



Freie Fahrt für das Immunsystem im Kampf gegen chronische Infektionen und Krankenhauskeime

Preisträger



Prof. Dr. Markus Gerhard
Mikrobiologe

geboren: 1968 in Samedan (Schweiz)

seit 2011: Professor für Medizinische Mikrobiologie, Technische Universität München

Kontakt: markus.gerhard@tum.de
Tel.: 089-4140 2477

Projektbeschreibung

Gegen viele Infektionskrankheiten hat die Medizin wirksame Mittel gefunden. Manche Erreger aber sind besonders hartnäckig. Eine ausgesprochen perfide Strategie mancher Keime konnte in den letzten Jahren entschlüsselt werden. Sie sind offenbar in der Lage, das Immunsystem des Wirts mit bestimmten Faktoren gezielt zu dämpfen. Impfstoffe, die diesen Mechanismus unterbinden und damit das Immunsystem reaktivieren, könnten die Behandlung derartiger Infektionen effektiver machen.

Das Prinzip eines solchen möglichen Impfstoffs haben Prof. Markus Gerhard und seine Kollegen am Beispiel von *Helicobacter pylori* gezeigt. Rund die Hälfte der Menschheit trägt diese Bakterien in sich, bei einigen verursachen sie Magengeschwüre oder sogar Magenkrebs. Mit Hilfe einer speziellen Screening-Plattform konnten die Forscher den Faktor identifizieren, der das Immunsystem herunterreguliert, und diesen anschließend dem Immunsystem präsentieren. Das führte zur Produktion von Antikörpern, die den dämpfenden Mechanismus aushebelten und das Immunsystem zu einer vollen Immunantwort befähigten. Das Prinzip ist nicht auf *Helicobacter* beschränkt. Markus Gerhard und sein Team haben schon weitere immunmodulierende Faktoren anderer Keime identifizieren können.

Im Rahmen der Förderung will Gerhard zum einen weitere bakterielle Erreger analysieren und immunmodulatorische Faktoren identifizieren. Das am weitesten gediehene Projekt, der Impfstoff gegen *Helicobacter*, soll zudem durch die gesamte präklinische Entwicklung gebracht werden. Nach der Gründung einer Firma am Ende der ersten Förderphase 2014 soll der Impfstoff in einer eventuellen zweiten Förderphase dann in die klinische Entwicklung der Phase I und II überführt.



Chipzytometrie als neue Technologie zur tiefgreifenden Zellanalyse

Preisträger



Dr. Christian Hennig
Immunologe

geboren: 1974 in Erlabrunn

seit 2005: wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie an der Medizinischen Hochschule Hannover

Kontakt: hennig.christian@mh-hannover.de
Tel.: 0511- 532 4168

Projektbeschreibung

Die Zelle ist das Zentrum aller biologischen Vorgänge. Zu erkennen, was in ihr vorgeht, ist seit jeher ein wichtiges Anliegen der Biologie. Den Wissenschaftlern stehen zur Analyse von Zellen verschiedene Tools zur Verfügung. So können sie mit Hilfe der Flowzytometrie, bei der mit fluoreszierenden Biomarkern markierte Zellen an Photodetektoren vorbeiströmen, diese auf die Anwesenheit einzelner Proteine untersuchen.

Diese etablierte Methode hat jedoch auch Nachteile: Die Anzahl an messbaren Markern pro Zelle ist beschränkt und muss zudem schon vor der Untersuchung festgelegt werden. Diesen Nachteilen will Christian Hennig mit der Chipzytometrie beikommen. Dazu werden die zu untersuchenden Zellen zunächst auf neu entwickelten Mikrofluidikchips festgehalten und mit fluoreszierenden Biomarkern gefärbt. Mit digitalen Scannern werden die Zellen anschließend untersucht. Da die Zellen im Gegensatz zur Flowzytometrie nicht bei der Messung verloren gehen, sondern am Ort des Geschehens verbleiben, stehen sie für weitere Untersuchungen zur Verfügung. Dafür ist allerdings die schnelle und effiziente Ausschaltung der Restfluoreszenz der „alten“ Marker notwendig. Dafür hat das Team um Christian Hennig eine neuartige Lösung gefunden - sogenannte Switch-Antikörper.

