



Entwicklung eines Blutreinigungs- Verfahrens zur Behandlung von Patienten mit akutem Herzinfarkt

Preisträger



Dr. Ahmed Sherif
Biochemiker

geboren: 1964 in Berlin

seit 2007: Arbeitsgruppenleiter an der Charité-Universitätsmedizin Berlin,
Med. Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Inten-
sivmedizin, sowie Med. Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie, Campus
Virchow Klinikum

Kontakt: ahmed.sheriff@charite.de

Tel.: 030-28 460 279

Projektbeschreibung

Herzinfarkt und Schlaganfall gehören zu den häufigsten schweren akuten Erkrankungen in Industrienationen. Ein bestimmtes Eiweiß, das C-reaktive Protein (CRP), steigt bei diesen akuten Erkrankungen im Blut drastisch an und vergrößert durch Aktivierung des Immunsystems die betroffenen Infarktbereiche zum Schaden des Patienten. Der Biochemiker Ahmed Sherif arbeitet schon seit Jahren an CRP und rückt dieses Eiweiß nun in Kooperation mit den Herz- und Nierenspezialisten der Charité PD Dr. Martin Möckel und Prof. Dr. Ralf Schindler in den Mittelpunkt eines therapeutischen Ansatzes.

Der Ansatz des Forscherteams sieht Folgendes vor: Der erhöhte CRP-Blutspiegel soll nach einem Infarkt gezielt verringert werden, wodurch das Herz des Patienten leistungsfähiger bleibt. Dafür soll ein Blutreinigungs-Verfahren zum Einsatz kommen, bei dem das Blut der Patienten außerhalb des Körpers mit Hilfe eines sogenannten CRP-Adsorbers gezielt von CRP-Molekülen befreit und dem Patienten im Anschluss wieder zugeführt wird.

Im Rahmen des GO-Bio-Projektes ist vorgesehen, einen marktfähigen Prototypen dieses CRP-Adsorbers für den Einsatz bei Herzinfarkt-Patienten zu entwickeln und bis zu einer ersten Pilotstudie am Menschen klinisch zu erproben. Für die Kommerzialisierung des Verfahrens ist die Gründung einer Firma geplant.



Chromobodies: Innovative bio- medizinische Forschung und Diagnostik mit fluoreszierenden Nanobodies

Preisträger



Dr. rer. nat. Ulrich Rothbauer
Biologe

geboren: 1970 in München

seit 2004: wissenschaftlicher Mitarbeiter und Projektleiter am
Biozentrum der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), München

Kontakt: u.rothbauer@lmu.de
Tel.: 089 -218 0 74 287

Projektbeschreibung

Antikörper sind wichtige Bestandteile des Immunsystems höherer Wirbeltiere. Sie zeichnen sich durch die Fähigkeit aus, dass jedes dieser Moleküle hochspezifisch eine andere Struktur erkennt. Wissenschaftler nutzen diese Fähigkeit seit Jahrzehnten in Forschung und Diagnostik, um Biomoleküle oder spezielle Strukturen in Zellen oder Gewebe nachzuweisen. Dafür werden biotechnologisch Antikörper produziert und mit Fluoreszenzfarbstoffen gekoppelt, so dass die vom Antikörper erkannten Strukturen in der Zelle oder dem untersuchten Gewebe sichtbar werden. Allerdings wird bei diesen Analysen meist wie bei einem Schnappschuss nur ein Zustandsmoment erfasst. Dynamische Prozesse, wie z. B. der Verlauf der Zellteilung, lassen sich damit nicht beobachten, da die bislang benutzten Antikörper für einen Gebrauch vor allem in lebenden Zellen zu groß und instabil sind, um dort korrekt zu funktionieren.

Dieses Problem wollen Ulrich Rothbauer und Prof. Heinrich Leonhardt anhand der sogenannten Chromobody-Technologie lösen, die sie im Rahmen des GO-Bio-Projektes als Verfahren für die biomedizinische Forschung und Diagnostik weiterentwickeln und zur Marktreife führen möchten. Bei Chromobodies handelt es sich um Antikörper-Fragmente aus Kamelen und den nahe verwandten Alpakas, fusioniert mit fluoreszierenden Eiweißen. Chromobodies sind bis zu zehnmal kleiner als herkömmliche Antikörper und besitzen eine ausreichend hohe Stabilität, um als Nachweisverfahren in lebenden Zellen eingesetzt zu werden. Dabei gibt es vor allem zwei Strategien: Entweder werden die Mini-Antikörper durch die Zellen „geschluckt“ oder durch spezielle gentechnische Verfahren in die Zellen eingebracht und dort hergestellt. In beiden Fällen soll die Stabilität und die Varianz der Antikörper vielfältige, neuartige Nachweismöglichkeiten innerhalb der Zellen eröffnen, um Prozesse in lebenden Zellen zu beobachten. Für die geplanten Anwendungen gibt es bereits eine umfangreiche Chromobody-Genbibliothek, die die genetischen Baupläne vieler Chromobody-Antikörper enthält.



