



SEON.

10 JAHRE

10 YEARS

**Else Kröner-Fresenius-
Stiftungsprofessur**

2009 – 2019 10 JAHRE SEON

Innovationspreis
Deutsche Hochschulmedizin e.V.



2009

START

Forschungsbereich
Nanotoxikologie



Ausrichtung
des Nano World Cancer Day

Anton von Trötsch-Preis
der Deutschen Gesellschaft
für HNO, Kopf-
und Halschirurgie e.V.

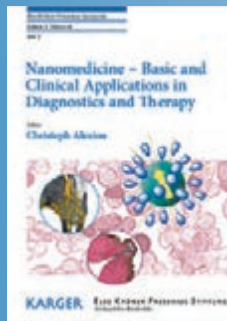
2014

2012

2010

 Else
Kröner
Fresenius
Stiftung

Einrichtung der Else
Kröner-Fresenius-
Stiftungsprofessur



Ausrichtung
des Else Kröner-Fresenius-
Symposiums
in Pommersfelden

2011



Inbetriebnahme Angiographieanlage



Förderungsbeginn Exzellenzzentrum
für Medizintechnik (BMBF-Spitzencluster)

2013

START

Forschungsbereich
Regenerative Nanomedizin
DFG SPP 1681

START

Forschungsbereich
Kardiovaskuläre Nanomedizin



Integration in den DFG-Exzellenzcluster
Engineering of Advanced Materials (EAM)

START

Entwicklung der pharmazeutischen
Nanopartikel-Herstellung in der Universitäts-Apotheke

Physik-Nobelpreisträger Gerd Binnig zu Gast



2015

2016



Erste Förderung durch die Manfred Roth-Stiftung

Wissenschaftliche Vortragsreihe

Nanotoxikologie

SEON ist Ausrichter des Internationalen Symposiums

**Kardiovaskuläre
Nanomedizin**

START

Forschungsbereich
Molekulare
Kommunikation und
Immunonkologie

2017

2018

START

Digitalisierung in der präklinischen
Forschung

START

Forschungsbereich
Experimentelle Infektionsforschung

Einführung robotergesteuerte
Magnetfeldführung



2019




SEON wird
Projektpartner
im DFG-SFB/TRR 225
Biofabrikation

2019 ...







Magnetic Drug Targeting ist eine Therapiemethode, die ein spezielles Wirkstofftransportsystem nutzt. Magnetische Eisenoxidnanopartikel werden mit einem Medikament beladen und per Injektion in das Gefäßsystem einer Tumorregion eingebracht. Mithilfe eines externen Magneten gelangen die Nanopartikel in die Zielregion, um dort von Tumorzellen aufgenommen zu werden.

Magnetic drug targeting is a therapeutic method used to address a special drug delivery system. Magnetic iron oxide nanoparticles are loaded with a drug and injected into the vasculature of a tumor region. Using an external magnet, the nanoparticles reach the target area where they are taken up by tumor cells.

10 YEARS
10 JAHRE SEON

**SEKTION FÜR EXPERIMENTELLE ONKOLOGIE
UND NANOMEDIZIN**

an der HNO-Klinik des Universitätsklinikums Erlangen

**SECTION OF EXPERIMENTAL ONCOLOGY
AND NANOMEDICINE**

at the Department of Otorhinolaryngology of the Universitätsklinikum Erlangen



**Universitätsklinikum
Erlangen**





Die Sektion für Experimentelle Onkologie und Nanomedizin (SEON) an der Hals-Nasen-Ohrenklinik, Kopf-und Halschirurgie des Universitätsklinikums Erlangen ist in der Glückstraße 10a zu finden.

The Section of Experimental Oncology and Nanomedicine (SEON) at the Department of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery of the Universitätsklinikum Erlangen, is located at Glückstraße 10a in Erlangen, Germany.

INHALT

CONTENT

- 6 Vorwort
Prof. Dr. Christoph Alexiou
- 7 Preamble
- 8 Grußwort
Prof. Dr. Dr. h. c. Heinrich Iro
- 9 Opening remarks
- 10 Grußwort
Prof. Dr. Dr. h. c. Jürgen Schüttler
- 11 Opening remarks
- 12 **„WIR HABEN DIE GROSSEN VOLKSKRANKHEITEN IM VISIER“**
Interview mit Prof. Dr. Christoph Alexiou
- 18 **“WE HAVE THE BIG COMMON DISEASES IN SIGHT”**
Interview with Prof. Dr. Christoph Alexiou
- 22 **DAS SEON-TEAM**
- 24 THE SEON TEAM
- 26 **DAS SEON-KONZEPT**
Das SEON-Konzept ist weltweit einmalig
- 30 THE SEON CONCEPT
The SEON concept is unique in the world

- 32 **DAS SEON-ENTWICKLUNGSPRINZIP**
- 32 THE SEON DEVELOPMENT PRINCIPLE
- 35 Nanopartikelherstellung und -charakterisierung
- 36 Nanoparticle synthesis and characterization
- 38 Nanotoxikologie
- 40 Nanotoxicology
- 41 Biologische Mechanismen
- 42 Biological mechanisms
- 44 Experimentelle Bildgebung und Magnetische Intervention
- 46 Experimental imaging and magnetic intervention
- 48 Pharmazeutische Herstellung
- 50 Pharmaceutical synthesis
- 52 Digitale Labordokumentation
- 54 Digital laboratory documentation
- 56 **DAS SEON-ANWENDUNGSPRINZIP**
- 56 THE SEON APPLICATION PRINCIPLE
- 59 Nanopartikel für die Magnetresonanztomographie
- 60 Nanoparticles for magnetic resonance imaging

- 62 Onkologie
- 64 Oncology
- 66 Kardiovaskuläre Erkrankungen
- 68 Cardiovascular diseases
- 70 Regenerative Medizin
- 72 Regenerative medicine
- 74 Infektionserkrankungen
- 75 Infectious diseases
- 76 Molekulare Kommunikation
- 78 Molecular communication
- 80 Drittmittelprojekte 2009 – 2019
- 83 Third-party funding 2009 – 2019
- 86 Veranstaltungen
- 86 Events
- 92 Pressestimmen aus 10 Jahren SEON
- 92 Press from the last 10 years
- 96 Begutachtete Publikationen 2009 – 2019
- 96 Peer-reviewed publications 2009 – 2019
- 105 Danksagung
- 105 Acknowledgments
- 108 Impressum
- 108 Imprint

Vorwort**Prof. Dr. Christoph Alexiou**

Oberarzt der HNO-Klinik Erlangen
 Else Kröner-Fresenius-Stiftungsprofessor
 Leiter SEON

Preamble

Prof. Dr. Christoph Alexiou

*Assistant Medical Director,
 Department of Otorhinolaryngology Erlangen
 Else Kröner-Fresenius-Stiftung Professorship
 Head of SEON*

Sehr geehrte Damen und Herren,

zehn Jahre nach der Einrichtung der Else Kröner-Fresenius-Stiftungsprofessur (W3) für Nanomedizin und der zeitgleichen Installation der Sektion für Experimentelle Onkologie und Nanomedizin (SEON) an der Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Erlangen ist es mir eine große Freude, Ihnen mit dieser Broschüre einen Überblick über die Entwicklungen auf diesem innovativen Forschungsgebiet zu geben. Dabei war und ist die interdisziplinäre Ausrichtung von Anfang an ein wesentliches Charakteristikum der wissenschaftlichen Arbeit bei SEON. Zudem eröffnete die Neugestaltung auch zahlreiche Möglichkeiten, gemeinsam mit unterschiedlichen Fachdisziplinen die Anwendung von magnetischen Nanopartikeln voranzubringen. Der Aufbau der dafür notwendigen Infrastruktur und die Erweiterung der Forschungsgebiete erfolgte seit 2009 parallel. Neben den besonderen Highlights wie der Förderung innerhalb des BMBF-Spitzenclusters „Exzellenzzentrum für Medizintechnik“, dem DFG-Schwerpunktprogramm 1681 zu magnetischen Hybridmaterialien und der EU-Förderung im Rahmen des Large Scale Projekts „NanoAthero“ zeigen auch die zahlreichen Projekte in der Einzelförderung, dass der Aufbau von SEON schnell und erfolgreich verlaufen ist und die Sektion sowohl nationale als auch internationale Sichtbarkeit erreicht hat. Mit dieser Entwicklung

einhergegangen ist ein deutlicher Anstieg der Mitarbeiterzahl von zunächst vier auf derzeit 18, die vornehmlich über Drittmittel finanziert sind. Die von SEON entwickelten magnetischen Nanopartikel stellen eine Plattformtechnologie dar, mit der die Diagnostik und Therapie von Erkrankungen verbessert und eine Translation in die Klinik erfolgen soll.

Ich wünsche Ihnen viel Freude bei der Lektüre dieser Broschüre!

Herzliche Grüße
 Ihr



Prof. Dr. Christoph Alexiou

Dear readers,

Ten years after the establishment of the Else Kröner-Fresenius-Stiftung Professorship (W3) of Nanomedicine and the simultaneous development of the Section of Experimental Oncology and Nanomedicine (SEON) at the Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery of the Universitätsklinikum Erlangen, it is my great pleasure to give you an overview of recent developments in this innovative research field. An interdisciplinary orientation has been an essential characteristic of SEON's work from the very beginning, and the redesign has also opened up numerous possibilities for advancing the use of magnetic nanoparticles in various disciplines. The set up of necessary infrastructure and the expansion of the research areas have taken place in parallel since 2009. Besides highlights such as the funding of the "Center of Excellence for Medical Technology" within the BMBF excellence cluster DFG Priority Program 1681 on magnetic hybrid materials and EU funding within the large-scale project "NanoAthero", the great number of individual grants shows that the build-up of SEON has been fast and successful and has achieved both national and international visibility. This development has also been accompanied by a significant increase in the number of employees from initially 4 to currently 18, primarily financed by third-party funding. The magnetic nanoparticles developed by SEON

represent a platform technology that addresses the improvement of diagnosis and treatment of diseases with strong potential for being translated into clinics.

Enjoy reading this brochure!

Very sincerely,



Prof. Dr. Christoph Alexiou



Prof. Dr. Christoph Alexiou

10 Years Section of Experimental Oncology and Nanomedicine (SEON)

*10 Jahre Sektion für Experimentelle Onkologie
und Nanomedizin (SEON)*

Grußwort**Prof. Dr. Dr. h. c. Heinrich Iro**

Ärztlicher Direktor des Universitätsklinikums Erlangen
Direktor der HNO-Klinik Erlangen

Opening Remarks

Prof. Dr. Dr. h. c. Heinrich Iro

Medical Director Hospital Board of Directors
of Universitätsklinikum Erlangen

Head and Chairman

Department of Otorhinolaryngology Erlangen

Sehr geehrte Damen und Herren,

für das Universitätsklinikum Erlangen ist die Sektion für Experimentelle Onkologie und Nanomedizin (SEON) der Hals-Nasen-Ohren-Klinik – Kopf- und Halschirurgie von großer Bedeutung. Das SEON-Konzept steht in einer entscheidenden Forschungsphase, um die Patientenversorgung von morgen verantwortungsvoll zu sichern: der Translation von der Grundlagenforschung in die klinische Anwendung.

