metabolism and lowered tumor marker expression in non-cancerous liver cells** (2021) Cellular and molecular life sciences : CMLS, 78 (21-22), 7025–7041. DOI: 10.1007/s00018-021-03958-9

Willems, S., Gellrich, L., Chaikuad, A., Kluge, S., Werz, O., Heering, J., Knapp, S., Lorkowski, S., Schubert-Zsilavecz, M., Merk, D. **Endogenous vitamin E metabolites mediate allosteric PPARγ activation with unprecedented co-regulatory interactions** (2021) Cell chemical biology, 28 (10), 1489-1500.e8. DOI: 10.1016/j.chembiol.2021.04.019



Patentanmeldungen

In 2021 gab es keine neuen Patentanmeldungen am Fraunhofer ITMP.

Erteilte Patente

Brüne, Bernhard; Dillmann, Christina; Geisslinger, Gerd; Mora, Javier; Parnham, Michael John; Weigert, Andreas
N-terminally truncated interleukin-38
 CN 106661095 A

Brenneis, Christian; Geisslinger, Gerd; Parnham, Michael John; Scholich, Klaus; Sisignano, Marco; Zinn, Sebastian
CYP2J2-hemmende Substanzen als Therapeutika bei Chemotherapie-induzierten neuropathischen Schmerzen
 2020-111595; 3632469

Geisslinger, Gerd; Parnham, Michael John; Sisignano, Marco
Oxidized lipids in the treatment of chronic or neuropathic pain
 EP 3 207 926 A1

Parnham, Michael John; Sha, Lisa Katharina; von Knethen, Andreas
Rekombinantes B7-H1-Fusionsprotein als Therapiekonzept des multiplen Organversagens bei Sepsis
 2018-523483

Beyer, Susanne; Kirsamer, Li; Mäntele, Werner; Parnham, Michael John; Vogel, Vitali; Wacker, Matthias
Composition comprising a biocompatible and biodegradable polymer, nanocarriers and a drug and methods of making and using the same
 15/773,696

Geisslinger, Gerd; Hohmann, Stephan; Schiffmann, Susanne; Scholich, Klaus; Sisignano, Marco
Inhibitors of GPR132 for use in preventing and/or treating chemotherapy-induced neuropathic pain
 3515498

Geisslinger, Gerd; Scholich, Klaus; Zinn, Sebastian; de Bruin, Natasja
BLT2 Agonists for the treatment of pain
 EP 3 215 146 A1



Patente



Abschlussarbeiten

Doktorarbeiten

Khalil Ahmad

Regulation der 5-Lipoxygenase-Genexpression durch MLL, AF4 sowie deren Fusionsproteine MLL•AF4 und AF4•MLL

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Moritz Belling

Familiness: A Millstone Around the Firm's Neck Or a Catalyst for Change?

Technische Universität Berlin

Camilla Brat

Untersuchungen zum Einfluss von Nitrofettsäuren auf das Ubiquitin-Proteasom-System in Tumorzellen

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Jennifer Cohnen

The role of lipids in the development of tumor-induced neuropathic pain

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Roland Ebert

5-/15-Lipoxygenase interaction as regulatory principle in the lipoxin synthesis during resolution of inflammation

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Tom Fiolka

Biorelevant two-stage in vitro tools to evaluate supersaturation and precipitation of weakly basic drugs

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Anastasia Geladaris

Exploring the potential of BTKi in models of chronic CNS demyelinating disease

Georg-August-Universität Göttingen

Yana Hackler

Interaktionen von Mastzellen und CD8+ T-Zellen während einer viralen Infektion

Charité - Universitätsmedizin Berlin

Undine Haferkamp

Human iPSC-derived models for central nervous system drug discovery

Universität zu Lübeck

Markus Hartmann

Synthese und biochemische Charakterisierung selektiver Modulatoren der beiden Atg8-Homologen LC3A und LC3B

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Nadine Hellmuth

Studies on anti-bacterial and anti-inflammatory effects of endogenous nitro fatty acids and derivatives

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

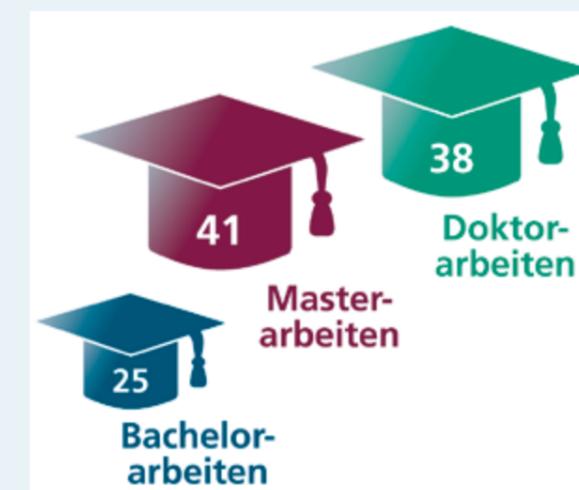
Martin Hofsäss

In vitro Release Testing as an Alternative to Establishing Bioequivalence of Drug Products in vivo

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Abschlussarbeiten 2021 auf einen Blick

Übersicht über die Anzahl an Abschlussarbeiten, deren experimenteller Teil von Mitarbeitenden des Fraunhofer ITMP betreut wurde.