Optimierte Produktion von kleinen RNA-Molekülen (siRNA) zur Krebstherapie

Preisträger



Dr. Jacques Rohayem

Virologe

geboren: 1968 in Beirut, Libanon

seit 2003: Arbeitsgruppenleiter, Institut für Virologie an der Technischen Universität Dresden

Kontakt: jacques.rohayem@tu-dresden.de
Tel.: 0351-45 86 200

Projektbeschreibung

Wissenschaftler haben in den letzten Jahren eine Technik entwickelt, die sogenannte RNA-Interferenz, mit der gezielt die Aktivität einzelner Gene ausgeschaltet werden kann. Diese Methode basiert unter anderem auf kleinen RNA-Molekülen, sogenannten *small interfering RNAs* (siRNAs), mit deren Hilfe der Prozess der Eiweißherstellung gezielt unterbrochen werden kann. Immer mehr Forscher arbeiten nun daran, diese Technik für Therapien zu nutzen, und auch Jacques Rohayem hat sich diesem Ziel verschrieben.

Der Wissenschaftler will siRNA-basierte Medikamente zum Einsatz in der Krebstherapie entwickeln, die gezielt krebisrelevante Gene stilllegen. Dafür soll mit der sogenannten siROX (siRNA in a BOX)-Technologie ein neues Herstellungsverfahren für siRNAs auf den Markt gebracht werden, mit dem eine schnelle, anwendungsbezogene Produktion von siRNAs im industriellen Maßstab durchgeführt werden kann. Damit soll eine Alternative zu bisherigen Verfahren geschaffen werden, die hauptsächlich mit aufwändigen und teuren chemischen Methoden arbeiten.

Rohayem verfolgt mit seiner Technologie einen Produktionsansatz, bei dem die siRNAs mit Hilfe eines speziellen viralen Enzyms (Calicivirus RNA-dependent RNA-Polymerase) in einem als *Replication Chain Reaction* (RCR) bezeichneten Verfahren maßgeschneidert produziert werden, das im Rahmen einer noch zu gründenden Firma als automatisierte Methode für die Industrie etabliert werden soll.



Kartoffeln mit Resistenz gegenüber Pilzbefall ausstatten

Preisträger



Dr. Dieter Peschen
Molekularbiologe

geboren: 1974 in Geilenkirchen

seit 2002: Gruppenleiter Pathogen Resistance am Fraunhofer Institut für Molekularbiologie und Angewandte Ökologie in Aachen

Kontakt: dieter.peschen@ime.fraunhofer.de
Tel.: 0241-608 5 12 0 10

Projektbeschreibung

Die Kraut- und Knollenfäule gilt als weltweit gefährlichste Krankheit bei Kartoffeln und ist auch in Deutschland das dominierende Problem im Kartoffelanbau. Sie wird durch den Pilz *Phytophthora infestans* ausgelöst und muss bislang mit Fungiziden behandelt werden, weil es mit bisherigen Züchtungsmethoden noch nicht gelang, diesen Schadpilz in den Griff zu bekommen. Dieter Peschen verfolgt nun im Rahmen seines GO-Bio-Projektes einen biotechnologischen Ansatz, der Kartoffelpflanzen gezielt gegen diesen Pilzbefall schützen soll.

Das Verfahren beruht dabei auf der Nutzung von Antikörpern, die den Pilz genau erkennen sollen. Zusätzlich werden die Antikörper mit Pilzwachstum hemmenden Peptiden gekoppelt, die den Pilz abtöten. Der genetische Bauplan dieser Fusionsproteine aus Antikörper und Peptid wird in die Pflanze integriert, so dass sie daraufhin selbst Antikörperfusionen produzieren kann. Auf diese Weise erhält die Kartoffelpflanze eine spezifische Resistenz, die sie unempfindlich gegenüber dem Pilz macht.