Unter der Leitung von Prof. Dr. Christoph Alexiou werden seit Jahren intensiv Möglichkeiten erforscht, die Diagnose und Therapie zum Beispiel bei Krebs oder kardiovaskulären Erkrankungen wegweisend zu verbessern. Im Mittelpunkt steht das Wirkstofftransportsystem „Magnetic Drug Targeting“ (MDT). Mit einem Chemotherapeutikum beladene Eisenoxidnanopartikel gelangen punktgenau an ihr Ziel – effizient und nebenwirkungsarm für Patienten.

SEON ist Leuchtturm-Forschung und zeichnet sich durch ein weltweites Alleinstellungsmerkmal aus. Denn Christoph Alexiou ist es gelungen, den kompletten Workflow abzudecken, beginnend mit der Nanopartikelsynthese über die *in-vivo*- und *in-vitro*-Testung bis zur Herstellung in der Apotheke des Universitätsklinikums. Diese ganzheitliche Betrachtung verdient Respekt.

Als Oberarzt behandelt Christoph Alexiou in der HNO-Klinik Erlangen mit großer Freude Patienten und bekleidet außerdem die Stiftungsprofessur der Else Kröner-Fresenius-Stiftung. Er hat sich als angesehener Nanomediziner profiliert, der seit vielen Jahren auf diesem Gebiet tätig ist. Seinem leidenschaftlichen Engagement sind beeindruckende Forschungsansätze sowie erste vielversprechende Ergebnisse zu verdanken. Die Vielzahl wissenschaftlicher Publikationen sowie renommierte Auszeichnungen unterstreichen die Innovationskraft bei SEON.

Ich wünsche Christoph Alexiou die notwendigen finanziellen Mittel, um seine Vision zügig vorantreiben zu können. Auch weiterhin unterstütze und fördere ich SEON gerne und danke Christoph Alexiou für seine Innovationskraft und seinen Einsatz.



Prof. Dr. Dr. h. c. Heinrich Iro



Prof. Dr. Dr. h. c. Heinrich Iro

Dear readers,

The Section of Experimental Oncology and Nanomedicine (SEON) at the Department of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery is of a great importance for the Universitätsklinikum Erlangen. The SEON concept is currently in a crucial phase of research in order to responsibly secure the patient care of tomorrow: The translation from basic research into the clinical application.

Under the direction of Prof. Dr. Christoph Alexiou, intensive research has been undertaken for many years now to improve the diagnosis and therapy of serious illnesses, including cancer and cardiovascular diseases. The focus is on the drug delivery system for Magnetic Drug Targeting (MDT). Iron oxide nanoparticles loaded with a chemotherapeutic agent reach their target with high precision – acting efficiently and with minimal side effects for patients.

SEON is a beacon for research and is characterized by globally unique scientific attributes. Christoph Alexiou has succeeded in covering the entire workflow, starting with nanoparticle synthesis, through *in vivo* and *in vitro* testing, to production in the pharmacy of the Universitätsklinikum Erlangen. This holistic view deserves respect.

As a senior physician, Christoph Alexiou is eager to treat patients at the Department of Otorhinolaryngology and also holds the professorship endowed by the Else Kröner-Fresenius-Stiftung. He has distinguished himself as a respected nanomedicine specialist, active in the field for many years. Thanks to his passionate dedication, impressive research approaches and very promising initial results have been achieved. The large number of scientific publications and renowned awards underline the innovative strength of SEON.

I wish Christoph Alexiou the necessary financial means to accelerate the fulfillment of his vision. I also continue to support and promote SEON and thank him for his innovative strength and dedication.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Heinrich Iro', written in a cursive style.

Prof. Dr. Dr. h. c. Heinrich Iro

Grußwort**Prof. Dr. Dr. h. c. Jürgen Schüttler**

*Dekan der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg (FAU)*

*Direktor der Anästhesiologischen Klinik
des Universitätsklinikums Erlangen*

Opening remarks

Prof. Dr. Dr. h. c. Jürgen Schüttler

*Dean of the Medical Faculty
at the Friedrich-Alexander-Universität
of Erlangen-Nürnberg*

*Director of the Department of Anaesthesiology
of Universitätsklinikum Erlangen*

**Sehr geehrte Leserinnen und Leser,
liebe Kolleginnen und Kollegen,**

es war für die Medizinische Fakultät Erlangen ein zukunftsweisendes Novum, als wir nach einem hochkompetitiven Auswahlverfahren 2009 den Zuschlag für die deutschlandweit erste Professur für Nanomedizin erhielten, die Else Kröner-Fresenius-Stiftungsprofessur für Nanomedizin. Am Anfang stand ein innovatives Konzept von Herrn Kollegen Prof. Dr. Christoph Alexiou zu einem drängenden klinischen Problem: den enormen Nebenwirkungen zahlreicher Krebstherapien. Seine Vorarbeiten führten zur Idee, beispielsweise eine Chemotherapie mithilfe nanotechnologischer Verfahren nebenwirkungsärmer und zugleich effektiver zu gestalten. Die Entfaltung seines Konzepts im Antrag unserer Fakultät konnte die Gremien der Else Kröner-Fresenius-Stiftung überzeugen. Als operative Basis für die Organisation seiner interdisziplinär und translational angelegten nanomedizinischen Forschung wurde an der HNO-Klinik zeitgleich mit der Schaffung der Stiftungsprofessur die Sektion für Experimentelle Onkologie und Nanomedizin (SEON) eingerichtet.

In den zurückliegenden zehn Jahren haben Herr Kollege Alexiou und sein Team mit sehr viel Schwung mehrere Arbeitsgebiete der Nanomedizin erschlossen – von der Synthese und Charakterisierung von Nanopartikeln, sowie deren Toxikologie über Onkologie und Bildgebung, bis hin zu kardiovaskulärer und regenerativer Nanomedizin. Der nanomedizinische Ansatz hat sich zu einem fruchtbaren Querschnittsarbeitsfeld entwickelt, das zahlreiche Synergien im Gesamtfeld der Medizin katalysiert und die interdisziplinäre Zusammen-

arbeit auch über die Grenzen der Medizin hinaus fördert. Beispielhaft sei hier die Einbindung von SEON in unser Spitzencluster Medizin- und Gesundheitstechnologie und seit 2018 auch in den SFB/Transregio Bio-Fab genannt. Unser Leuchtturmprojekt „Nanomedizin“ hat inzwischen die Positionierung der Nanomedizin an anderen medizinischen Fakultäten angestoßen.

Das erfolgreiche Wirken von Herrn Kollegen Alexiou und des SEON-Teams hat seinen Niederschlag in zahlreichen Publikationen gefunden, die immer wieder auch mit wissenschaftlichen Preisen ausgezeichnet wurden und Herrn Kollegen Alexiou einen respektablen kumulativen Impactfaktor eingebracht haben. Seit 2014 ist die Stiftungsprofessur verstetigt und Teil des FAU-Haushalts.

Der Dekan und die Medizinische Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg gratulieren Herrn Kollegen Alexiou und dem SEON-Team sehr herzlich zu zehn Jahren kreativer und erfolgreicher Arbeit und wünschen nachhaltigen Erfolg für die Zukunft!

Ihnen eine interessante Lektüre.

Ihr



Prof. Dr. Dr. h. c. Jürgen Schüttler

Dear Readers,
Dear Colleagues,

It was a pioneering novelty for the Medical Faculty of Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg in 2009 to be awarded the first ever Professorship for Nanomedicine in Germany, the Else Kröner-Fresenius-Stiftung Professorship for Nanomedicine, after a highly competitive selection process. It was based on the innovative concept of our colleague Prof. Dr. Christoph Alexiou, addressing an urgent clinical problem, namely the enormous side effects of many cancer therapies. His preliminary work led to the idea of harnessing nanotechnological processes in order to make chemotherapy less harmful and at the same time more effective for patients. The unfolding and novelty of his concept as applied by our faculty impressed the committee of the Else Kröner-Fresenius-Stiftung. As the operative basis for the organization of his interdisciplinary and translational nanomedicine research, the Section of Experimental Oncology and Nanomedicine (SEON) was established at the Department of Otorhinolaryngology in parallel with the foundation of the professorship.

Over the past decade, Prof. Alexiou and his team have initiated several nanomedical fields, from the synthesis and characterization of nanoparticles, nanotoxicology, oncology and imaging, to cardiovascular and regenerative nanomedicine. The nanomedical approach has developed into a fruitful cross-cutting field of work that catalyzes numerous synergies in the overall field of medicine and promotes interdisciplinary cooperation beyond the boundaries of medicine. An example

of this is the inclusion of SEON in our Excellence Cluster of Medicine and Health Technology and, since 2018, also in the SFB/Transregio "BioFabrication". Our flagship project "Nanomedicine" has led to the positioning of nanomedicine at other medical faculties.

The successful work of Prof. Alexiou and the SEON team has been reflected in numerous publications, which have been repeatedly awarded with scientific prizes and have earned Prof. Alexiou a respectable cumulative impact factor. Since 2014, the endowed professorship has been perpetuated as a part of the FAU budget.

The Dean and the Medical Faculty at the Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg warmly congratulate Prof. Alexiou and the SEON team on their 10 years of creative and successful work and wish them sustainable success in the future!

We hope you enjoy reading further.
Yours,



Prof. Dr. Dr. h. c. Jürgen Schüttler



Prof. Dr. Dr. h. c. Jürgen Schüttler

DAS SEON-INTERVIEW

THE SEON INTERVIEW





Interview mit Prof. Dr. Christoph Alexiou

„Nanopartikel wirken als Theranostikum.“

“Nanoparticles act as a theranostic agent.”

„Wir haben die großen Volkskrankheiten im Visier“

Prof. Dr. Christoph Alexiou ist der Leiter und Motor der Sektion für Experimentelle Onkologie und Nanomedizin (SEON). Im Interview spricht er über innovative Diagnostik und Therapie mithilfe von Eisenoxidnanopartikeln und wirft einen Blick in die Zukunft der nanomedizinischen Grundlagenforschung am Universitätsklinikum Erlangen.

Herr Prof. Alexiou, als der Nobelpreisträger Gerd Binnig 2015 bei Ihnen zu Gast war, unterstrich er, dass er ein sehr großes Potenzial in der Nanomedizin sehe. Warum ist Nanomedizin so bedeutend und welche Möglichkeiten eröffnet SEON?

ALEXIOU Mit Nanomedizin können Wissenschaftler neue innovative Wege für die Diagnose und Therapie beschreiten. Die heutige Medizin und die Medizin der Zukunft stehen vor großen Herausforderungen, viele offene Fragen sind zu beantworten. Nanopartikelsysteme gelten hierbei als vielversprechender Lösungsansatz. Die Nanoteilchen, an denen wir

forschen, sind „intelligente“ und extrem steuerbare Transportpartikel. Unser Team erforscht eine spezielle, zielgerichtete Therapiemethode – das Wirkstofftransportsystem „Magnetic Drug Targeting“ (MDT). Superparamagnetische Eisenoxidnanopartikel, sogenannte SPIONS, werden mit einem Medikament beladen, gelangen nach intraarterieller Gabe mithilfe eines externen Magnetfeldes ins Zielgebiet, akkumulieren dort und werden zum Beispiel von Tumorzellen aufgenommen.

Für welche Anwendungsbereiche eignet sich diese Methode?