Dadurch kann nun eine sehr große Anzahl an Biomarkern pro Zelle gemessen werden. Ein weiterer Vorteil ist die hohe Flexibilität: Das Markersset kann während der Analyse in Abhängigkeit der sich abzeichnenden Messergebnisse „online“ beliebig angepasst werden. Im Rahmen der Förderung soll der Prototyp des Chipzytometers in einen Vollautomaten überführt werden. Die Verbrauchsmaterialien, wie Mikrofluidik-Chips und Switch-Antikörper, sollen zur Marktreife weiter entwickelt werden. Am Ende der Förderphase (2014) soll die Chipzytometrie dann innerhalb des Unternehmens als Servicedienstleistung angeboten werden.



Intelligente siRNA-Moleküle für die zell-spezifische Therapie von Brustkrebs

Preisträger



Dr. Tobias Pöhlmann
Biologe

geboren: 1978 in Zwickau

seit 2008: wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie an der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Kontakt: tobias.poehlmann@Intelligent-siRNA.com

Tel.: 03641-930850

Projektbeschreibung

Das gezielte Ausschalten von Genen mittels der RNA-Interferenz birgt großes Potenzial für die Behandlung von bisher nur schwierig oder gar nicht therapierbaren Krankheiten. Die Methode basiert auf kleinen RNA-Molekülen, sogenannten *small interfering RNAs* (siRNAs), mit deren Hilfe der Prozess der Eiweißherstellung gezielt unterbrochen werden kann. Die anfängliche Euphorie um einen Einsatz von kleinen RNAs in der Medizin hat in den vergangenen Jahren allerdings immer wieder Dämpfer erfahren. Das Hauptproblem ist die mangelnde Zielgenauigkeit der kleinen RNA-Moleküle. Eine zentrale Herausforderung in der Pharmaforschung ist es daher, die RNAs spezifisch nur an jene Orte zu bringen, an denen sie im Körper wirken sollen.

Hier setzt die von Tobias Pöhlmann und seinem Team entwickelte Technologie der „Intelligenten siRNA“ an. An die siRNA-Moleküle sind Peptide wie Handschellen angehängt. Derart blockiert können die siRNAs zunächst keine Wirkung entfalten. Erst wenn die peptidgebundenen siRNA-Moleküle in bestimmten Zellen auf sogenannte Peptidasen treffen, werden sie aktiviert. Die Enzyme wirken wie der passende Schlüssel für die Handschellen und die befreiten RNA-Moleküle können nun wirken. In Tumorgewebe oder in virusinfizierten Zellen sind jeweils andere solcher Peptidasen als „Schlüsselenzyme“ vorhanden, sodass die intelligenten siRNAs für diese Einsatzorte maßgeschneidert werden können. Durch die hohe Zellspezifität wird es sogar möglich, die siRNAs gezielt als Zellgift einzusetzen, etwa um Tumorzellen zu zerstören.

Im GO-Bio-Projekt wollen die Forscher aus Jena mit ihren intelligenten RNA-Molekülen eine zielgerichtete Therapie von Brustkrebs entwickeln. Die maßgeschneiderten siRNAs sollen in präklinischen Studien getestet und die GMP-Produktion der Wirkstoffe etabliert werden. Noch in diesem Jahr ist zudem die Gründung der Firma „BianoScience“ geplant, die die Technologie auf dem Forschungsmarkt als „Kits“ anbieten wird.