Bettina Homberg
Regulation of Respiratory Chain Supercomplex Formation and the Involvement of Rcf-proteins
Georg-August-Universität Göttingen

Arnaud Huard
IL-38 as a new regulator of the resolution of inflammation
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Whitney Kilu
Establishment of fluorescence based affinity assay systems for the investigation of nuclear receptor dimerization and ligand modulated coregulator recruitment
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Lisa Kornstädt
Anti-inflammatory and pro-resolving role of mast cells during resolution of local inflammation
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Arne Benjamin Krahn
Über die Differenzierung und Charakterisierung von Kardiomyozyten aus induzierten pluripotenten Stammzellen aus Rhesusmakaken in 2D- und 3D-Kulturen
Georg-August-Universität Göttingen

Felix Lange
Mitochondrial Adaptation at the Neuronal Presynapse
Georg-August-Universität Göttingen

Felix Lillich
Design und Synthese von Multitarget-Lipid-Modulatoren
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Yaobin Liu
Function and regulation of novel phosphoribosyl ubiquitination catalyzed by Legionella pneumophila effectors
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Arianna Merlini
Characterization of immune responses in the meninges
Georg-August-Universität Göttingen

Jasmin Ochs
Proinflammatory CD20+ T cells: Their origin and therapeutic depletion in CNS-directed autoimmunity
Georg-August-Universität Göttingen

Tabea Osthues
Oxidized lipids and signaling pathways of G2A receptor involved in nerve-injury induced neuropathic pain
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Rafael Leal Monteiro Paraiso
A physiologically based biopharmaceutical analysis of zolpidem
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main



Gerlinde Plöger
Optimization of solubility studies performed in the context of BCS biowaiver monographs
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Sabine Poerschke
Investigation of mitochondrial ribosome regulators at the inner membrane
Georg-August-Universität Göttingen

Daniel Price
Novel in vitro and in silico tools for the development of mesoporous silica formulations with optimal precipitation inhibitors
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Peter Rappl
The role of mPGES-1 in macrophages during resolution of inflammation
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Vittoria Rimola
Neuronal Changes in Oxaliplatin-Induced Acute Peripheral Pain
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Christian Ringel
S1PR4-dependent CCL2 production promotes macrophage recruitment in psoriasis
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Nina Ariane Schröter
Identification and mitigation of novel reactive organic chemicals during processing of viopharmaceuticals
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Mina Shahriyari
Engineered skeletal muscle from human pluripotent stem cells to model muscle disease and regeneration
Georg-August-Universität Göttingen

Evelyn Sirait
Strategies for Sensitizing Tumors to Anti-PD1 Immune Checkpoint Blockade
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Jannik Stemler
Einfluss von Einzelzimmer-Kontaktisierungsmaßnahmen auf nosokomiale Übertragung von Vancomycin-resistenten Enterokokken
Universität zu Köln

Elisabeth Strack
Characterization of myeloid cell populations in human mammary carcinoma
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Tatjana Ullmann
Screening for CEBPD-Modulating Compounds Using a THP-1-Derived Reporter Cell Line in the Context of Rheumatoid Arthritis
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Zhao Wang
The MRGPRX2-dependent pseudo-allergic/neurogenic route in human skin mast cells: functional programs, signal transduction, and regulation by cytokines
Charité - Universitätsmedizin Berlin

Xin You
The role of interleukin 38 (IL-38) in inflammatory colon carcinogenesis
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main





Netzwerke in Wissenschaft und Industrie

Internationale Aktivitäten und Kooperationen

Das Fraunhofer ITMP arbeitet mit vielen internationalen Forschungspartnern zusammen und steht in engem Kontakt mit Universitäten und anderen Forschungseinrichtungen. Ziel ist es, Trends und Entwicklungen frühzeitig zu erkennen und neue Forschungsstrategien und -technologien zu entwickeln und umzusetzen. Im Jahr 2021 arbeitete das Fraunhofer ITMP mit rund 40 nationalen und internationalen Industriekunden zusammen und führte vertrauliche Projekte für ausgewählte internationale Industrieverbände durch.

Kooperationen mit Universitäten

Das Fraunhofer ITMP steht in engem Austausch mit einer Vielzahl an Instituten und Kliniken des Universitätsklinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, der Universitätsmedizin Göttingen, der Charité - Universitätsmedizin Berlin, der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) und dem LMU Klinikum.

Zudem arbeitet das Fraunhofer ITMP unter anderen mit der Philipps-Universität Marburg, der Justus-Liebig-Universität Gießen, der Jacobs University Bremen, der Medizinischen Hochschule Hannover und dem Senckenberg Biodiversität und Klima Forschungszentrum zusammen.