ALEXIOU Unsere Forschungsschwerpunkte gelten der Onkologie, kardiovaskulären Erkrankungen, der Sepsis und der Regenerativen Medizin. Im Bereich von medizinischen Bildgebungsverfahren leisten Eisenoxidnanopartikel ebenfalls wertvolle Dienste. Bei der Magnetresonanztomographie vermögen Nanopartikel nicht nur die Bildqualität und den Bildkontrast zu steigern. Sie bieten auch eine Alternative zu bisherigen und – weltweit verabreichten – Kontrastmitteln wie dem Gadolinium, dessen Anwendung die Zulassungsbehörden nicht mehr empfehlen. In Kombination mit einem Wirkstoff fungieren die Nanopartikel somit als Theranostikum; sie vereinen also Diagnose und Therapie.

Bei Krebsbehandlungen wird die Operation der Goldstandard bleiben. Wo setzt SEON an, um neuartige Therapien zu ermöglichen?

ALEXIOU Gegenwärtig kommt bei einer systemisch verabreichten Chemotherapie weniger als ein Prozent der gegebenen Medikamente im Tumor an. Wir haben nachgewiesen, dass durch das Magnetic Drug Targeting fast 60 Prozent des Wirkstoffs den Tumor erreichen. Für Patienten bedeutet dies, dass die Dosis des Chemotherapeutikums niedriger bemessen werden kann und Therapien nebenwirkungsärmer und effizienter sind. Das Immunsystem wird geschont.

Sie beschäftigen sich bereits seit 1996 mit Nanotechnologien. Weshalb genau haben Sie SEON ins Leben gerufen?

ALEXIOU Krebs, kardiovaskuläre Erkrankungen und Infektionen sind die drei häufigsten Todesursachen in den industrialisierten Staaten. Trotz aller Fortschritte in den Behandlungsmöglichkeiten prognostiziert die International Agency for Research on Cancer (IARC) bis zum Jahr 2030 einen Anstieg auf mehr als 22 Millionen neuer Krebsfälle. Dies entspricht einem Zuwachs von über 27 Prozent im Vergleich zu 2008. Die Forschung bei SEON ist darauf ausgerichtet, Patienten besser zu diagnostizieren und zu therapieren. Der Nukleus von SEON ist die Else Kröner-Fresenius-Stiftungsprofessur, die 2009 installiert wurde und die erste Nanomedizin-Professur (W3) Deutschlands ist. Die Einrichtung von SEON diente dazu, eine profil-schärfende Organisationseinheit zu schaffen, die nanomedizinische Grundlagenforschung in vollem Umfang ermöglicht.



Was heißt das konkret?

ALEXIOU SEON bedeutet die direkte Verbindung zur klinischen Anwendung. Nur auf diesem Wege kann die Translation von der Grundlagenforschung in die Klinik, die wir anstreben, erfolgen und gelebt werden. Die Translation ist zum Greifen nah, wenn die nationalen und europäischen Regularien erfüllt und vor allem die entsprechenden Finanzmittel vorhanden sind. Unsere Infrastruktur ist ausgezeichnet, wir müssen uns nicht verstecken.

SEON gilt international als einmalig. Durch welche Besonderheit zeichnet sich SEON aus?

ALEXIOU SEON befindet sich in der einmaligen Situation, den vollständigen Workflow von der Nanopartikelsynthese über die *in-vitro*- und *in-vivo*-Testung bis hin zur pharmazeutischen Herstellung von Nanopartikeln in Zusammenarbeit mit der Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen abbilden zu können. Alle benötigten Kompetenzen befinden sich unter einem Dach. Wir sind ein Team aus 18 Mitarbeitern, darunter Biologen, Nanotechnologen, Pharmazeuten, Chemiker, Physiker, Technische Assistenten und natürlich Mediziner.

Verstehen Sie sich mit SEON als Pionier auf dem Gebiet der Nanomedizin?

ALEXIOU Eine vergleichbare Forschung, wie wir sie betreiben, gibt es nicht. Wir betreten Neuland auf höchstem wissenschaftlichen Niveau und sind national wie auch international sehr gut vernetzt.

Auf welche Erfolge blicken Sie nach zehn Jahren zurück und welche Drittmittelförderung wurde SEON zuteil?

ALEXIOU Mit der Synthese von Nanopartikeln und der Entwicklung des Magnetic Drug Targeting sind uns wesentliche Schritte gelungen. Ganz entscheidend hat uns das BMBF-Spitzencluster „Exzellenzzentrum für Medizintechnik“ gefördert, was uns die Installation einer eigenen Angiographieanlage ermöglichte. Im Bereich der Nanotoxikologie konnten wir Partikel auf Toxizität untersuchen. Diese Initiative wurde vom Bayerischen Staatsministerium für Umwelt und Verbraucherschutz unterstützt. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft fördert unsere Arbeiten unter anderem im Bereich der Bildgebung und in einem Schwerpunktprogramm. Besonders bedanken möchte ich mich an dieser Stelle beim Ärztlichen Direktor des Universitätsklinikums Erlangen und Direktor der HNO-Klinik, Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Heinrich Iro, für seine umfangreiche Unterstützung sowie bei der Medizinischen Fakultät, vertreten durch die Dekane Prof. Dr. Dr. h. c. Jürgen Schüttler und Prof. Dr. Bernhard Fleckenstein, die die Antragstellung bei der Else Kröner-Fresenius-Stiftung nachhaltig gefördert haben.

Wie wichtig sind eigentlich Spendengelder?

ALEXIOU Spenden sind auch für weitere Forschungserfolge existenziell notwendig. Jeder Betrag ist uns herzlich willkommen, ob von privaten Geldgebern oder Stiftungen. Manchmal haben Spenden in kritischen Situationen geholfen, andererseits ermöglichten sie es uns, neue Bereiche wie die Sepsisforschung anzugehen und bereits Begonnenes fortzusetzen. Wir stoßen in

der Medizin immer wieder an Grenzen. Wir erleben Krankheitsfälle, bei denen derzeit mit vorhandenen Mitteln nicht mehr therapiert werden kann. Hier wollen wir substantielle Verbesserungen herbeiführen und neue, innovative Wege gehen. Das private Mäzenatentum kann hierbei gar nicht hoch genug geschätzt werden und findet in der Forschungsstiftung Medizin am Universitätsklinikum Erlangen ein kongeniales Pendant, das die eingehenden Gelder bonifiziert und somit die Forschungsmöglichkeiten zusätzlich unterstützt.

Welche Bilanz ziehen Sie nach zehn Jahren SEON?

ALEXIOU Nach zehn Jahren SEON bin ich sehr zufrieden damit, wo wir stehen, und blicke dankbar zurück. Aber wir haben den Ehrgeiz und den bedingungslosen Willen, die nötigen Entwicklungen weiter voranzutreiben, um die größte Herausforderung zu meistern: die Zulassung für die Klinik zu erhalten – denn wir haben die großen Volkskrankheiten im Visier.

Zu Ihren nächsten Schritten gehört auch die Einbettung der Robotik in die Therapie.

ALEXIOU Ja, seit Juli 2019 steht uns ein für die Forschung ausgelegter Industrieroboter zur Verfügung. Dies ist die weltweit erste Installation eines Roboters für die gezielte und präzise Magnetfeldsteuerung von Eisenoxidnanopartikel. Des Weiteren verfolgen wir das Ziel, das Nanomedizin- und Nanotoxikologiezentrum Bayern (NZB) ins Leben zu rufen, um die notwendige Infrastruktur für die Anwendung bei Patienten zu schaffen.

Zum Schluss die zentrale Frage: Wann erfolgen die ersten klinischen Tests an Patienten?

ALEXIOU Um die vom Gesetzgeber geforderten Vorgaben für die Herstellung und unabhängige Testung der Nanopartikel zu erfüllen, sind mehrere Millionen Euro notwendig. Unser technisches Know-how und unsere Infrastruktur versetzen uns in die Lage, die klinischen Studien zeitnah durchzuführen. Wir hoffen, das notwendige Kapital akquirieren zu können.

Das Interview führte Ilona Hörath.

„Die Forschung bei SEON ist darauf ausgerichtet, Patienten besser zu diagnostizieren und zu therapieren.“

“SEON's research is aimed at better diagnosing and treating patients.”



Interview with Prof. Dr. Christoph Alexiou

Interview mit
Prof. Dr. Christoph Alexiou

“We have the big common diseases in sight”

Prof. Dr. Christoph Alexiou is the director and motor of the Section of Experimental Oncology and Nanomedicine (SEON). In this interview he talks about innovative diagnostics and therapy with the help of iron oxide nanoparticles and takes a look at the future of nanomedical basic research at Universitätsklinikum Erlangen.

Prof. Alexiou, when Nobel laureate Gerd Binnig visited you in 2015, he underlined seeing “very, very great potential in nanomedicine”. Why is nanomedicine so important and what is its potential?

ALEXIOU Nanomedicine enables scientists to break new ground for diagnosis and therapy. Today’s medicine and the medicine of the future are facing great challenges; many unresolved questions have to be answered. Nanoparticle systems are considered promising. The nanoparticles we are working with are “intelligent” and extremely controllable transport particles. Our team is investigating a special, targeted therapy method,

the drug delivery system Magnetic Drug Targeting (MDT). Superparamagnetic iron oxide nanoparticles, so-called SPIONs, are loaded with a drug, reach the target area after intraarterial administration and application of an external magnetic field, accumulate there and are taken up, for example, by tumor cells.

For which applications is this method suitable?

ALEXIOU Our research focuses on oncology, cardiovascular diseases, sepsis and regenerative medicine. Iron oxide nanoparticles also provide valuable tools in the field of medical imaging. In magnetic resonance imaging, nanoparticles not only increase image quality, they also offer an alternative to once – globally administered – contrast agents such as gadolinium, the application of which regulatory authorities no longer recommend. In combination with an active substance, the nanoparticles thus function as a theranostic agent.

For cancer treatments, surgery will remain the gold standard. Where does SEON start to enable novel therapies?

ALEXIOU At present, systemic chemotherapy requires less than one percent of the drugs be delivered to the tumor. We have shown that Magnetic Drug Targeting allows almost 60 percent of the drug to reach the tumor. For patients, this means that the dose of the chemotherapeutic agent can be reduced and therapies have less negative side effects and are more efficient. The immune system is spared.

You have been dealing with nanotechnologies since 1996. Why exactly did you start SEON?

ALEXIOU Cancer, cardiovascular disease and infection are the three leading causes of death in industrialized countries. Despite advances in treatment options, the International Agency for Research on Cancer (IARC) predicts an increase to more than 22 million new cancer cases by 2030. This represents an increase of more than 27 percent compared to 2008. Research at SEON is aimed at better diagnosing and treating patients. The nucleus of SEON is the Else Kröner-Fresenius-Stiftung Professorship which was installed in 2009 and is the first nanomedicine (W3) professorship in Germany. The establishment of SEON served to create a profile-sharpening organizational unit that enables nanomedical basic research in its entirety.

What does that mean in concrete terms?

ALEXIOU SEON means a direct link to clinical use. Only in this way can we translate basic research into clinical applications. Translation is within reach if German and European regulations are met and, above all, the corresponding financial resources are available. Our infrastructure is excellent, we can be proud of it.



“We are entering uncharted territory at the highest scientific levels.”