Dynamic Biosensors: Protein-Analyse auf einem Chip mit elektrisch bewegten DNA-Molekülen

Preisträger



Dr. Ulrich Rant
Biophysiker

geboren: 1975 in Graz, Österreich

seit 2007: Arbeitsgruppenleiter am Walter-Schottky-Institut, dem Zentrum für Nanotechnologie und Nanomaterialien der Technischen Universität München

Kontakt: rant@wsi.tum.de
Tel.: 089- 289 -12778

Projektbeschreibung

Wie verschiedene Biomoleküle miteinander wechselwirken, ist ein zentrales Thema in der biomedizinischen Forschung. Bei der Entwicklung medizinischer Wirkstoffe ist die Analyse des Zusammenspiels von Proteinen von entscheidender Bedeutung. Wichtige Fragen von Proteinanalytikern sind: Wie stark binden zwei Partner aneinander, wie schnell kommt der Kontakt zustande, und wann trennen sie sich die beiden wieder? Bei Bindungsstudien kommen Oberflächen-Biosensor-Systeme zum Einsatz. Gängige Sensoren lassen aber kaum Rückschlüsse auf die Gestalt der Bindungspartner zu. Genau hier setzt die switchSENSE-Technologie an, die von Ulrich Rant entwickelt wurde.

Die Technik basiert auf synthetisch hergestellten DNA-Strängen, die wie winzige Haare auf einer Elektrode gebunden sind. Legt man eine elektrische Wechselspannung an, werden die negativ geladenen DNA-Stränge abwechselnd von der Oberfläche abgestoßen und wieder angezogen. Da die DNA-Stücke mit Farbstoffmolekülen markiert sind, lässt sich die Auf- und Ab-Bewegung sichtbar machen. In Form eines Biochips eignet sich die schaltbare DNA-Schicht, um molekulare Wechselwirkungen zu messen. Für Protein-Protein-Bindungsanalysen etwa kann der Kopf der DNA-Stränge mit einem Eiweißmolekül verknüpft werden. Bindet der passende Molekülpartner daran, verlangsamt sich die Schaltbewegung des DNA-Fadens auf charakteristische Weise und liefert so den Forschern einen kinetischen Fingerabdruck. Besonders an dem hochempfindlichen Messverfahren ist, dass man neben dem Bindungsverhalten auch die Größe des bindenden Moleküls ermitteln kann.

Im Rahmen von GO-Bio wollen Rant und sein Team die switchSENSE-Technologie weiterentwickeln und für den Einsatz in der Antikörperforschung optimieren. Dazu soll ein Prototyp für ein Messgerät entwickelt werden. Aufbauend auf einem breiten Patentportfolio ist im Sommer dieses Jahres die Gründung der Firma „Dynamic Biosensors“ geplant, die Biochips und Messgeräte herstellen und die switchSENSE-Technologie vermarkten soll.



Eine neue Klasse von RNA-Biopharmaka für die Regenerative Medizin

Preisträger



PD Dr. Carsten Rudolph
Pharmazeut

geboren: 1972 in Hamburg

seit 2003: Arbeitsgruppenleiter am Dr. von Haunerschen Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität München

Kontakt: carsten.rudolph@med.uni-muenchen.de
Tel.: 089-5160-7711

Projektbeschreibung

Bisher kommen Biopharmaka bei Gen- oder aber bei Proteintherapien zum Einsatz. Allerdings bergen Gen-therapien unter Umständen gesundheitliche Risiken, etwa weil durch das Einschleusen von Ersatz-DNA Krebs ausgelöst werden kann. Proteine als Medikamente haben wiederum nur eine sehr begrenzte Lebens- und Wirkdauer, was ihre Herstellung und ihre Verwendung aufwendig und teuer macht.

Das Team um Carsten Rudolph hat deshalb die molekularen Abschriften von Genen, die sogenannten Boten-RNAs (mRNAs), als neue Klasse von Biopharmaka für sich entdeckt und für den medizinischen Einsatz weiterentwickelt. Die Münchener Forscher stellen chemisch veränderte RNA-Moleküle her, die außergewöhnlich robust sind und dazu auch keine Immunantwort im Körper auslösen. Die sogenannte stabilisierte, nicht immunogene mRNA (SNIM-RNA) kann als nacktes Molekül in ausgewählte Zellen oder Gewebe verabreicht werden. Dort beginnen die Transkripte dann mit der Produktion eines therapeutischen Proteins. Das Team um Rudolph hat das Konzept der „Transkript-Therapie“ bereits im Mausmodell erfolgreich erprobt.