Darüber hinaus bestehen Kooperationen mit mehreren internationalen Universitäten wie der University of Florida, der University of Maryland, den Universitäten von Cork, der University of Southern Denmark, der National and Kapodistrian University of Athens und der National University of Ireland, Galway.

Aktivitäten in der Lehre

PD Dr. Frank Behrens hat die Lehrbefugnis für das Fach Innere Medizin und hält Kurse, Seminare und Vorlesungen in Innerer Medizin, Rheumatologie und klinischer Pharmakologie an der medizinischen Fakultät der Goethe-Universität und des Universitätsklinikums Frankfurt am Main sowie an der Goethe-Business-School.

Prof. Dr. Harald Burkhardt ist Leiter der Abteilung für Rheumatologie am Universitätsklinikum Frankfurt am Main und Professor der Inneren Medizin/Rheumatologie der Goethe-Universität Frankfurt am Main. Er hält Vorlesungen und Seminare in Innere Medizin an der medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Frankfurt am Main.

Prof. Dr. Bernhard Brüne ist Universitätsprofessor und Direktor am Institut für Biochemie I am Fachbereich Medizin der Goethe-Universität Frankfurt am Main. Er hält Vorlesungen im Rahmen des Graduiertenkollegs »Auflösung von Entzündungsreaktionen« (AVE), in Biochemie für Medizinstudierende sowie im Masterstudiengang Molekulare Medizin.

Dr. Natasja de Bruin hält Seminare am Universitätsklinikum Frankfurt am Main, an der Frankfurt International Research School for Translational Biomedicine (FIRST) und am »Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour« an der Radboud Universität (Nijmegen, Niederlande).

Prof. Dr. Sandra Ciesek ist Direktorin des Instituts für Medizinische Virologie am Universitätsklinikum Frankfurt am Main und hält Vorlesungen für Studierende der Human- und Zahnmedizin.

Prof. Dr. Carsten Claussen ist Honorarprofessor für Informationssysteme am Heinz Nixdorf Institut der Universität Paderborn und hält Vorträge, Seminare und Praktika an der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg (UKE).

Prof. Dr. Jennifer Dressman ist im März 2021 als Professorin für Pharmazeutische Technologie im Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie an der Goethe-Universität Frankfurt am Main in den Ruhestand getreten.

Dr. Bernhard Ellinger hält Seminare und Praktika im Modellstudiengang Medizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

Prof. Dr. Prof. Alexander Flügel ist Direktor des Instituts für Neuroimmunologie und Multiple-Sklerose-Forschung am

Universitätsmedizin Göttingen. Er hält Vorlesungen in Neuroimmunologie für die Ausbildungsprogramme Development, Neuronal & Behavioral Biology, Molekulare Medizin sowie Neuroscience der Georg-August Universität Göttingen.

Prof. Dr. Jutta Gärtner ist Universitätsprofessorin und Direktorin der Klinik für Kinder und Jugendmedizin am Universitätsklinikum Göttingen und lehrt an der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen.

Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger ist Universitätsprofessor und Direktor am Institut für Klinische Pharmakologie am Universitätsklinikum Frankfurt am Main. Er hält Vorlesungen in klinischer Pharmakologie und Therapie für Medizinstudierende.

Prof. Dr. Sabine Grösch ist APL-Professor am Institut für Klinische Pharmakologie an der Goethe-Universität Frankfurt am Main. Sie hält Vorlesungen in der klinischen Pharmakologie und molekularen Medizin.

Dr. Sheraz Gul ist Lehrbeauftragter der NUI Galway, College of Medicine, Nursing and Health Sciences, Ireland und Gastdozent des »MSc (Toxicology) - Screening Molecular Libraries Module«.

Dr. Robert Gurke betreut Praktika im Fachbereich Medizin und Pharmazie und hält Vorträge im Master Programm Molekulare Medizin an der Goethe-Universität Frankfurt am Main.

Dr. Jan Heering betreut Praktika und hält Vorlesungen zu Assay-Entwicklung (Teil der Vorlesungsreihe Wirkstoffdesign) im Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie der Goethe-Universität Frankfurt am Main.

Dr. Martine Hofmann hält Vorlesungen für die Graduiertenakademie (GRADE) der Goethe Universität und lehrt im FELASA-Modul im Rahmen des Studiengangs Molekulare Medizin an der Goethe-Universität Frankfurt am Main.

Prof. Dr. Stefan Jakobs ist Professor für Hochauflösende Mikroskopie der Zelle an der Klinik für Neurologie der Universitätsmedizin Göttingen und Forschungsgruppenleiter am MPI für multidisziplinäre Naturwissenschaften. Er hält Seminare und Praktika zum Thema Zellbiologie und hochauflösende Mikroskopie.

