

ELSE KRÖNER-FRESENIUS-STIFTUNG

*Forschung fördern. Menschen helfen.*

Jahresbericht

**Forschung fördern.  
Menschen helfen.**

## Forschung fördern

Ob Nachwuchsförderung oder Förderung erfahrener Wissenschaftler: In allen Förderlinien der EKFS steht die Orientierung an der wissenschaftlichen Qualität der Projekte an oberster Stelle. Zielhorizont der Förderung ist es, mit hervorragender Forschung letztendlich Patienten zu helfen. Im vorliegenden Bericht gehen wir anhand von Beispielprojekten aus unserer Förderung der Frage nach, auf welchen Wegen aus wissenschaftlichen Erkenntnissen denn medizinischer Nutzen entstehen kann.



Prof. Dr. Christoph Alexiou, Der Werdegang eines Clinician Scientist (siehe Porträt und Bericht, S. 17 ff.)

## Medizinisch-wissenschaftliche Förderung

# Translationale Medizin: Wo liegen die Herausforderungen?

Das Ziel der medizinischen Wissenschaft ist es, Neuland zu entdecken, die Grenzen des Bekannten zu verschieben und damit Horizonte einer besseren Medizin zu eröffnen.

Die Forschung steht also immer im großen Kontext des Dienstes an der Menschheit. Die unmittelbare Antriebsfeder der bahnbrechenden Entdeckungen ist jedoch der Wunsch nach Erkenntnis. Um den großen Wurf zu vollbringen, scheint es fast notwendig zu sein, dass der Forscher den Blick von der gewünschten Anwendung abwendet, um sich von einer vorurteilsfreien Analyse der Befunde zu neuen Hypothesen und Erkenntnissen leiten zu lassen. Erst dann ist wiederum ein kreativer und analytischer Blick auf die Ergebnisse gefragt, der Anwendungspotenziale erkennt. So herrscht eine komplexe Dualität zwischen grundgesetzlich verankerter Freiheit der Forschung und dem Wunsch nach einer besseren Medizin. Und dennoch ist es eine Frage, die sich jede Forschung – ob aus privaten oder öffentlichen Mitteln finanziert – gefallen lassen muss: Was

hat sie am Ende tatsächlich zum Wohl des Menschen, zum Wohl des Patienten bewirkt?

Viele Forschungsprojekte haben die Aufklärung eines einzelnen Bausteins in einem komplexen Krankheitsgeschehen zum Gegenstand. Und erst die Aufklärung vieler solcher Bausteine kann in einem umfassenden Verständnis des Krankheitsmechanismus oder in einem neuen Therapieansatz münden. Einige Projekte stehen am Ende einer solchen Puzzlearbeit und erarbeiten den Schlussstein eines Theoriegebäudes. Andere befassen sich mit einem Problem, das ein weniger breites und komplexes Umfeld hat. In diesen Fällen erhoffen wir uns, dass sich ein Brückenschlag von der Erkenntnis zur klinischen Anwendung schon im Rahmen der von uns geförderten Projekte abzeichnet.

Wie kann ein solcher Brückenschlag nun ganz konkret aussehen? Wir haben verschiedene Pfade identifiziert, auf denen Forschungswissen zum Patienten gelangen kann und werden im Folgenden fünf beispielhafte Förderprojekte unserer Stiftung vorstellen.

## Porträt und Bericht

# Die Welt der kleinen Teilchen – Chancen für die Krebstherapie?

**Fasziniert von den potenziellen Möglichkeiten der Nanotechnologie für die Medizin entschloss sich die EKFS im Jahr 2008, eine Stiftungsprofessur wettbewerblich unter den medizinischen Fakultäten auszusuchen. Ziel war es, dem neuen Forschungsansatz, der sich nicht recht in die Fachsystematik der Fakultäten fügen ließ, Entfaltungsraum zu eröffnen. Die Erlanger Bewerbung von Prof. Dr. Christoph Alexiou setzte sich durch und überzeugte durch ihren anwendungsorientierten Ansatz. Die vorhandenen Wissensbausteine sollten zu einem hoch innovativen präklinischen Modell einer neuen Tumortherapie zusammgebaut werden. Was hat das Team erreicht und welche Ideen stehen noch an?**

Die Welt der Nanomedizin verbirgt sich in Erlangen in einem schlichten Gebäude, das ursprünglich Teil des Physikalischen Instituts der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg war. Dort forschen Wissenschaftler daran, wie sie mithilfe von Nanoteilchen Krebs gezielter behandeln, Blutgerinnsel effizienter auflösen oder bessere Gefäßimplantate für Patienten schaffen können. Leiter der Sektion für Experimentelle Onkologie und Nanomedizin (SEON) ist Christoph Alexiou. Von 2009 bis 2014 hatte er eine Stiftungsprofessur der Else Kröner-Fresenius-Stiftung inne.