2009 wurde die ethris GmbH mit Sitz in Seefeld gegründet, die unter anderem die SNIM-RNA-Technologie kommerzialisieren will. Im GO-Bio-Projekt soll die Transkript-Therapie für den Einsatz in der Regenerativen Medizin weiterentwickelt werden. In Zusammenarbeit mit ethris-Mitgründer Christian Plank vom Klinikum rechts der Isar der TU München werden bioaktive Oberflächen hergestellt und im Tiermodell getestet. Mit SNIM-RNA beschichtete Zahnimplantate oder Knochenersatzmaterialien sollen hierbei körpereigene Heilungsprozesse zusätzlich ankurbeln. Im Verlauf des Projekts sollen die Grundlagen gelegt werden, um alsbald mit klinischen Studien beginnen zu können.



Hochempfindliche Nachweisverfahren für klinisch relevante Protein-Biomarker

Preisträger



Dr. Thole Züchner
Biochemiker

geboren: 1977 in Bremen

seit 2007: Leiter der Forschungsgruppe „Ultrasensitive Protein Detection Unit“
am Institut für Bioanalytische Chemie, Fakultät für Chemie und Mineralogie, Biotechnologisch-Biomedizinisches Zentrum, Universität Leipzig

Kontakt: zuechner@rz.uni-leipzig.de

Tel.: 0341-97313-32

Projektbeschreibung

Erkrankungen wie Krebs oder Herzinfarkt hinterlassen verräterische Spuren im Körper. Je früher diese Anzeichen - sogenannte Biomarker - entdeckt werden, desto wirkungsvoller kann in vielen Fällen mit einer medizinischen Behandlung begonnen werden. Gerade bei akuten Leiden wie Schlaganfall oder Herzinfarkt kommt es auf jede Minute bei der Diagnose an, damit Ärzte die richtigen Entscheidungen für die Therapie treffen können. Gängige Proteinnachweisverfahren spüren Eiweißmoleküle erst ab relativ hohen Konzentrationen auf. Gerade in der Krebsdiagnostik werden solche Werte meist erst erreicht, wenn sich der Tumor im Körper schon weit entwickelt hat. Sie erscheinen also sehr spät auf dem Radar der Mediziner.

Thole Züchner und sein Team haben verschiedene Proteinnachweisverfahren entwickelt, die herkömmliche Tests in puncto Empfindlichkeit und Geschwindigkeit deutlich übertreffen. Das Verfahren basiert auf einer Färbemethode, die auf dem Phänomen der „zeitaufgelösten Fluoreszenz (Phosphoreszenz)“ beruht. Das hierbei entstehende Fluoreszenzsignal leuchtet länger als üblich und erlaubt es, störendes Hintergrundrauschen bei den Signalen auszublenden. Bei der Detektion der Signale kommen maßgeschneiderte Enzyme und Fluoreszenzscanner der neuesten Generation zum Einsatz. Die Kombination dieser Methoden soll einen raschen (innerhalb von Minuten) bzw. hochempfindlichen Proteinnachweis bis in den Zeptomol-Bereich (einige 1000 Moleküle) hinein erlauben. Für solche Tests ist deutlich weniger Probenmaterial nötig. Auch die sonst üblichen Verdünnungsschritte sind verzichtbar.

Das GO-Bio-Projekt zielt darauf ab, die verschiedenen Proteinassays für klinisch relevante Biomarker zu optimieren. Insgesamt sollen damit maßgeschneiderte Kits für Kunden aus klinischen Diagnostiklabors entwickelt werden. Am Ende der ersten Förderphase ist die Gründung einer Firma geplant.