PD Dr. Aimo Kannt hält Vorlesungen und Seminare in allgemeiner und klinischer Pharmakologie für Studierende der Medizin an der Goethe-Universität Frankfurt am Main und der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, sowie Vorträge im Master-Programm Translationale Medizin an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg. Er ist Privatdozent für Experimentelle Pharmakologie an der Goethe-Universität Frankfurt am Main (Umhabilitation in 2021).

Prof. Dr. Andreas von Knethen ist Leiter der experimentellen Forschung der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie und ist an der Lehre für Biochemie für Medizinstudierende an der Goethe-Universität Frankfurt am Main beteiligt.

Dr. Michaela Köhm ist Lehrbeauftragte an der medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Frankfurt am Main und hält Seminare und Kurse im Rahmen des Curriculums für Innere Medizin.

Prof. Dr. Ellen Niederberger ist APL Professorin im Institut für Klinische Pharmakologie der Goethe Universität Frankfurt am Main. Sie ist an Vorlesungen und Kursen für Pharmakologie im Studium der Humanmedizin, dem Masterstudiengang Molekulare Medizin und dem Masterstudiengang Neuroscience beteiligt.

Dr. Ole Pless hält Vorträge, Seminare und Praktika an der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg (UKE), sowie Seminare an der Goethe-Universität Frankfurt am Main.

Prof. Dr. Eugen Proschak ist Professor für Wirkstoffdesign im Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie der Goethe-Universität Frankfurt am Main.

Dr. Maria Rosenthal hält Vorlesungen, Seminare und Übungen in Biochemie und Virologie an der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften der Universität Hamburg.

Dr. Otto Quintus Russe ist akademische Leitung des Master of Pharma Business Administration der Goethe-Universität Frankfurt am Main.

Dr. Stephan Schäfer hält Seminare in klinischer Pharmakologie an der medizinischen Fakultät am Universitätsklinikum Frankfurt am Main.

PD Dr. Susanne Schiffmann hält Seminare und Vorlesungen für Medizin-, Molekulare Medizin- und Medizintechnikstudierende an der Goethe-Universität Frankfurt am Main.

Prof. Dr. Klaus Scholich hält Seminare, Praktika und Vorlesungen am Universitätsklinikum Frankfurt am Main.

Prof. Dr. Lars Schweizer ist Professor für Strategisches Management im Fachbereich Wirtschaftswissenschaften der Goethe-Universität Frankfurt am Main. Zudem ist er akademischer Programmdirektor für den Master of Pharma Business Administration an der Goethe Business School.

PD Dr. Marco Sisignano hält Vorlesungen in klinischer Pharmakologie für Studierende der Medizin und Vorträge im

Master-Studiengang Molekulare Medizin“ am Universitätsklinikum Frankfurt am Main.

Prof. Dr. Dieter Steinhilber ist Professor für Pharmazeutische Chemie im Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie der Goethe-Universität Frankfurt am Main.

Dr. Dominique Thomas betreut Praktika für Studierende der Pharmazie und Molekularer Medizin und hält Seminare in klinischer Pharmakologie an der Goethe-Universität Frankfurt am Main.

Prof. Dr. Maria Vehreschild hält Vorlesungen an der Goethe-Universität Frankfurt am Main und leitet eine Fortbildungsreihe für die berufsbegleitende Weiterbildung von Ärzten mit Anerkennung durch die LÄK (Landesärztekammer).

Dr. Carmen Walter hält Seminare und Vorlesungen am Universitätsklinikum Frankfurt am Main.

Prof. Dr. Martin Weber ist Professor für Translationale Neuroinflammation an der Universitätsmedizin Göttingen und hält Vorlesungen, Seminare und Kurse zum Thema Neurologie für Studenten der Medizin. Er leitet das Promotionskolleg VorSPRUNG.

Prof. Dr. Björn Windshügel ist Honorarprofessor für computergestützten Wirkstoffentwurf an der Jacobs University Bremen und hält Vorlesungen im MCCB-Studiengang.

Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann ist Universitätsprofessor und Direktor am Institut für Pharmakologie und Toxikologie an der Universitätsmedizin Göttingen. Er hält Vorlesungen in Pharmakologie und Toxikologie für Medizinstudierende und Studierende der Molekularen Medizin.