Peschen will dieses Verfahren in einem noch zu gründenden Unternehmen für den Markt etablieren und die entwickelten gentechnisch veränderten Pflanzensorten an Saatgutkonzerne verkaufen. Langfristig soll das Anwendungsspektrum der Technologie erweitert werden, um neben der Kartoffel noch weitere gentechnisch veränderte Nutz- und Zierpflanzen mit integrierten Resistenzen gegen weitere Schädlinge zu entwickeln.



Ordnungshüter der Zellen im Visier: Neuer Therapieansatz zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Preisträger



PD Dr. Enno Klußmann
Molekularbiologe

geboren: 1964 in Diepholz

2003: Gruppenleiter am Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie (FMP) in Berlin

Kontakt: klussmann@fmp-berlin.de
Tel.: 030-94 793 260

Projektbeschreibung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen zählen trotz intensiver medizinischer Anstrengungen nach wie vor weltweit zu den häufigsten Todesursachen. Viele therapeutische Ansätze zielen darauf ab, die Aktivität von funktionalen Eiweißen (Proteinen) zu beeinflussen. Traditionell sind dabei Enzyme, Ionenkanäle oder Rezeptoren einer Zelle Ansatzpunkte für Therapeutika. Oftmals übernehmen diese Eiweiße aber vielfältige Funktionen und interagieren mit verschiedenen weiteren Eiweißen. Aus diesem Grund kann eine veränderte Aktivität sowohl die gewünschte als auch alle anderen Funktionen beeinflussen, was unter Umständen zu schweren Nebenwirkungen führen kann. Enno Klußmann hat sich im Rahmen des Projektes nun zum Ziel gesetzt, nicht die Aktivität, sondern die Wechselwirkungen einer bestimmten Eiweißklasse, der AKAPs, mit bestimmten Interaktionspartnern, z. B. mit der Proteinkinase PKA, gezielt zu hemmen.

AKAPs (Proteinkinase A-Ankerproteine) sind spezielle Gerüstproteine, die sich in Zellen wie eine Art Ordnungshüter verhalten: Sie greifen sich Bestandteile zellulärer Signalketten wie die PKA und sorgen so dafür, dass ein Signal nur in bestimmten Teilbereichen der Zelle verarbeitet wird. Es wurde bereits gezeigt, dass AKAP-abhängige Interaktionen mit anderen Proteinen, insbesondere mit der PKA, an der Regulation der Kontraktion von Herzmuskelzellen und an der Wasserrückresorption in den Hauptzellen der Niere beteiligt sind. Beide Zelltypen gelten bei der Herzinsuffizienz als funktionell entscheidend. Klußmann rückt die gezielte Blockade der Wechselwirkung der Ankerproteine mit der PKA und anderen Interaktionspartnern mit Hilfe von kleinen chemischen Molekülen in den Mittelpunkt eines therapeutischen Ansatzes zur Behandlung der Herzschwäche. Dieser soll in einer neu zu gründenden Firma für den Markt vorbereitet werden. Dabei verfolgt der Forscher zwei Strategien: AKAP-abhängige Protein-Protein-Wechselwirkungen sollen sowohl in Herzmuskelzellen als auch in den Hauptzellen der Niere als Angriffspunkte für neuartige Arzneimittel untersucht und gehemmt werden.



Schnellere Entwicklung von gentechnisch optimierten Antikörpern gegen Krebs

Preisträger



Prof. Dr. Gundram Jung, Mediziner

(in Kooperation mit Dr. Ludger Große-Hovest, Molekularbiologe)

geboren: 1953 in Karlsruhe

seit 2002: Professor, Sektion für Experimentelle Immuntherapie Abteilung für Immunologie Eberhard-Karls Universität Tübingen

Kontakt: gundram.jung@uni-tuebingen.de
Tel.: 070 71-29 87 621

Projektbeschreibung

Die Antikörper des Immunsystems dienen im Körper normalerweise der Erkennung von Krankheitserregern, richten sich aber selten gegen körpereigenes Gewebe. Um Antikörper in der Krebstherapie gezielt gegen entartete Zellen einzusetzen, wurden biotechnologische Verfahren entwickelt, mit denen sich sogenannte humanisierte monoklonale Antikörper herstellen lassen. Dadurch konnte die Krebstherapie der letzten Jahre in Teilbereichen verbessert werden. Allerdings ist die therapeutische Aktivität dieser Antikörper oft limitiert, da viele Patienten nur kaum oder vorübergehend auf die Antikörpertherapie ansprechen. Gundram Jung und Ludger Große-Hovest haben sich nun zum Ziel gesetzt, bestehende Antikörpertherapien gegen Krebs noch effizienter zu gestalten. Dafür wollen sie eine Plattform-Technologie entwickeln, bei der eine gentechnische Optimierung und Kombination verschiedener Antikörper geplant ist, um ein Höchstmaß an Effizienz und Wirksamkeit der Medikamente zu erreichen.