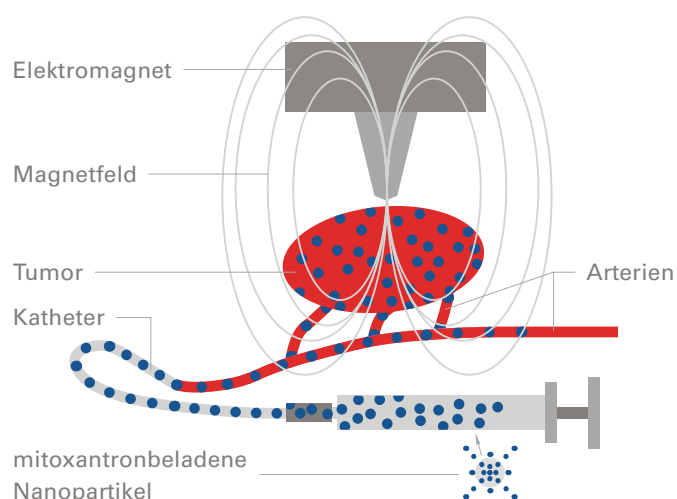
„Die Förderung der EKFS war der Nukleus für das, was wir uns aufgebaut haben, von da aus ging es weiter mit Drittmitteln, die Universitätsklinik bezahlte den Ausbau unseres Instituts und hat inzwischen auch die W3-Professur übernommen“, sagt Christoph Alexiou. Am weitesten fortgeschritten sind die Arbeiten mit magnetischen Eisenoxid-Nanoteilchen, die mit einem Chemotherapeutikum gekoppelt werden. Das zytostatische Medikament Mitoxantron wird bei Erwachsenen unter anderem zur Behandlung in bestimmten Stadien von Brust- oder Prostatakrebs verwendet, aber auch in der Therapie der akuten myeloischen Leukämie. Die

Idee: Die Nanopartikel mit Chemotherapeutikum sollen in die Arterien in die Nähe von soliden Tumoren injiziert und dann mit einem Magneten von außen im Tumor „festgehalten“ und so angereichert werden. Das Verfahren trägt den Namen Magnetic Drug Targeting (siehe Grafik).

„Die Hoffnung ist, die Dosis des Chemotherapeutikums reduzieren zu können und gleichzeitig die Wirkung zu erhöhen, weil es direkt im Tumor ankommt. Das würde gleichzeitig weniger Nebenwirkungen bei der Therapie von soliden Tumoren und Metastasen bedeuten“, sagt der stellvertretende Leiter von SEON, Dr. Stefan Lyer. Entscheidende Voraussetzung ist allerdings eine in der Klinik nicht immer gegebene Besonderheit: „Der Tumor sollte idealerweise eine

### Magnetic Drug Targeting

Der Elektromagnet wird außerhalb des Körpers an den Tumor herangeführt. Per Injektion gelangen die mit Wirkstoff beladenen Eisenoxid-Nanoteilchen in das Blut des Patienten und sammeln sich durch die Kraft des Elektromagneten im Tumor an (schematische Darstellung).





Im Institut in der Glücksstraße 10a werden unter anderem beschichtete Nanopartikel hergestellt. Zum Kernteam gehörte der Biologe Dr. Stefan Lyer (ganz rechts), der Chemiker Dr. Rainer Tietze (zweiter von links), der die Nanoteilchen erdenkt und produziert, und die Chemielaborantin Eveline Schreiber (vierte von rechts), nun Leitende Technische Assistentin.

gute arterielle Gefäßversorgung aufweisen, über die die Nanopartikel möglichst direkt appliziert werden können. Wir müssen also die Gefäßversorgung des Tumors genau kennen und feststellen, wo die Abzweigungen in den Tumor hineingehen, um so nah wie möglich an ihn heran zu kommen.“ Daher ist diese Methode mit einer röntgenologischen Gefäßdarstellung (Angiographie) verbunden.