Mitgliedschaften in Editorial Boards und Ausschüssen

Zeitschriften

Amino Acids

Editorial Board: Dr. Robert Gurke

Antioxidants

Editorial Board: Prof. Dr. Andreas von Knethen

Basic Research in Cardiology

Editorial Board: Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann

Biological Chemistry

Editorial Board: Prof. Dr. Bernhard Brüne

Cancers

Editorial Board: Prof. Dr. Sabine Grösch

Cardiovascular Research

Associate Editor: Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann

Circulation Research

Editorial Board: Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann



Cells

Guest Editors: Prof. Dr. Ellen Niederberger, Prof. Dr. Björn Windshügel

Current Research in Drug Discovery

Editorial Board: Dr. Sheraz Gul

Clinical Trials in Degenerative Diseases (CTDD)

Editorial Board: Dr. Stephanie Dauth

Dissolution Technologies

Editorial Board: Prof. Dr. Jennifer Dressman

Drug Target Review

Scientific Contributing Editor: Dr. Sheraz Gul

European Journal of Pharmaceutical Sciences

Editorial Board: Prof. Dr. Jennifer Dressman

European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics

Editorial Board: Prof. Dr. Jennifer Dressman

European Pharmaceutical Review

Editorial Board: Dr. Sheraz Gul

Frontiers in Chemistry

Guest Associate Editor: Dr. Sheraz Gul

Frontiers in Immunology

Guest Associate Editor: Prof. Dr. Andreas von Knethen

Frontiers in Pharmacology

Editor in Chief: Prof. Dr. Dieter Steinhilber
Editorial Board: Prof. Dr. Sabine Grösch
Review Editor: Prof. Dr. Andreas von Knethen

International Journal of Molecular Sciences

Editorial Board: Prof. Dr. Andreas von Knethen

Journal of Mass Spectrometry & Advances in the Clinical Lab

Editorial Board: Dr. Robert Gurke

Journal of Medicinal Chemistry

Editorial Advisory Board: Prof. Dr. Eugen Proschak

Journal of Molecular and Cellular Cardiology

Associate Editor: Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann

Journal of Pharmaceutical Sciences

Editorial Board: Prof. Dr. Jennifer Dressman

Journal of Pharmacy and Pharmacology

Associate Editor: Prof. Dr. Jennifer Dressman

Methods and Applications in Fluorescence

Editorial Board: Prof. Dr. Stefan Jakobs

Neuropediatrics

Editorial Board: Prof. Dr. Jutta Gärtner

Nutrients

Guest Editor: Dr. Natasja de Bruin

Pharmacological Research

Editorial Board: Prof. Dr. Bernhard Brüne

PLoS ONE, Public Library of Science

Editorial Board: Prof. Dr. Dieter Steinhilber

Regenerative Therapy

Editorial Board: Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann

Scientific Report

Editorial Board: PD Dr. Susanne Schiffmann

Zeitschrift für Rheumatologie

Editorial Board: Prof. Dr. Harald Burkhardt

Ausschüsse

Altmetric

Ambassador: Dr. Sheraz Gul

Ausschuss Bewertungsverfahren der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann

Ausschuss für Innovation, Handelskammer Hamburg

Prof. Dr. Carsten Claussen

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Mitglied Kommission für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche (KAKJ): Prof. Jutta Gärtner

Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V

Mitglied des Digital Hub der ABDA: Dr. Otto Quintus Russe

Certara L.P.

Wissenschaftlicher Beirat von Simcyp: Prof. Dr. Jennifer Dressman

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Vorstandsmitglied: Prof. Dr. Maria Vehreschild

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Vorsitzende der Hochschulkommission: Prof. Jutta Gärtner

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie

Sprecher Arbeitskreis NIS PAS: PD Dr. Frank Behrens

Deutsches Zentrum für Herz-Kreislaufforschung (DZHK)

Sprecher Standort Göttingen und Mitglied Research Coordinating Committee: Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann

DFG, Fachkollegium, Medizin, Sektion Entzündungsforschung

Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger

DFG Programm »Clinician Scientist«

Sprecher für den Schwerpunkt Neurowissenschaften: Prof. Dr. Martin Weber

Dutch NeuroFederation

Dr. Natasja de Bruin

EARTO European Association of Research & Technology Organizations

Mitglied der AG Healthtech: Dr. Mira Grättinger

ECNP, European College of Neuropsychopharmacology & Preclinical Data Forum Network

Dr. Natasja de Bruin

ESGHAMI Studiengruppe für Wirts- und Mikrobiotain-teraktionen der ESCMID (European Society of Infectious Diseases)

Schatzmeisterin: Prof. Dr. Maria Vehreschild

ETH Review Panel (Department of Chemistry and Applied Biosciences)

Prof. Dr. Jennifer Dressman

Ethikkommission Universitätsmedizin Göttingen

Mitglied: Prof. Dr. Martin Weber

EU COST Actions CM1406 and CA15135 German Management Committee

Stellvertreter: Dr. Sheraz Gul

EU OPENSREEN Operational Management Board

Mitglied: Dr. Philip Gribbon

EU OPENSREEN Partner Site Forum

Vorsitz: Dr. Philip Gribbon

European Federation for Pharmaceutical Sciences

Präsident: Prof. Dr. Dieter Steinhilber

Fakultätsrat der Universitätsmedizin Göttingen

Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann

FENS Federation of European Neuroscience Societies

Dr. Natasja de Bruin

Forschungskommission der Universitätsmedizin Göttingen

Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann, Prof. Dr. Stefan Jakobs

Forschungskommission des Fachbereichs Medizin der Goethe-Universität

Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger

Forschungsrat der Goethe-Universität

Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger

Forum »Gesundheitsforschung« des BMBF

Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger

Frankfurt Rhein Main GmbH

Beirat: Dr. Otto Quintus Russe

Fraunhofer Cluster of Excellence Immune-Mediated Diseases CIMD

Direktorium (Sprecher): Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger
Direktorium (Wissenschaftskoordinator): PD Dr. Frank Behrens

Fraunhofer Strategie-Kommission Gesundheitsforschung

Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger

Freundlich-Stiftung

Stiftungsrat: Prof. Dr. Bernhard Brüne

Gesellschaft für Virologie e.V.