„Wir betreten Neuland auf höchstem wissenschaftlichen Niveau.“

*SEON is internationally regarded as unique.
What is special about SEON?*

ALEXIOU SEON is in the unique situation of being able to map the complete workflow from nanoparticle synthesis through *in vitro* and *in vivo* testing to the pharmaceutical production of nanoparticles in collaboration with the pharmacy of the Universitätsklinikum Erlangen. All required competences are under one roof. We are a team of around 18 coworkers, including biologists, nanotechnologists, pharmacists, chemists, physicists, technical assistants and, of course, physicians.

Do you understand SEON as a pioneer in the field of nanomedicine?

ALEXIOU There is no comparable research to what we are doing. We are entering new territory at the highest scientific levels and are very well connected to national and international networks.

What successes do you look back on after 10 years and what kind of third-party funding has been granted to SEON?

ALEXIOU With the synthesis of nanoparticles and the development of Magnetic Drug Targeting, we have taken significant steps. The BMBF Cluster of Excellence “Center of Excellence for Medical Technology” has decisively supported us, which has enabled us to install our own angiography system. In the area of nanotoxicology, we were able to study particles for toxicity. This initiative was supported by the Bavarian Ministry of the Environment and Consumer Protection. The German Research Foundation supports our work in the



field of imaging and in a priority program. I would like to especially thank the Medical Director of the Universitätsklinikum Erlangen and the Director of the Department of Otorhinolaryngology, Prof. Dr. Dr. h. c. Heinrich Iro for his extensive support and the Medical Faculty, represented by the Deans Prof. Dr. Dr. h. c. Jürgen Schüttler and Prof. Dr. Bernhard Fleckenstein, who supported the application to the Else Kröner-Fresenius-Stiftung.

How important are donations?

ALEXIOU Donations are also existentially necessary for further research successes. Any amount is welcome, whether from private donors or foundations. Sometimes donations helped in critical situations, but additionally they enable us to tackle challenges in new areas such as sepsis research and continue what we have already started. Time and again, we come up against limits in medicine. We experience illnesses that can not be treated with existing resources. Here we want to bring about substantial improvements and develop new, innovative methods. The importance of private patrons cannot be overstated, a congenial counterpart to the Forschungsstiftung Medizin am Universitätsklinikum Erlangen, which grants incoming funds and thus further supports research opportunities.

What are your conclusions after ten years of SEON?

ALEXIOU After ten years of SEON, I am very happy with where we are standing and what we have accomplished. However we are determined to take the necessary steps forward in order to master the greatest challenge: to obtain approval for clinical applications – because we are targeting major common diseases.

Your next steps include embedding robotics in therapy.

ALEXIOU Yes, in July 2019 we obtained an industrial robot designed for research. This is the world's first installation of a robot for targeted and precise magnetic field control of iron oxide nanoparticles. We are also pursuing the goal of launching the Nanomedicine and Nanotoxicology Center of Bavaria (NCB) in order to create the necessary infrastructure for use in patients.

Finally, the central question: when will the first clinical tests be performed on patients?

ALEXIOU In order to meet the regulatory requirements for the manufacture and independent testing of nanoparticles, several million euros are needed. Our technical know-how and infrastructure enable us to conduct clinical trials in a timely manner. We are looking towards acquiring the necessary capital.

The interview was conducted by Ilona Hörath.

“Our infrastructure is excellent, we can be proud of it.”

„Unsere Infrastruktur ist ausgezeichnet, wir müssen uns nicht verstecken.“



DAS SEON-TEAM

THE SEON TEAM





Das SEON-Team ist ein schlagkräftiges Team.

SEON is made strong through its hard-working team.

Das SEON-Team

Wie gut und richtungsweisend Forschung ist, hängt nicht nur vom Umfeld ab, sondern in erster Linie von den Mitarbeitern, die ihr Leben in den Dienst der Wissenschaft bei SEON stellen. Das SEON-Team ist ein schlagkräftiges Team, ob in kleinen Arbeitsgruppen oder im großen Förderprojekt: hoch motiviert, leistungsstark und aufeinander eingespielt.

Mit vereinten Kräften und einem langen Atem haben die Mitarbeiter innerhalb von zehn Jahren beachtliche Forschungserfolge erzielt, über die sie sich freuen können. Das Ziel – die Verbesserung der Patientenversorgung – hat das SEON-Team immer im Blick. Danach handeln die Mitarbeiter täglich, mit ganzer Energie und aus voller Überzeugung.

The SEON team

How strong and trend-setting research is often depends not only on the environment, but above all on the people who dedicate their lives to the service of science at SEON. The SEON team is a strong group, both in small working group tasks and in large-scale projects: highly motivated, efficient and perfectly attuned to each other.

Working together and staying focused, the team has achieved remarkable research successes over ten years that they can stand on. Improving patient care is one of the SEON team's major goals, making team members passionate about what they do.



VON LINKS NACH RECHTS FROM LEFT TO RIGHT

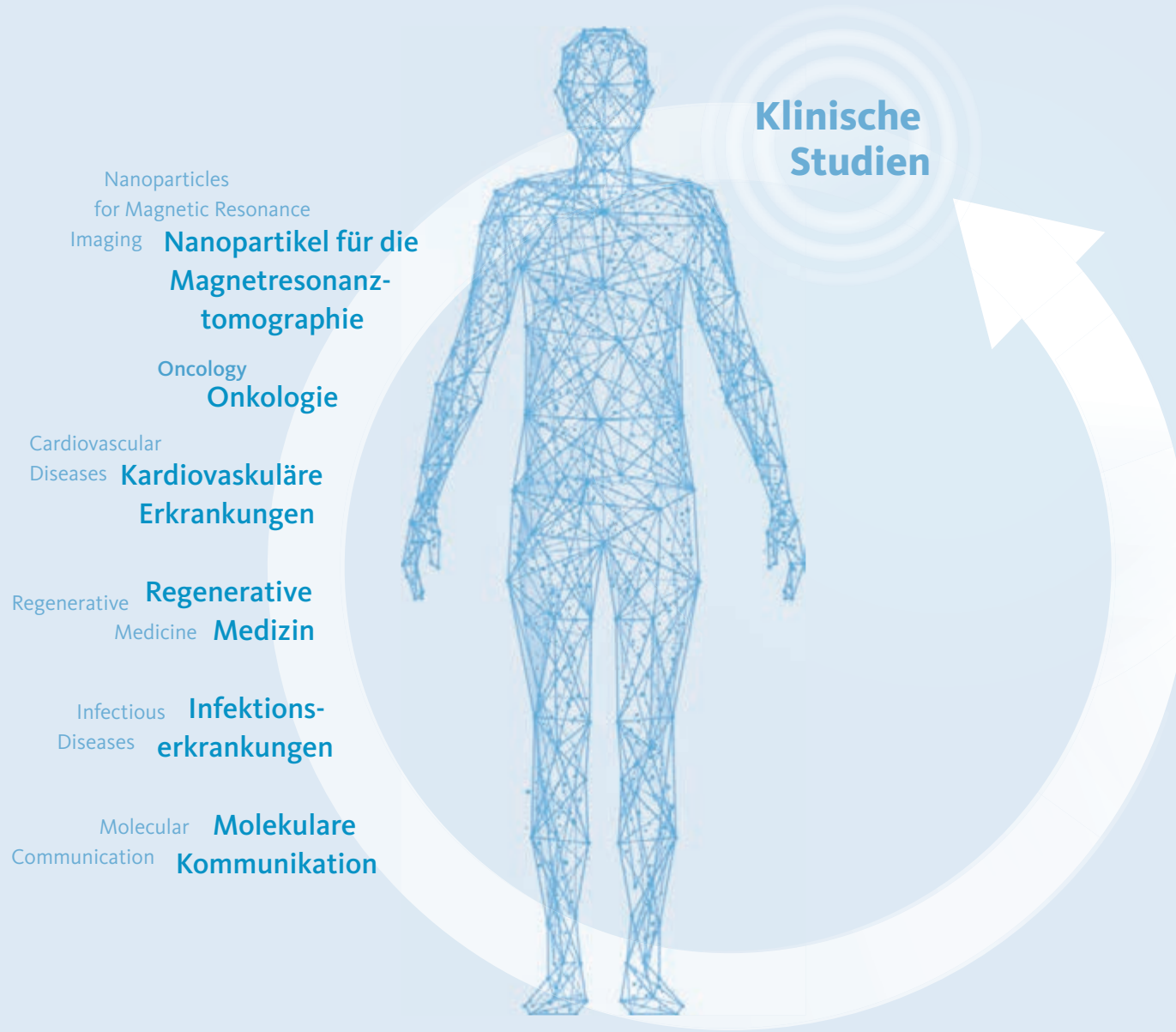
Dr. Christina Janko, Eveline Schreiber, Dr. Rainer Tietze, Dr. Raminder Singh, Bianca Weigel, Dr. Stefan Lyer, Manuela Gögl, Prof. Dr. Christoph Alexiou, Dr. Ralf Friedrich, Tina Niedermaier, Dr. Harald Unterweger, Dr. Marina Pöttler, Julia Band, Marina Mühlberger, Prof. Dr. Iwona Cicha

ES FEHLEN NOT INCLUDED

Hatice Genc, Bernhard Friedrich

DAS SEON-KONZEPT

THE SEON CONCEPT



Von der Grundlagenforschung in die Klinik

Das SEON-Konzept ist weltweit einmalig

Translationale Forschung beginnt bei SEON mit einem symbolisierenden Kreis. Dessen Kern gilt das zentrale Forschungsinteresse: in den Bereichen Onkologie, kardiovaskuläre Erkrankungen, Sepsis, regenerative Medizin und Bildgebung neuartige Behandlungsstrategien zu etablieren, wozu auch das technisch ausgerichtete Anwendungsziel Molekulare Kommunikationssysteme gehört.

Bei der Erforschung bestmöglicher Diagnose- und Therapiemöglichkeiten und deren Einsatzes im klinischen Alltag kommt die nanomedizinische Expertise zum Tragen, die SEON seit zehn Jahren auszeichnet.

SEON nutzt superparamagnetische Eisenoxidnanopartikel, die sehr klein sind und über eine große Oberfläche verfügen, als Transportmittel für die gezielte, magnetfeldgesteuerte Verabreichung von Medikamenten.

Strategisch durchdachter Workflow

Die Landmarken des äußeren SEON-Kreises sind strategisch durchdacht gesetzt. Sie bezeichnen den kompletten Workflow entlang der Erforschung von Nanopartikelsystemen: von der Nanopartikelherstellung und -charakterisierung und Nanotoxikologie über biologische Mechanismen bei der Anreicherung von Nanopartikeln bis hin zur experimentellen Bildgebung, pharmazeutischen Herstellung und digitalen Labor-dokumentation.

Die spezifische Verknüpfung von Entwicklungs- und Anwendungszielen gilt als weltweit einmalig, die daraus resultierenden Wechselbeziehungen erweisen sich als enorm fruchtbar. Alle SEON-Arbeitsbereiche sind extrem eng miteinander verzahnt, was nicht nur dem Workflow zugutekommt, sondern auch der kontinuierlichen Verbesserung von Nanopartikelsystemen auf den unterschiedlichsten Forschungsgebieten. Mit dieser Vorgehensweise rückt SEON immer näher an seine grundsätzliche Bestimmung heran: die Translation der Nanopartikelsysteme von der Grundlagenforschung in die Klinik.