Das Magnetic Drug Targeting wurde in Erlangen bereits bei Kaninchen erprobt. Das Team näherte sich in den präklinischen Experimenten unter anderem diesen zwei Fragen: Reichern sich die Nanopartikel stärker im Tumor an, wenn wir sie arteriell in der Nähe des Geschwürs injizieren, als wenn wir sie intravenös verabreichen? Und bilden sich Tumoren zurück, wenn wir sie mit dem Eisenoxid-Chemotherapeutikum-Partikel behandeln? Für beides konnte das Team einen ersten „proof-of-principle“ zeigen und erfolgreich publizieren.

In einer Untersuchung zur Verteilung des Chemotherapeutikums im Körper erhielten Kaninchen mit

Tumoren am Hinterlauf entweder Mitoxantron intravenös (wie dies in der Therapie bei Menschen üblich ist), gekoppelt an Eisenpartikel, in die Vene oder in die Arterie verabreicht und per Magnetfeld im Tumor angereichert. Beim Vergleich zeigte sich: Wurde das Mittel ohne Eisenpartikel intravenös gegeben, so fand sich nur 0,7 Prozent des wiedergefundenen Wirkstoffes im oder um den Tumor herum. Mit Magnetic Drug Targeting hingegen konnte 57,2 Prozent des Chemotherapeutikums in der Tumorregion konzentriert werden. Entsprechend niedriger war auch die Dosis des toxischen Medikaments in den anderen Organen, vor allem in der Niere.

Christoph Alexiou ist einer dieser Menschen, von denen man denken kann, ihr Tag habe 48 Stunden statt 24 Stunden. Als Oberarzt arbeitet er auf Station der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Uni, betreut Patienten und operiert selbst. Zwischen der nahe gelegenen Klinik und seinem Institut nimmt er das Fahrrad, mehrmals täglich kann man ihm begegnen. Zu seinen





Im Keller wiederum befindet sich ein spezielles Mikroskop zum Live Cell Imaging, mit dem man Zellen in Echtzeit beobachten kann. „Wir halten die mit Nanopartikeln besetzten Zellen in Kulturen bei 37 Grad Celsius und können in regelmäßigen Abständen Aufnahmen davon machen“, erklärt der Biologe Dr. Ralf Friedrich, der sich die Zellen hier auf dem Bildschirm anschaut. „Zellen, denen es nicht gut geht, ändern ihr Aussehen.“

Interessen zählt die Politik und so engagiert er sich für die CSU in Erlangen und in der griechischen Gemeinde (sein Vater ist Grieche, seine Mutter Deutsche).

Die Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde hat mit seiner heutigen Forschung eher wenig zu tun. „Ich habe mich damals in München für das Fach entschieden, weil ich operieren wollte.“ An der TU München interessierte er sich aber bereits Mitte der 1990er Jahre für Nanomedizin und war an ersten Arbeitsgruppen beteiligt, 2002 wechselte er nach Erlangen.

Die Grundlagen für die Sektion SEON legte Christoph Alexiou im Keller der HNO-Klinik: Dort, wo jetzt Umkleideräume für Personal und sein Oberarzt-Büro sind, forschte er mit drei seiner Mitarbeiter und führte erste Operationen an Tieren durch. Inzwischen gehören zu seinem Team mehr als 20 Mitarbeiter, darunter Biologen, Chemiker und Mediziner.

Im Haus sind zudem auch der Operationsaal mit einem Angiographiegerät, Prüfgeräte für toxikologische Untersuchungen und Mikroskope zur Beobach-

tung von Zellen in Echtzeit untergebracht, um möglichst breit zu untersuchen, welche Chancen und Risiken sich in der Nanowelt auftun.

„Mit der Breite, die man benötigt, etwas zu gestalten, muss man sich selbst zugestehen, dass man nicht alles weiß. Ich weiß, dass man dadurch angreifbar wird. Und dann muss man sich Experten ins Haus holen“, sagt Christoph Alexiou. Als er eine Stelle ausschrieb für einen Biologen, meldeten sich 150 Bewerber. Aber nicht nur die Expertise ist für ihn bei der Auswahl der Kollegen wichtig, sondern ob sie auch in das Team passen, gerne interdisziplinär arbeiten und ein Vorhaben von der Laborbank bis an den Patienten durchdenken. „Wir arbeiten hier auf engem Raum zusammen und verbringen viel Zeit miteinander und deshalb muss man besonders wachsam sein, denn sonst kann ein Miesepeter die Gruppe sprengen.“ Obwohl Christoph Alexiou stolz auf alle Räume im Institut ist, ist sein Lieblingsraum doch die Küche, in der man ausgezeichneten Kaffee bekommt. „Ich lege Wert auf Details, dass