Vorstandsmitglied: Prof. Dr. Sandra Ciesek

Gesundheitsforschungsbeauftragter der Fraunhofer-Gesellschaft

Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger

GRADE-Vorstand der Goethe-Universität Frankfurt

Vorstandsmitglied: Prof. Dr. Bernhard Brüne

Hochschulforum der Hamburger Wirtschaft

Prof. Dr. Carsten Claussen

House of Pharma and Healthcare

Vorstandsmitglieder: Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger, PD Dr. Frank Behrens

IBWF (Institut für Biotechnologie und Wirkstoffforschung), Mainz

Vorsitz im Kuratorium: Prof. Dr. Bernhard Brüne

Industrial Quality and Productivity Centre (IQPC)

Pharmazeutischer Beirat: Dr. Sheraz Gul

Initiative Gesundheitsindustrie Hessen

Mitglied des Lenkungsbeirats: Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger

International Lipidomics Society

Dr. Robert Gurke

International Society for Stem Cell Research (ISSCR)

Vize-Vorsitzender des Internationalen Komitees: Dr. Ole Pless

Kaertor Foundation, Galicia Spain

Fachberater für das Portfolio der Arzneimittelentdeckung: Dr. Philip Gribbon

Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS)

Mitglied Fachausschuss Daten-, Biomaterialverwertung, Ethik und Datenschutz (FaBIO): Prof. Martin S. Weber

Ksilink

Direktorium: Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann

Landesapothekerkammer Hessen

Vorstand und Delegierter: Dr. Otto Quintus Russe

Leadership Committee of the Basic Cardiovascular Research Council, American Heart Association (AHA)

Europäische Liaison: Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann

Life Science Nord e.V.

Vertretungsbevollmächtigtes Mitglied: Dr. Mira Grättinger

LOEWE-Zentrum TBG

Mitglied des Lenkungsbeirats: Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger

Merck

Mitglied des Beirats »Cladribine« und »Evobrutinib«; Mitglied des Lenkungsbeirats »Evobrutinib Phase II + III«: Prof. Martin S. Weber

Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina

Mitglied und gewähltes Mitglied der Präsidiumsgruppe III (Medizin): Prof. Dr. Jutta Gärtner

Novartis

Mitglied des Beirats »Siponimod«: Prof. Martin S. Weber

Paul Ehrlich Gesellschaft (PEG)

Mitglied im Beirat: Prof. Dr. Maria Vehreschild

Pharmadialog der Bundesregierung

Mitglied: Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger

Roche

Mitglied des Beirats »Ocrelizumab«; Mitglied des Lenkungsbeirats »Fenebrutinib phase III«: Prof. Martin S. Weber

Science Fund of the Republic of Serbia

Projekt-Peer Reviewer: Dr. Sheraz Gul

Senatskommission für Forschung und Transfer

Prof. Dr. Bernhard Brüne

Senatskommission für Third Mission

Prof. Dr. Bernhard Brüne

Society for Laboratory Automation and Screening»Elected fellow« und Mitglied des »Advocacy Committee«: Dr. Philip Gribbon
Mitglied des Rates für strategische Beziehungen: Dr. Sheraz Gul**Stiftung für Unternehmensrecht an der Heinrich Heine Universität Düsseldorf**

Kuratoriumsmitglied: Prof. Dr. Carsten Claussen

Stiftungsrat der Dr. Robert Pflieger Stiftung

Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger

Stiftungsrat der Freundlich-Stiftung

Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger

The Chemical Probes Portal

Mitglied des wissenschaftlichen Beirats: Dr. Sheraz Gul

Tierethikkommission Regierungspräsidium Darmstadt

Dr. Martine Hofmann

Transcriptogen Ltd.