Die klare Philosophie, die SEON konsequent verfolgt, ist überzeugend. Am Schnittpunkt von Biologie, Medizin, Pharmazie, Chemie und Physik bündelt SEON unter einem Dach interdisziplinär Kompetenzen und schafft einen vielgestaltigen Mehrwert für die Medizin der Zukunft.

DER SEON-KREIS



*From basic research
to the clinic*

The SEON concept is unique in the world

Translational research begins at SEON with a symbolic circle. At the core of the project is the central research interest: to establish novel treatment strategies in the areas of oncology, cardiovascular diseases, sepsis, regenerative medicine and imaging, including the technically oriented application of molecular communication systems.

In the investigation of the best possible diagnostic and therapeutic options and their use in everyday clinical practice, the nanomedical expertise that has distinguished SEON for 10 years comes into play.

SEON uses superparamagnetic iron oxide nanoparticles, which are very small and have a large surface area, as a means of transport for the magnetic-field-targeted administration of bound drugs.

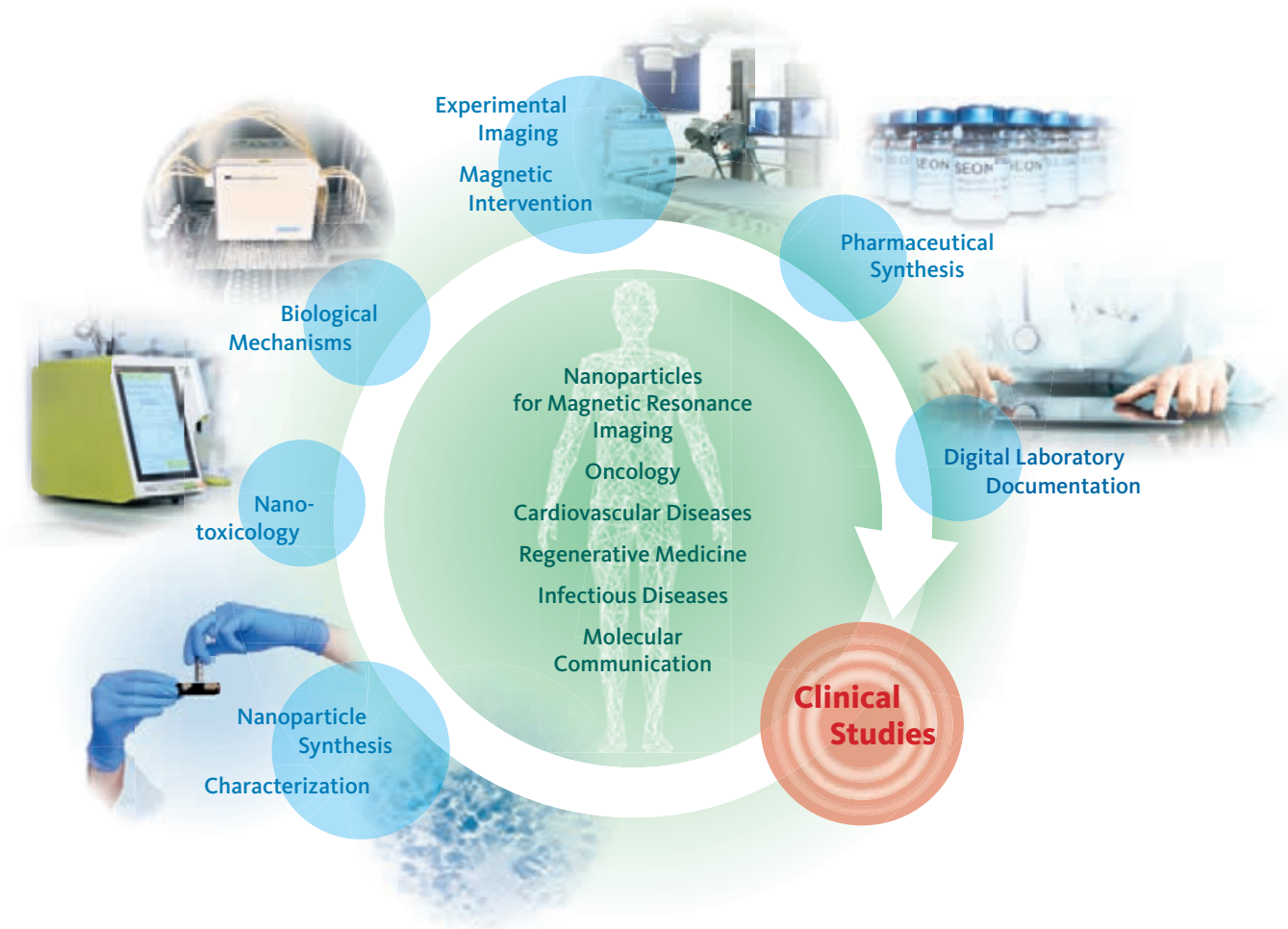
Strategically designed workflow

The landmarks of the SEON circle are carefully considered and strategically set. They describe the complete workflow of the research of nanoparticle systems: from nanoparticle production and characterization including nanotoxicology, to biological mechanisms in the enrichment of nanoparticles, experimental imaging, pharmaceutical manufacturing and digital laboratory documentation.

The specific linking of development and application goals is considered to be unique in the world, and the resulting interactions have proven to be enormously fruitful. All SEON work areas are extremely closely interlinked, which benefits not only the workflow, but also ensures the continuous improvement of nanoparticle systems in the addressed research fields. With this approach, SEON is moving closer and closer to its basic purpose: the translation of nanoparticle systems from basic research into clinical practice.

The clear philosophy that SEON consistently pursues is convincing. At the intersection of biology, medicine, pharmacology, chemistry and physics, SEON consolidates interdisciplinary expertise under one roof and creates a multi-faceted added value for the medicine of the future.

THE SEON CIRCLE



DAS SEON-ENTWICKLUNGSPRINZIP

THE SEON DEVELOPMENT PRINCIPLE



Von der Nanopartikelherstellung bis zur digitalen Labordokumentation

Nanopartikel gewinnen in der medizinischen Forschung immer mehr an Bedeutung. SEON-Wissenschaftler engagieren sich dabei auf sechs unterschiedlichen Forschungsgebieten, die von großer Bedeutung sind.

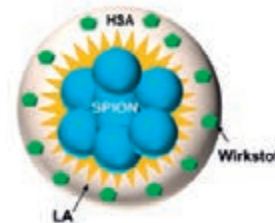
From nanoparticle production to digital laboratory documentation

Nanoparticles are becoming increasingly important to medical research. SEON scientists are involved in six different areas of research of great importance for nanoparticle development.

SPION^{Dex}



SPION^{LA-HSA*MTO}



SPION^{SiO₂-Pep}



Unsere drei Hauptpartikelsysteme: SPION^{Dex} für die MRT-Bildgebung, SPION^{LA-HSA*MTO} für den magnetischen Wirkstofftransport und SPION^{SiO₂-Pep} für die Sepsis-Behandlung

Our three main particle systems: SPION^{Dex} for MRI imaging, SPION^{LA-HSA*MTO} for Magnetic Drug Targeting and SPION^{SiO₂-Pep} for the treatment of sepsis

Nanopartikelherstellung und -charakterisierung

In der Nanoskala beschäftigen sich Wissenschaftler mit Strukturen, die mit bloßem Auge nicht mehr zu erkennen sind, weil sie eine Million Mal kleiner sind als ein Millimeter. Im Größenvergleich bedeutet dies: Ein Nanometer (nm) verhält sich zu einem Meter wie der Durchmesser eines Tischtennisballs zum Durchmesser der Erde. Generell sind Nanomaterialien definiert als natürliche oder künstlich hergestellte Materialien, die mindestens eine charakteristische Größe im Bereich zwischen einem und 100 nm aufweisen. Darüber hinaus besitzen Nanomaterialien aufgrund dieser kleinen Größe auch andere Eigenschaften im Vergleich zu ihrer konventionellen nicht nanoskaligen Form, obwohl die chemische Zusammensetzung mit dieser identisch ist. Einer dieser größenabhängigen Effekte ist der sogenannte superparamagnetische Effekt. Er tritt bei bestimmten Eisenoxiden wie zum Beispiel Magnetit oder Maghemit auf, die in partikulärer Form kleiner als circa 25 nm sind. Diese Partikel sind nur so lange stark magnetisiert, wie ein externes Magnetfeld anliegt. Wird dieses externe Feld entfernt, sind die Partikel unmittelbar nicht mehr magnetisiert. Im Vergleich dazu würden große Magnetitstrukturen, die also größer als circa 25 nm sind, selbst nach Entfernung des externen Feldes magnetisiert bleiben. Dieser superparamagnetische Effekt wird in der medizinischen Forschung für verschiedene Anwendungen ausgenutzt und spielt auch bei den verschiedenen Konzepten von SEON eine tragende Rolle.

SPIONs – ein vielseitiges Material

Der Hauptfokus der Nanopartikelsynthese liegt dabei auf der Entwicklung von Nanopartikeln für unterschiedliche Anwendungsbereiche, beispielsweise für die Therapie im Bereich der Onkologie, der kardiovaskulären Erkrankungen und der Sepsis sowie für den diagnostischen Bereich und für die regenerative Medizin. Je nach Bereich werden unterschiedliche Anforderungen an die Nanopartikel gestellt. Als Basis für unsere Synthesen dienen alkalische Fällungs- oder thermische Zersetzungsreaktionen, mit denen sich magnetische Eisenoxidnanopartikel herstellen lassen. Diese können wir entweder während dieser Prozesse oder danach mit verschiedenen Substanzen kolloidal stabilisieren und mit Wirkstoffen beladen. Die Anbindung der Wirkstoffe kann entweder adsorptiv oder definiert über chemische Bindungen erfolgen. Neben einigen experimentellen Partikelformulierungen haben wir drei Hauptpartikelsysteme von superparamagnetischen Eisenoxidnanopartikel, den sogenannten SPIONs, entwickelt: SPION^{Dex} ist ein Dextran-beschichtetes Partikelsystem für die MRT-Bildgebung, bei SPION^{LA-HSA} wird Eisenoxid mit Laurinsäure und humanem Serumalbumin als Plattform für den magnetischen Wirkstofftransport beschichtet, und SPION^{SiO₂-Pep} ist ein System zum Aufreinigen von Blut und zur Behandlung von Sepsis.

Um die entsprechenden Wirkungen der so erzeugten Formulierungen – gewollte therapeutische oder ungewollte toxische – einzuordnen, müssen die Partikel hinsichtlich ihrer Beschaffenheit eingehend physikochemisch analysiert werden. Ein wichtiger Parameter ist die Aggregatgröße der Partikel, die durch Dynamische

„Ein Nanometer (nm) verhält sich zu einem Meter wie der Durchmesser eines Tischtennisballs zum Durchmesser der Erde.“

“A nanometer (nm) is to one meter, what the diameter of a table tennis ball is to the diameter of the earth.”

sche Lichtstreuungsmessungen (DLS) mit dem Messsystem Malvern Zetasizer Nano ZS ermittelt werden. Die Größe und zusätzlich die Morphologie der Einzelpartikel können wir durch die elektronenmikroskopische Bildgebung untersuchen. Das elektrostatische Potenzial von Partikeln in einer Suspension an der Scherebene, das ζ-Potenzial, ist dabei ein wichtiger Parameter für die Stabilität von kolloidalen Suspensionen und wird routinemäßig erfasst, ebenso wie der Eisengehalt mittels Atomemissionsspektroskopie (MP-AES von Agilent). Der Wirkstoffgehalt der Formulierungen wird mithilfe des Verfahrens der Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (HPLC/UV-MS-Gerät von Thermo Scientific) bestimmt, die Partikeloberfläche wird durch FTIR (Bruker Alpha) charakterisiert. Da SEON in das Exzellenzcluster „Engineering of Advanced Materials“ (EAM) integriert ist, nutzen wir dessen Gerätepark für tiefer gehende Untersuchungen der Partikelcharakterisierung.