Um die neuen, optimierten Krebsmedikamente schneller als bisher vom Labor bis zum Patienten zu bringen, wollen die Wissenschaftler Konzeption, Produktion und initiale klinische Tests am Menschen unter dem Dach der Universität Tübingen im Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin der Universität (ZKT) durchführen, wo eine nach industriellen Maßstäben ausgestattete Produktionseinheit eingerichtet werden soll. Neben herkömmlichen Zellkulturverfahren sollen für die Herstellung der Antikörper auch Verfahren mit gentechnisch veränderten Nutztieren zum Einsatz kommen („gene farming“). Die Erprobung der Antikörper in Pilotstudien erfolgt dann in Kooperation mit den Kliniken der Universität. Wenn sich in diesen Pilotstudien bestimmte Kandidaten als besonders erfolgreich erweisen, erfolgt die Weiterentwicklung durch ein noch zu gründendes Unternehmen und in Zusammenarbeit mit der pharmazeutischen Industrie. Auf diese Weise soll die Entwicklungszeit für neue Antikörper-Präparate deutlich verkürzt werden.



Mit molekularer Schere gegen HIV

Preisträger



Prof. Dr. Joachim Hauber

Virologe

geboren: 1955 in Stuttgart

seit 2002: Leiter der Abteilung Zellbiologie und Virologie am
Heinrich-Pette-Institut für Experimentelle Virologie und Immunologie
an der Universität Hamburg

Kontakt: joachim.hauber@hpi.uni-hamburg.de
Tel. 040-48 051 240

Projektbeschreibung

An der Immunschwächekrankheit Aids leiden viele Menschen, die Zahl der HIV-Infizierten wird derzeit auf rund 40 Millionen Menschen geschätzt. Trotz jahrzehntelanger Forschung ist bislang kein Ansatz gefunden worden, diese Menschen zu heilen. Bestehende Medikamente richten sich lediglich gegen die Vermehrung des Aids auslösenden HI-Virus (HIV) und können die Krankheit bestenfalls in Schach halten. Eine einmal bestehende Infektion kann nicht wieder rückgängig gemacht werden, weil sich das Virenerbgut stabil in die DNA der Wirtszelle integriert und damit der genetische Bauplan zur Produktion immer neuer Viren im Körper der Betroffenen verbleibt. Die Arbeiten von Joachim Hauber am Heinrich-Pette-Institut für Experimentelle Virologie und Immunologie in Hamburg, die gemeinsam mit Kollegen um Frank Buchholz vom Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie in Dresden erfolgen, durchbrechen nun erstmals diesen Teufelskreis: Die Forscher haben ein Verfahren gefunden, das Erbgut von HI-Viren in den infizierten Zellen komplett zu entfernen. Dabei benutzen sie ein Enzym als molekulare Schere, die Tre-Rekombinase, die mit Hilfe eines biotechnologischen Verfahrens so optimiert wurde, dass sie das Viren-Erbgut zielgenau erkennt und aus dem Genom betroffener Zellen herauschneidet.

Auf der Basis dieser in Zellkulturen etablierten Methode wollen Hauber und sein Team nun im Rahmen von GO-Bio ein gentherapeutisches Verfahren entwickeln, das auch beim Menschen funktioniert. Dies umfasst zunächst sowohl die Optimierung der Rekombinase-Herstellung als auch die Prüfung geeigneter Verfahren des Gentransfers mit Hilfe viraler Transportsysteme (Vektoren), um das Gen des Enzyms in das Genom der infizierten Zellen hineinzuschleusen. Hierbei wollen die Wissenschaftler auf bereits etablierte Technologien der somatischen Gentherapie zurückgreifen. Die Behandlung der Patienten soll mit einem *ex vivo*-Ansatz erfolgen: Zunächst werden dem Patienten infizierte Zellen entnommen, behandelt und anschließend wieder zugeführt.