Wissenschaftlicher Mitbegründer: Dr. Sheraz Gul

VIB Screening Core, Belgium

Mitglied des Beirats: Dr. Sheraz Gul

Von-Behring-Röntgen-Stiftung

Mitglied sowie Wissenschaftlicher Beirat: Prof. Dr. Jutta Gärtner

Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellforschung (ZES)

Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann

Organisation wissenschaftlicher Veranstaltungen und Kurse

»Strategic Entrepreneurship and Innovation Research Seminar« - Goethe Universität Frankfurt & TU Darmstadt

Januar 2021 und Mai 2021; Initiator und Mitglied des Organisationskomitees: Prof. Dr. Lars Schweizer

Regionalwettbewerb Jugend forscht Hamburg Volkspark

Hamburg, 10.-11. Februar 2021; Patenbeauftragte Jugend Forscht: Dr. Mira Grättinger

Vortragsreihe und Expertenaustausch zum Thema Alternativen zum Tierversuch

4. Februar, 25. Februar, 15. April und 20. Mai 2021; organisiert im Rahmen der Fraunhofer CIMD Kompetenzplattform »Alternativmethoden für Tierversuche«

Drug Discovery Workshopreihe – ITN-DRIVE

Virtuell, Vorlesungen am 26. März, 2. April, 9. April und 16. April 2021; organisiert durch Dr. Sheraz Gul

Fraunhofer CIMD 4D-Workshop »Visual Computing in der Medizin«

Virtuell, 10.-11. Mai 2021; organisiert durch das Fraunhofer Cluster of Excellence Immune-Mediated Diseases CIMD und das Fraunhofer-Institut für Graphische Datenverarbeitung IGD

Basic Cardiovascular Research Conference, American Heart Association (AHA)

Virtuell, 17.-20. Mai 2021; Mitglied des Organisationskomitees: Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann

Fraunhofer CIMD Winter School

Virtuell, 5.-8. Oktober 2021; organisiert durch das Fraunhofer Cluster of Excellence Immune-Mediated Diseases CIMD

Exzellenz-Kurs SPA Psoriasis-Arthritis und axiale Spondyloarthritis

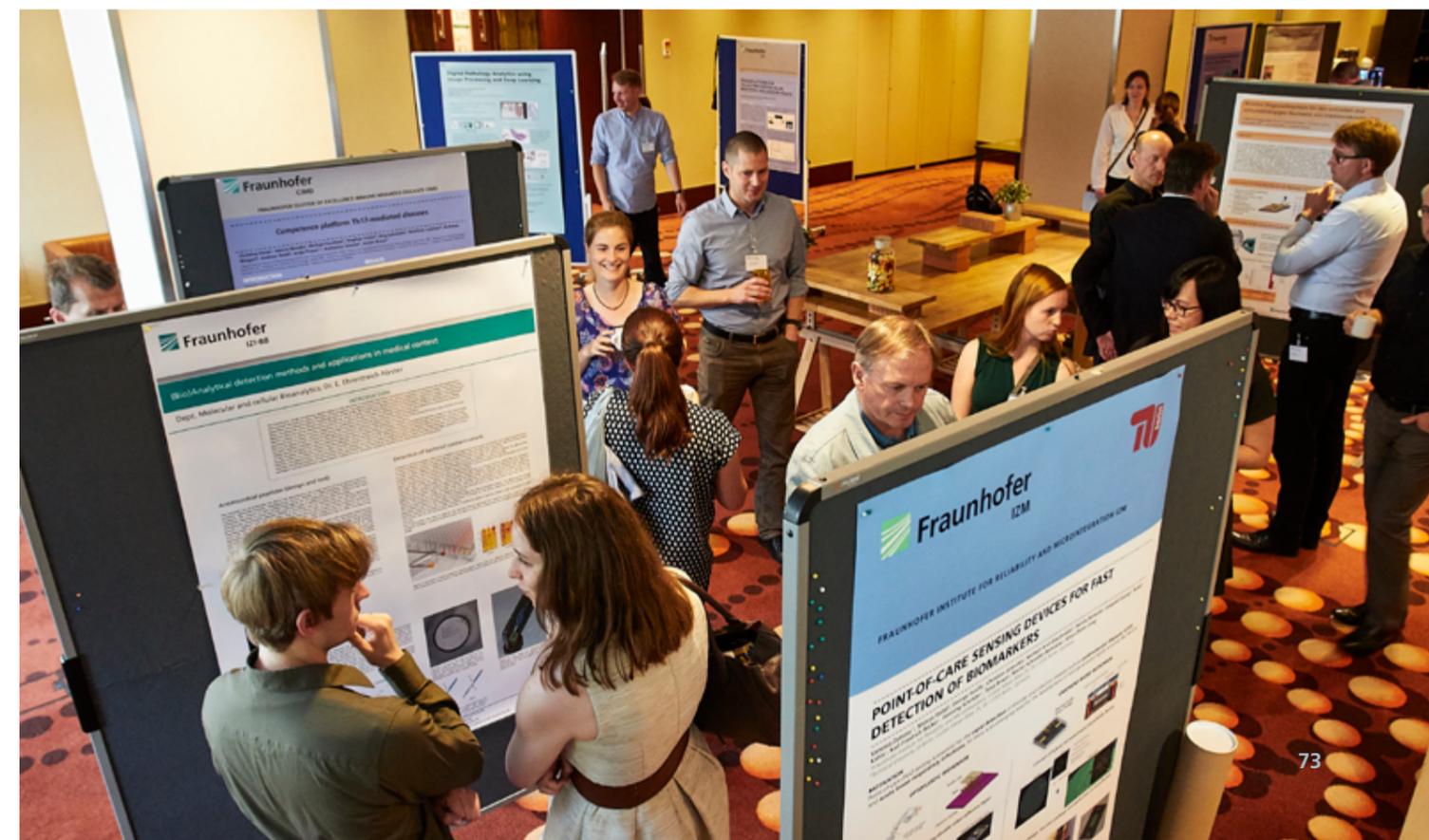
Rhein-Main Lufthansa Trainingscenter, 7.-9. Oktober 2021; Organisation: PD Dr. Frank Behrens und Dr. Michaela Köhm