Malvern Zetasizer Nano ZS: ein Gerät zur Bestimmung der Partikelgröße mittels dynamischer Lichtstreuung

Malvern Zetasizer ZS: A device which determines particle size via dynamic light scattering



Den für uns wichtigen Eisengehalt bestimmen wir mit einem Atomaren Emissionsspektroskop (AES)

Iron content is a very important factor and is determined via atomic emission spectroscopy



Zur Bestimmung von Wirkstoffgehalten verwenden wir ein HPLC-UV/MS-System der Firma Thermo Scientific

Using an HPLC-UV/MS system by Thermo Scientific in order to measure the drug content of our samples

Nanoparticle synthesis and characterization

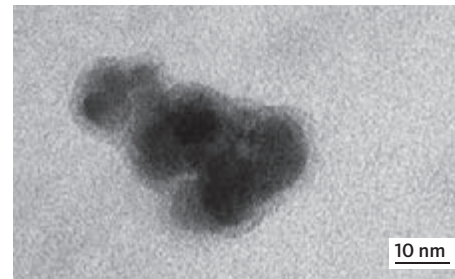
At the nanoscale, we deal with structures that are not visible with the naked eye because they are million times smaller than a millimeter. For visualization: a nanometer (nm) is to one meter what the diameter of a table tennis ball is to the diameter of the earth. In general, nanomaterials are defined as natural or synthetic materials which possess at least one characteristic dimension in the range between 1 and 100 nm. Because of these extremely small dimensions, nanomaterials have certain specific properties different than their bulk form, although they possess the same chemical composition. One of these size-based properties is called superparamagnetism. This effect occurs in some nanoparticulate iron oxide forms, e.g. magnetite or maghemite, if their sizes are smaller than approx. 25 nm. To put it simply, these particles are strongly magnetized, but only as long as they are under the influence of an external magnetic field. Once the external field is removed, they lose their magnetization completely. By comparison, magnetite structures larger than about 25 nm remain magnetized even after removal of the external field. This superparamagnetic effect is used in different medical research and also plays a major role in the different scientific topics that SEON deals with.

SPIONs – a versatile material

The main focus of our work is the synthesis of nanoparticles for application in different fields, e.g. for therapy in oncology, in cardiovascular diseases and in sepsis, as well as for diagnostics and regenerative medicine. Depending on the application, different particle properties are required. Our synthesis strategies are based on alkaline co-precipitation and thermal decomposition reactions. The formed magnetic iron oxide nanoparticles can be coated with a stabilizing agent and loaded with a drug, either during their formation, or afterwards in a separate reaction. Bonding can be achieved in an adsorptive or covalent way. Besides some experimental particle formulations, we have three main particle systems: SPION^{Dex} – a dextran-coated particle system for MRI imaging; SPION^{LA-HSA} – an iron oxide coated with lauric acid and human serum albumin, which is a platform for Magnetic Drug Targeting; SPION^{SiO₂-Pep} – a system for blood purification and sepsis treatment.

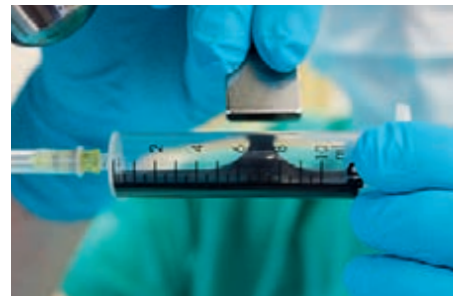
In order to characterize the desired therapeutic or undesired toxic behavior of our particle formulations, we have to thoroughly analyze the particle's physico-chemical properties. An essential feature is particle size, which is measured by dynamic light scattering in a Malvern Nano ZS. The size and the morphology of the particles can be examined with electron microscopy imaging. The surface charge, often expressed as the ζ -potential, is an important parameter for colloidal stability and is determined routinely, as well as the iron content, which is quantified with the aid of atomic emission spectroscopy (MP-AES by Agilent). The drug content of our formulations is measured

with a HPLC/UV-MS System by Thermo Scientific and the chemical particle surface is characterized by FTIR (Bruker Alpha). Since SEON is part of the excellence cluster "Engineering of Advanced Materials (EAM)", we can also use the infrastructure of our partners for more detailed characterization of our particle formulations.



Elektronenmikroskopische Aufnahme unserer SPION^{LA-HSA}-Partikel

Electron microscope image of our SPION^{LA-HSA} particles



Diese Partikel lassen sich sehr gut mit einem externen Magneten anziehen

These particles can be easily attracted via an external magnet

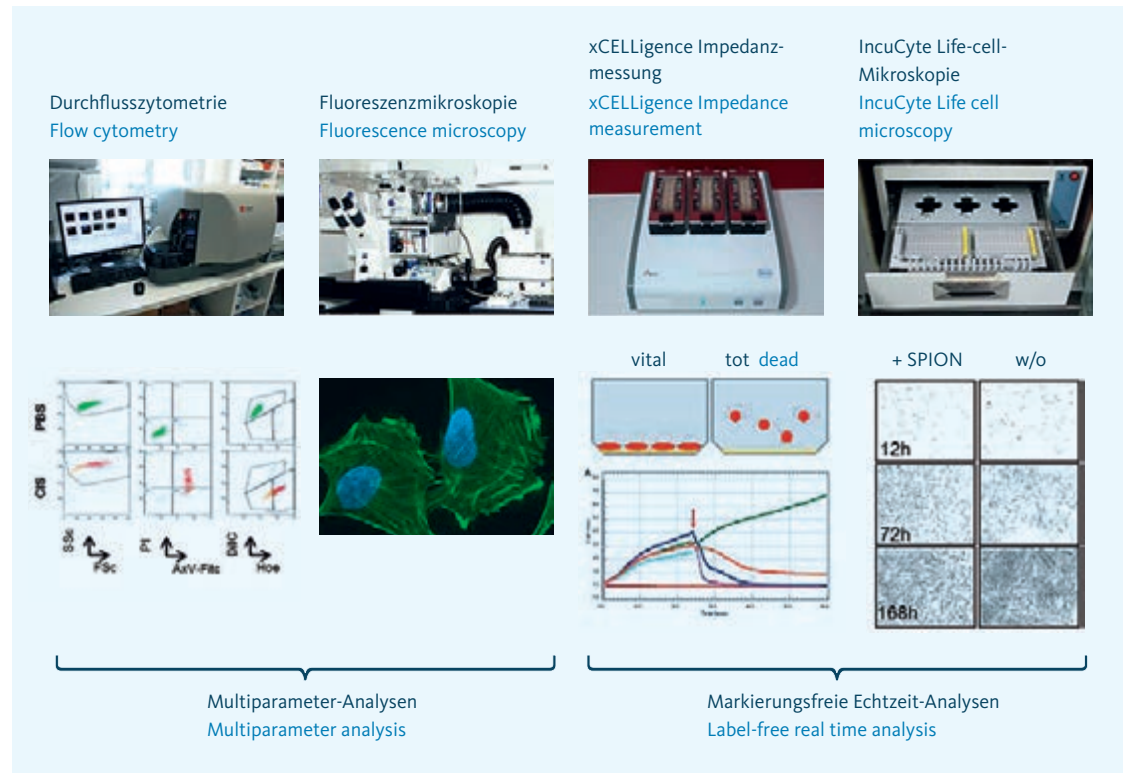


Nanotoxikologie

Um unser Ziel der Translation der superparamagnetischen Eisenoxidnanopartikel (SPIONs) aus dem Labor in die Klinik erreichen zu können, sind umfangreiche toxikologische Untersuchungen, die auf der physikochemischen Charakterisierung der Nanopartikel aufbauen, eine wichtige Voraussetzung. Weil Nanopartikel mit zahlreichen klassischen toxikologischen Analyssystemen interferieren, haben wir alternative Methoden für die Nanotoxikologie erarbeitet. So ist in den vergangenen Jahren eine umfangreiche Testbatterie entstanden, die uns in die Lage versetzt, zahlreiche Fragestellungen hinsichtlich der Biokompatibilität von Nanopartikeln zu beantworten. Komplementäre Methoden wie Durchflusszytometrie oder Fluoreszenzmikroskopie, bei denen Multiparameterfärbungen mit fluoreszenzmarkierten Markern durchgeführt werden, sowie markierungsfreie Echtzeitzellanalysen mittels Live-Cell-Mikroskopie oder Impedanzanalyse finden hier Anwendung.

Da die SPIONs für die medizinische Applikation als Transporter für Medikamente oder als Kontrastmittel ins Gefäßsystem verabreicht werden, sind die Interaktionen der Partikel mit Komponenten des humanen Blutsystems entscheidend für deren Verträglichkeit. Bei der Erstellung standardisierter Testprotokolle orientieren wir uns unter anderem an den Vorgaben des weltweiten Referenzzentrums für medizinische Nanopartikel, dem Nanotechnology Characterization Laboratory (NCL) in den USA. Dabei werden beispielsweise die Wechselwirkungen von Nanopartikeln mit Blutzellen wie Erythrozyten, Leukozyten und Throm-

bozyten sowie löslichen Komponenten (Komplementsystem, Gerinnungskaskade) *ex vivo* untersucht. Bei allen Untersuchungen der Nanopartikel ist es von großer Bedeutung, die Versuche unter möglichst relevanten, realitätsnahen Bedingungen durchzuführen. Dies versuchen wir durch entsprechende Modelle zu gewährleisten, die komplexe biologische Umgebungen simulieren. Da zweidimensionale Zellkulturen gewissen Limitationen unterliegen, führen wir vergleichende Untersuchungen mit 3-D-Zellkulturen (zum Beispiel Tumorsphäroiden) durch, da hier extrazelluläre Matrix, Diffusionsgradienten und höhere Widerstandsfähigkeit die Ergebnisse wesentlich beeinflussen können. Insgesamt ermöglichen unsere toxikologischen Untersuchungstools eine Bewertung der Biokompatibilität der Partikel in realitätsnahen Expositionsszenarios. Mittels Feedback-Loops zur Synthese-Einheit gewährleisten wir eine andauernde Optimierung der Partikelformulierungen bis hin zur erfolgreichen Translation in die Klinik.



Testbatterie der verschiedenen Methoden zur Bestimmung der Biokompatibilität von Nanopartikeln
Test battery of different methods used to evaluate the biocompatibility of nanoparticles

„Bei der Erstellung standardisierter Testprotokolle orientieren wir uns unter anderem an den Vorgaben des weltweiten Referenzzentrums für medizinische Nanopartikel, dem Nanotechnology Characterization Laboratory (NCL) in den USA.“

“Our standardized test protocols are based on the assay cascade of the Nanotechnology Characterization Laboratory (NCL, USA), the worldwide reference center for nanoparticles dedicated for medical applications.”