Für die Experimente versetzt die Biologin Dr. Christina Janko die Zellen mit Nanopartikeln, färbt sie mit Vitalitätsmarkern an und stellt sie in ein sogenanntes Durchflusszytometer. „Ein Laser strahlt auf die Zellen, es wird gemessen, wie viel Licht gestreut wird und wie stark die Zelle angefärbt ist. Dadurch kann man sehen, wie es der Zelle geht und wie viele Partikel enthalten sind“, erklärt sie.

die Leute sich wohl fühlen und einen Platz zum Austauschen haben, denn dann entstehen die besten Ideen.“

Besonders im Fokus hat das Team die Sicherheit der Nanoteilchen und die toxikologischen Untersuchungen. Die Stelle der Biologin Dr. Christina Janko wurde mit Unterstützung des Bayerischen Staatsministeriums für Umwelt und Verbraucherschutz für ein Projekt geschaffen. „Der tollste Nanopartikel bringt nichts, wenn er in der Klinik nicht anwendbar ist, weil er nicht sicher für den Menschen ist“, sagt Christoph Alexiou. „Es gab erst einen Riesenhype um die Nanotechnologie, seit einigen Jahren ist der Begriff aber negativ belegt, viele verbinden damit zum Beispiel schädliche Feinstaubpartikel. Das hat aber nichts mit uns zu tun. Man muss die Ängste der Leute adressieren und aufklären und von der toxikologischen Seite her alles gut untersuchen, um Schäden für die Gesundheit auszuschließen.“

Neben den Eisenoxid-Partikeln mit Mitoxantron haben Dr. Rainer Tietze und Kollegen Partikel mit dem Chemotherapeutikum Cisplatin entwickelt. Dieses Mittel wird unter anderem zur Behandlung von Tumoren im Kopf- und Halsbereich, bei Hoden-, Eierstock- oder Blasenkrebs sowie bei Lungenkarzinomen eingesetzt. In einem aufwändigen Prozess über viele Einzelschritte fanden die Forscher einen Weg, um präklinische Versuche mit den Cisplatin-Partikeln in erreichbare Nähe zu bringen.

Bislang gibt es also erste Erfolge an Zellkulturen und in einem Tiermodell im Kaninchen. So vielversprechend diese Ergebnisse auch sind, können sie die Situation des menschlichen Patienten nie umfassend nachahmen. Ob der neue Ansatz für den Patienten eine Verbesserung bringen kann, lässt sich nur in einer klinischen Studie klären. Christoph Alexiou eruiert

derzeit, welche Förderungen für die Produktion der Eisenoxid-Nanopartikel nach Maßstäben der Good Manufacturing Practice (GMP) möglich sind. Dies ist notwendig, um die Partikel bei Menschen einzusetzen.

Unlängst wurde der Mediziner von einer Zeitung danach gefragt, was er vom Einstieg des Internet-Giganten Google in die Nanomedizin in den USA hält. Mithilfe der Zwergpartikel sollen Krankheiten früher erkannt werden. „Der Vorsprung, den wir im Moment durch unsere Forschung haben, könnte durch andere, die viel Geld ausgeben, eingeholt werden. Doch auch wenn in Deutschland die Regularien oft schwerfällig sind: Es geht nicht nur ums Geld. Dieses interdisziplinäre Arbeiten und diese Ergebnisse hier sind mein wissenschaftliches Baby. Vielleicht dauert es noch ein paar Jahre, bis wir in der Klinik sind, aber entscheidend ist die Qualität, nicht das Tempo.“

### **Wichtige Publikationen:**

- “Efficient drug-delivery using magnetic nanoparticles – biodistribution and therapeutic effects in tumour bearing rabbits.” *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 2013; 9: 961–971.  
Tietze R, Lyer S, Dürr S, Struffert T, Engelhorn T, Schwarz M, Eckert E, Göen T, Vasylyev S, Peukert W, Wiekhorst F, Trahms L, Dörfler A, Alexiou C
- “Development and characterization of magnetic iron oxide nanoparticles with a cisplatin-bearing polymer coating for targeted drug delivery.” *International Journal of Nanomedicine* 2014; 9: 3659–3676.  
Unterweger H, Tietze R, Janko C, Zaloga J, Lyer S, Dürr S, Taccardi N, Goudouri OM, Hoppe A, Eberbeck D, Schubert DW, Boccaccini AR, Alexiou C