Tag der Immunforschung 2021

Virtuell, 12. November 2021; organisiert durch das Fraunhofer Cluster of Excellence Immune-Mediated Diseases CIMD

Fraunhofer CIMD 4D-Workshop »Drug Discovery«

Virtuell, 14. Dezember 2021; organisiert durch das Fraunhofer Cluster of Excellence Immune-Mediated Diseases CIMD und das Fraunhofer-Institut für Translationale Medizin und Pharmakologie ITMP



Impressum

Herausgeber

Fraunhofer-Institut für Translationale Medizin und Pharmakologie ITMP

Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger

Theodor-Stern-Kai 7
60596 Frankfurt am Main

Redaktion

Dr. Alena Wötzel
Dr. Mira Grättinger

Übersetzungskorrektur

Katarina Stevanovic
Dr. Sheraz Gul

Koordination und Layout

Dr. Alena Wötzel

Berichtszeitraum

1. Januar bis 31. Dezember 2021

Weitere Informationen zu Projekten, Technologien und Kompetenzen sowie Kontaktdaten unseres Instituts finden Sie in deutscher und englischer Sprache im Internet unter: www.itmp.fraunhofer.de

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit haben wir an einigen Stellen auf die gleichzeitige Verwendung der geschlechtsdifferenzierenden Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten immer gleichermaßen für alle drei Geschlechter.

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

© Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Frankfurt am Main 2022

Bildquellen

Cover: wörner traxler richter planungsgesellschaft mbh

S. 4/5: MEV-Verlag

S. 6/7: wörner traxler richter planungsgesellschaft mbh

S. 8: Fraunhofer ITMP | Alena Wötzel

S. 9 l.: Fraunhofer ITMP | Bernd Müller

S. 9 m.: Fraunhofer ITMP | Mike Schmidt

S. 9 r.: iStock | ipopba

S. 10/11: Fraunhofer ITMP | Alena Wötzel

S. 13: Fraunhofer | Markus Jürgens

S. 15: beide Fraunhofer ITMP | Jürgen Lecher

S. 16/17: MEV-Verlag

S. 18: Fraunhofer IZM | Manuel Seckel

S. 19: iStock | sefa ozel

S. 20: Fraunhofer ITMP | Samuel Rischke

S. 21: Fraunhofer ITMP | Bernd Müller

S. 22/23: MEV-Verlag

S. 24: Fraunhofer ITMP | Christian Brüser

S. 25: Fraunhofer ITMP | Peter Ilgen

S. 26/27: MEV-Verlag

S. 28: beide Fraunhofer ITMP | Martin Kunze

S. 29: Fraunhofer ITMP | Perspektive Media

S. 30: beide Fraunhofer ITMP | Perspektive Media

S. 28: Quelle: www.exscalate4cov.eu/index.html

S. 32/33: iStock | pinkomolet

S. 34: iStock | herraez

S. 35: Cell Press, Elsevier Ltd. 2021 | Aimo Kannt u. Ivan Dikic

S. 36: DESY | Sebastian Günther

S. 37: iStock | Ivan-balvan

S. 38/39: Fraunhofer CIMD | Jürgen Lecher

S. 40 l.: Universitätsklinikum Frankfurt | Ellen Lewis

S. 40 r.: Fraunhofer ITMP

S. 41 l.: Fraunhofer ITMP | Lea Komm

S. 41 r.: Fraunhofer ITMP | Jürgen Lecher

S. 42 l.: Fraunhofer ITMP

S. 42 r.: FBRI

S. 43 l.: Fraunhofer CIMD | Stephanie Dauth

S. 43 r.: Fraunhofer ITMP | Martin Kunze

S. 44/45: MEV-Verlag

S. 46: Fraunhofer ITMP | Alena Wötzel

S. 51: MEV-Verlag

S. 54: MEV-Verlag

S. 59: MEV-Verlag

S. 60: Fraunhofer ITMP | Alena Wötzel

S. 62: Fraunhofer ITMP | Alena Wötzel

S. 64: MEV-Verlag

S. 65: MEV-Verlag

S. 66: Fraunhofer ITMP | Alena Wötzel

S. 69: iStock | pinkomolet

S. 73: Fraunhofer CIMD | Jürgen Lecher