Entwicklung einer neuen Medikamenten- klasse zum Schutz vor Organschäden bei Herzinsuffizienz und Diabetes

Preisträger



Dr. med. Heiko Funke-Kaiser
Mediziner

geboren: 1968 in Oberhausen

seit 2004: Arbeitsgruppenleiter, Center for Cardiovascular Research/ Institut für
Pharmakologie Charité-Universitätsmedizin, Berlin

Kontakt: heiko.funke-kaiser@charite.de
Tel.: 030-450 525 306

Projektbeschreibung

Bluthochdruck ist neben Diabetes mellitus ein entscheidender Risikofaktor und Auslöser für Gefäßkrankungen sowie Nieren- und Herzschwäche, die zum Versagen der Organfunktion führen können. Bisherige Behandlungsstrategien, die insbesondere auf blutdrucksenkenden Mitteln beruhen, können das Organversagen allerdings nur verlangsamen, nicht gänzlich verhindern. Funke-Kaiser und sein Team haben nun in menschlichen Zellen einen speziellen Signalweg identifiziert, dessen Aktivierung bei Diabetes mellitus und bluthochdruckbedingtem Herz- und Nierenversagen offenbar eine entscheidende Rolle spielt: den sogenannten Renin-/Prorenin-Rezeptor-PLZF-Signalweg. Den Wissenschaftlern gelang es bereits, Komponenten, Funktionsweise und Bindungspartner dieses RER-Signalweges zu entschlüsseln. Aus Sicht der Forscher könnte die gezielte Hemmung einzelner Bestandteile des RER-Signalweges eine Möglichkeit sein, Organschäden im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz und Diabetes zu verhindern.

Im Rahmen des GO-Bio-Projektes wollen die Wissenschaftler um Funke-Kaiser in einem ersten Schritt ein Testverfahren etablieren, mit dem sie die Aktivität des RER-Signalweges in Reaktion auf verschiedene pharmakologische Substanzen untersuchen können. Im Anschluss sollen daraus die vielversprechendsten Kandidaten mit hemmender Wirkung auf diesen Signalweg herausgefiltert und als Medikament zur oralen Anwendung – d.h. als Pille – für Patienten mit Herzschwäche und Diabetes mellitus entwickelt werden. Langfristig wollen die Forscher eine neue Medikamentenklasse, die sogenannten Renin-/Prorenin-Rezeptor-Blocker (REBRs) im Rahmen eines noch zu gründenden Unternehmens auf den Markt bringen.



Innovativer Ansatz zur Behandlung von Krebs und Diabetes

Preisträger



Dr. Ricardo M. Biondi
Biochemiker

geboren: 1966 in Buenos Aires (Argentinien)

seit 2004: Gruppenleiter, Universität des Saarlandes

seit 2007: Johann Wolfgang von Goethe-Universität, Frankfurt/Main

Kontakt: R.M.Biondi@uniklinikum-saarland.de

Tel.: 068 41-16 23 296

Projektbeschreibung

Damit eine Zelle auf äußere Faktoren reagieren kann, nutzt sie komplexe Signalwege, die die Informationen von außen ins Innere der Zelle tragen. Tritt hierbei eine Störung auf, können Zellen nicht mehr angemessen auf Veränderungen in ihrer Umwelt reagieren. Wissenschaftler sehen deshalb in gestörten intrazellulären Signalwegen oft die Ursache von Krankheiten. Spezielle Enzyme, die Proteinkinasen, sind wesentlicher Bestandteil dieser Signalwege und eine bestimmte Klasse steht im Mittelpunkt der Arbeiten von Ricardo Biondi: die AGC-Proteinkinasen. Mit einem neuartigen Ansatz will der Wissenschaftler die Aktivität dieser Enzyme gezielt hemmen oder aktivieren und damit neue Behandlungswege für Krankheiten wie Krebs oder Diabetes eröffnen.

Der gezielte Angriff der AGC-Proteinkinasen soll dabei über eine spezielle Strukturregion innerhalb dieser Enzyme erfolgen. Diese Struktur wird in der Fachsprache als „PIF-Tasche“ bezeichnet und ist offenbar von zentraler Bedeutung für die Aktivität der Enzyme. Mit Hilfe kleiner chemischer Moleküle, die an die PIF-Tasche binden, soll die Aktivität der Kinasen kontrolliert werden. Diese Erkenntnisse sollen in therapeutische Strategien gegen Krebs und Diabetes münden, um bestehende Behandlungsansätze ergänzen zu können. Geplant ist, ausgewählte Medikamentenkandidaten bis zur prä-klinischen Phase weiterzuentwickeln. Für die folgenden Entwicklungsstufen werden Kooperationen mit Pharmaunternehmen angestrebt.