Nanotoxicology

Comprehensive toxicological investigations based on proper physicochemical nanoparticle characterizations are a key prerequisite to achieving the translation of superparamagnetic iron oxide-nanoparticles (SPIONs) from bench to bedside. As nanoparticles are prone to interfering with several classical analytical methods, we established new investigative tools to evaluate their potential toxic effects on human cells. Finally, a battery of complementary assays has been set up, enabling us to address several questions related to nanoparticle biocompatibility. For this purpose, advanced methods such as fluorescence microscopy and flow cytometry, which allow for the analysis of multiparameter stainings with fluorescently-labelled markers, have been established. In parallel, complementary long-term monitoring techniques are used, namely label-free real-time cell analysis employing impedence and life-cell microscopy.

Since SPIONs used as drug transporters or contrast agents are injected into the bloodstream, their biocompatibility is determined by their interactions with components of the human blood system. Our standardized test protocols are based on the assay cascade of the Nanotechnology Characterization Laboratory (NCL, USA), the worldwide reference center for nanoparticles dedicated for medical applications. For instance, we investigate the interactions of nanoparticles with blood cells such as erythrocytes, leukocytes or thrombocytes, as well as soluble blood components (complement system, coagulation cascade) *ex vivo*. The use of relevant conditions, which are close to the

in vivo scenario, is mandatory for all experiments. We develop and optimize model systems to better simulate the complex biological environment. Since two-dimensional cell cultures have several limitations, we additionally compare our data with those from three-dimensional cell cultures (e.g. with tumor spheroids), because the extracellular matrix, diffusion gradients and higher treatment resistance can significantly influence the results. Altogether, our toxicological investigation tools enable us to assess the biocompatibility of nanoparticles in scenarios close to reality. Feedback loops to the nanoparticle synthesis unit guarantee ongoing optimization of the particle formulations to achieve successful translation into clinical applications.

“Altogether, our toxicological investigation tools enable us to assess the biocompatibility of nanoparticles in scenarios close to reality.”

„Insgesamt ermöglichen unsere toxikologischen Untersuchungstools eine Bewertung der Biokompatibilität der Partikel in realitätsnahen Expositionsszenarios.“

Biologische Mechanismen

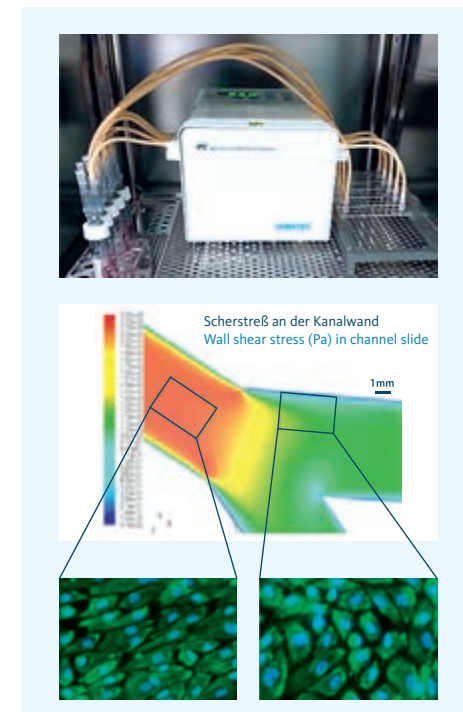
Die Nanomedizin bietet neue Möglichkeiten für eine verbesserte Diagnose und Therapie verschiedener Krankheiten. Für die zukünftige Anwendung am Menschen sind jedoch strenge präklinische Studien erforderlich, um die Auswirkungen von Nanopartikeln auf menschliche Zellen zu untersuchen. In unserer Arbeitsgruppe testen wir verschiedene Nanosystemkandidaten (zum Beispiel Eisenoxidnanopartikel, Lipidnanopartikel, Liposomen und Polymernanopartikel) auf ihre potenzielle Toxizität und ihre funktionellen biologischen Wirkungen in Zellen. Zu diesem Zweck sind die SEON-Labore mit einer Reihe modernster Instrumente ausgestattet. So werden nicht nur verschiedene primäre humane Zellen und Zelllinien unter Zellkulturbedingungen gezüchtet. Unter Verwendung von Real-Time-Zellanalyse-Verfahren (xCELLigence-System) und Lebendzellmikroskopie (IncuCyte-Apparatur) führen wir auch Langzeitanalysen der Nanopartikeleffekte auf Zellen unter statischen Bedingungen durch. Darüber hinaus werden Flussexperimente verwendet, um die Biokompatibilität von Nanopartikeln mit Endothelzellen unter physiologisch ähnlichen Bedingungen zu untersuchen. Diese funktionalen Tests ermöglichen es, die Auswirkungen von Nanopartikeln auf Zellchemotaxis, Migration und Adhäsion zu beobachten.

Mechanismen der Aufnahme und Anreicherung von Nanopartikeln

Die biologischen Mechanismen der Aufnahme und Anreicherung von Nanopartikeln werden bei SEON intensiv untersucht. Während die für die Bildgebung verwendeten Partikel über längere Zeiträume im Gefäßsystem zirkulieren, sollten die superparamagnetischen Eisenoxidnanopartikel (SPIONs), die für Magnetic Drug Targeting (MDT) oder Hyperthermie bestimmt sind, im Zielgebiet schnell akkumuliert werden, um in die Nähe bestimmter Tumorzellen zu gelangen oder in diese aufgenommen zu werden. Um den Einfluss von SPIONs auf verschiedene Zellen zu bestimmen, ist es wichtig zu untersuchen, ob Nanopartikel lediglich an der Zellmembran adhären oder in Zellen inkorporiert werden. Neben anderen Methoden ist vor allem die Mikroskopie eine präzise Technik auf Einzelzellenbasis, um die Lokalisation von Partikeln in Zellen zu visualisieren.

SPIONs können zukünftig für gezielte Therapien eingesetzt werden. Verschiedene SPIONs unterscheiden sich jedoch häufig in ihrer magnetischen Anreicherungskapazität. Das Verhalten zirkulierender Partikel hängt von den Eigenschaften der Nanopartikel, der Magnetfeldstärke und der Strömungsdynamik ab. Zur Untersuchung der Anreicherungseffizienz unter physiologisch ähnlichen Bedingungen werden Durchfluss-Zellkultur-Objektträger verwendet. Um die magnetische Anreicherung von SPIONs unter arteriellen Flussbedingungen abzuschätzen, haben wir ein verbessertes *ex-vivo*-Modell der menschlichen Nabelschnurarterie erstellt. Unter Verwendung dieses Modells wird die magnetische Anreicherung verschiedener

SPION-Typen unter unterschiedlichen externen Magnetfeldgradienten und Strömungsbedingungen durch Atomemissionsspektroskopie und Histologie untersucht. Ebenso erforschen wir die Auswirkungen von Blutzellen auf die Wirksamkeit der magnetischen Erfassung.



Flusssystem um die Effekte von Nanopartikeln auf humane Endothelzellen zu testen. Endothelzellen werden in Objektträgern mit verzweigten Kanälen ausgesät und mit 100 µg/mL SPIONs inkubiert

Flow system used to investigate the effects of nanoparticles on human endothelial cells. Endothelial cells seeded in bifurcating channel slides and treated with 100 µg/mL SPIONs are shown

Biological Mechanisms

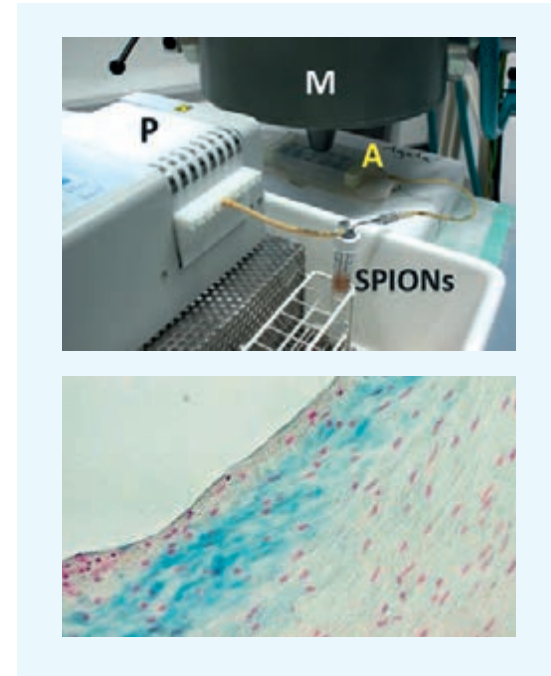
Nanomedicine offers new opportunities for improved diagnosis and treatment of different diseases. For future human use, however, strict preclinical studies are needed to investigate the effects of nanoparticles on human cells. In our group, various nanosystem candidates (e.g., iron oxide nanoparticles, lipid nanoparticles, liposomes, and polymer nanoparticles) are examined for their potential toxicity and their functional biological effects in human cells. For this purpose, SEON laboratories are equipped with a number of state-of-the-art instruments. Different primary human cells and cell lines are grown in cell culture conditions and long-term analyses of nanoparticle effects on cells in static conditions are performed using real-time cell analysis (xCELLigence system) and live cell microscopy (IncuCyte). Furthermore, flow experiments are used to investigate the nanoparticle biocompatibility with endothelial cells under physiological-like conditions. The functional assays allow the observation of the effects of nanoparticles on cell chemotaxis, migration and adhesion.

Mechanisms of nanoparticle uptake and targeting

The biological mechanisms of nanoparticle uptake and targeting are intensively investigated at SEON. While particles used for imaging need to circulate for extended periods of time in the vascular system, SPIONs intended for drug targeting or hyperthermia need to rapidly accumulate in the target area in order to come into close proximity to, or be incorporated into, spe-

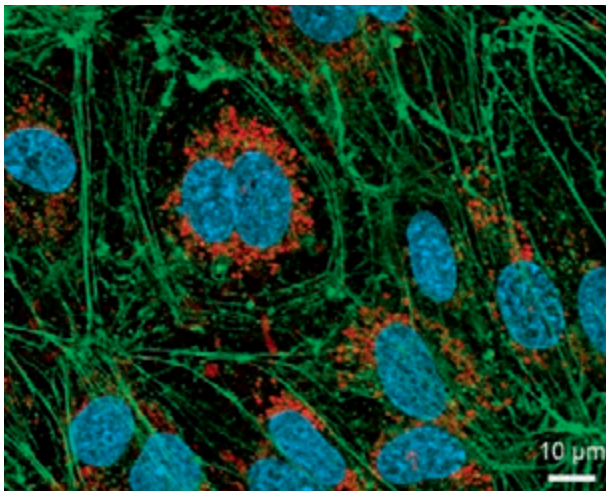
cific tumor cells. To determine the impact of SPIONs on different cell types it is important to investigate whether nanoparticles get attached to their surface, or whether they become internalized by the cells. Among other methods, microscopy is a precise technique to visualize the localization of particles down to single cells.

In the future, SPIONs can be used for targeted therapies. However, SPION formulations differ in their magnetic accumulation capacity. The behavior of circulating particles varies depending on nanoparticle characteristics, magnetic field strength and flow dynamics. To investigate magnetic capture efficacy under flow conditions, bifurcating flow-through cell culture channel slides are used. In order to estimate the magnetic capture of SPIONs in physiological-like arterial geometries, we established an improved, easy-to-handle *ex vivo* model of human umbilical artery. Using this model, the magnetic targeting of different types of SPIONs under various external magnetic field gradients and flow conditions is investigated by atomic emission spectroscopy and histology. The effects of blood cells on magnetic capture efficacy are also investigated.

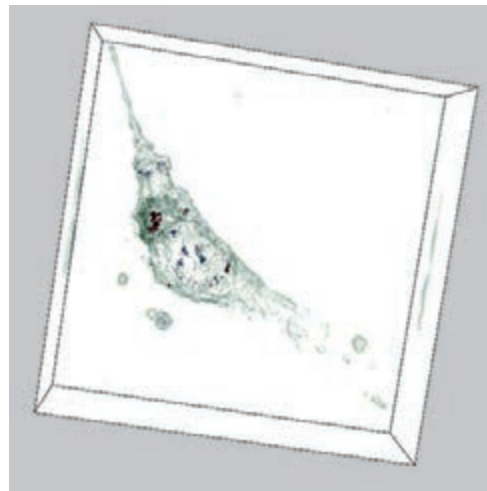


Ex vivo-Modell zur Untersuchung der Effekte und der Anreicherung von SPIONs. Das obere Bild zeigt den Versuchsaufbau: A: Nabelschnur-Arterienmodell; M: Magnet; P: peristaltische Pumpe. Im unteren Bild ist die histologische Färbung von Eisen (blau) im arteriellen Gewebe dargestellt.

Ex vivo artery model used to investigate the magnetic capture of circulating SPIONs. Top image shows the experimental setup: A: umbilical artery model; M: magnet; P: peristaltic pump. In the bottom image, the histological staining of iron (blue) in arterial tissue is shown.



Zelluläre Aufnahme von Nanopartikeln. Endothelzellen mit Fluoreszenzmarkierten SPIONs. Zellkerne werden durch Hoechst (blau) dargestellt, Aktinzytoskelett durch Phalloidin Alexa Fluor488 (grün) und Cys-markierte SPIONs in rot. Aufgenommen mit Zeiss Axio Observer Z.1.
Cellular particle uptake. Endothelial cells with fluorescently labelled SPIONs. Nuclei are visualized by Hoechst (blue), actin cytoskeleton by phalloidin Alexa Fluor488 (green), and Cys-labelled SPIONs are in red. Images were taken with Zeiss Axio Observer Z.1.



Zelluläre Aufnahme von Nanopartikeln. Endothelzellen mit unmarkierten SPIONs dargestellt durch digitale Färbung (blau: Nukleol; grün: Aktinzytoskelett; rot: SPIONs). Aufgenommen mit Nanolive 3-D-Cell-Explorer.
Cellular particle uptake. Endothelial cells with unlabeled SPIONs visualized by digital staining (blue, nucleoli; green, actin cytoskeleton; red, SPIONs). Images obtained with Nanolive 3D Cell Explorer.

„Neben anderen Methoden ist vor allem die Mikroskopie eine präzise Technik auf Einzelzellenbasis, um die Lokalisation von Partikeln in Zellen zu visualisieren.“

“Among other methods, microscopy is a precise technique to visualize the localization of particles down to single cells.”

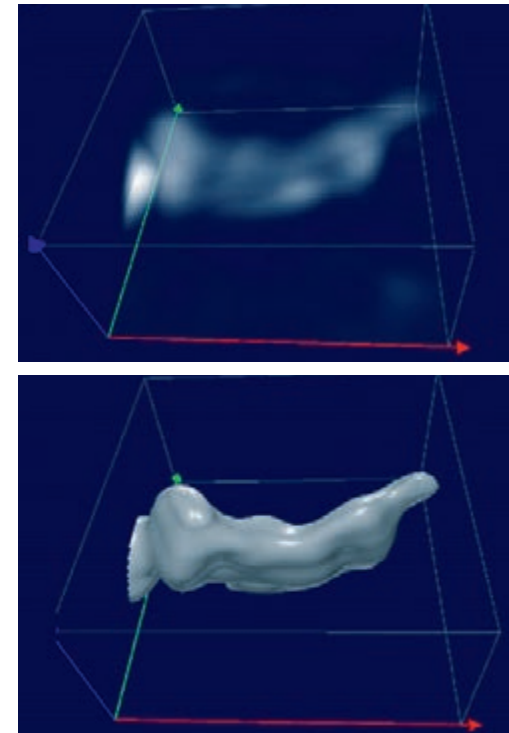
Experimentelle Bildgebung und Magnetische Intervention

Das erklärte Ziel von SEON ist es, Eisenoxidnanopartikel in die klinische Anwendung zu bringen. Daher haben wir im Bereich Onkologie schon sehr früh ein Tiermodell beim Kaninchen entwickelt, mit dem wir das Magnetische Drug Targeting (MDT) durchführen können. Dabei werden Tumorstücke subkutan am linken Hinterlauf kurz unterhalb des Knies implantiert, die zu einem Tumor heranwachsen. Ursprünglich wählten wir für die intraarterielle Applikation der Nanopartikel einen experimentellen Zugang über den Oberschenkel durch die *Arteria femoralis*. Eine Förderung innerhalb des BMBF-Spitzenclusters Medical Valley in Kooperation mit der Firma Siemens sowie dem Radiologischen Institut und der Neuro-radiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Erlangen ermöglichte es uns jedoch, in den Laborräumen von SEON eine Flachdetektor-Angiographieanlage zu installieren. So konnten wir eine Vorgehensweise etablieren, die uns näher an die spätere klinische Anwendung bringt. Hierbei wird zunächst das tumorversorgende Gefäßbett mithilfe von Kontrastmitteln in 3D dargestellt. Über die *Arteria carotis* führen wir im nächsten Schritt einen Katheter ein, der mittels Bildkontrolle durch die Angiographieanlage in der Nähe des Tumors platziert wird. Nun drehen wir den Tisch der Angiographieanlage zum Magneten hin, platzieren diesen am Tumor und applizieren bei eingeschaltetem Magnetfeld die Nanopartikel.

SPIONs ermöglichen die Kombination von Therapie und Diagnostik – Theranostik

Superparamagnetische Eisenoxidnanopartikel (SPIONs) sind in der Lage, im Magnetresonanztomografen eine Signalauslöschung herbeizuführen. Diese Fähigkeit kann dazu genutzt werden, zu überprüfen, ob und wie viele Nanopartikel in der erkrankten Region angereichert werden konnten und wie diese dort verteilt sind. Dieser sogenannte theranostische Ansatz, also die Kombination von Therapie und Diagnostik, ist einer der großen Vorteile des MDT unter Zuhilfenahme von magnetischen Nanopartikeln. Das Verfahren führen wir in enger Zusammenarbeit mit dem Radiologischen Institut und der Neuroradiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Erlangen durch.

Darüber hinaus nutzen wir SPIONs derzeit auch für eine neue Bildgebungsmethode, das Magnetic Particle Imaging (MPI). Magnetische Nanopartikel dienen hierbei als Kontrastmittel. MPI verfügt über zwei Vorzüge: die Generierung eines hochaufgelösten, dreidimensionalen Bildes und die sehr genaue Messung der Nanopartikelanreicherung im Zielgebiet. Bei diesem Verfahren kooperieren wir mit der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt (PTB) in Berlin und Braunschweig sowie dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und der Universität zu Lübeck.



Weltweit erste dreidimensionale MPI-Darstellung einer Kaninchenmilz. Oben: Rohbild; unten: rekonstruiertes Bild.

World's first three-dimensional MPI representation of a rabbit spleen. Top: raw image; above: reconstructed image.

In Zusammenarbeit mit der PTB ist es uns gelungen, *ex vivo* die weltweit erste dreidimensionale, bildliche MPI-Darstellung einer Kaninchenmilz zu präsentieren – beim *International Workshop on MPI* in New York (2019).

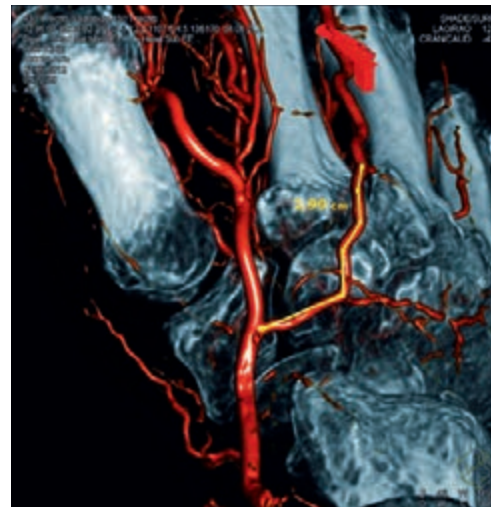
Außerdem versucht unsere Forschungsgruppe in einer Kooperation mit dem Lehrstuhl für Sensorik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg den theranostischen Ansatz auf die Darstellung der Nanopartikel mithilfe von Ultraschall auszuweiten. Die ersten Erfolge zeigen, dass diese – im Vergleich zu MRT und MPI – relativ kostengünstige Methode eben nicht nur die Nanopartikel bildlich darstellen kann, sondern dass sie mithilfe von Ultraschall eventuell sogar quantifiziert werden können.

Die Verwendung verschiedener Bildgebungsmethoden zur Unterstützung des MDT ist jedoch nur die eine Seite. Denn wir nutzen die Angiographieanlage auch für weitere Kooperationsprojekte. Mit der Plastisch- und Handchirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Erlangen wurde zum Beispiel untersucht, ob ein Mittelhandknochen beim Menschen für einen Ersatz eines Handwurzelknochens verwendet und damit die Funktion der Hand erhalten werden kann. Dies kann notwendig werden, wenn die Blutversorgung dieses Knochens verkümmert oder dieser infolge eines Unfalls zerstört wird. In einem weiteren Projekt haben wir verschiedene Operations- und Rekonstruktionstechniken bei komplizierten Handbrüchen miteinander verglichen. Hier war vor allem die 3-D-Darstellung ein wichtiger Faktor, da bisher die betroffene Hand nur mittels einer konventionellen zweidimensionalen Röntgenaufnahme beurteilt wurde.



Experimental imaging and magnetic intervention

SEON's declared goal is to bring iron oxide nanoparticles into clinical use. Therefore, our working group early in the history of this field developed an oncological animal model in rabbits, which can be used to perform Magnetic Drug Targeting. In this model, tumor pieces are implanted subcutaneously in the left hind leg of a rabbit just below the knee, which then grow into a tumor. Originally, an experimental access through the *arteria femoralis* was chosen for the intra-arterial application of the nanoparticles. Later on, however, a flat detector angiography system was installed in the laboratory rooms of SEON thanks to funding within the BMBF-Spitzencluster Medical Valley, in cooperation with Siemens and the Department of Neuroradiology. This allowed the establishment of an administration procedure which is closer to the envisioned clinical application. In this case, the tumor-supplying vascular bed is displayed in 3D with a contrast agent. Then, a catheter is inserted through the carotid artery and placed near the tumor under imaging control using the angiography system. Afterwards, the table of the angiography system is turned to the electromagnet, which is then placed on the tumor and the drug-loaded particles are applied with the magnetic field switched on.



Angiographie der Handwurzel und Mittelhand zur Darstellung des Mondbeines und der Blutversorgung des zweiten Mittelhandknochens

Angiography of the carpal and metacarpus to depict the lunate and the blood supply of the second metacarpal bone

SPIONs enable the combination of therapy and diagnostics – theranostics

The ability of SPIONs to induce signal quenching in MRI can also be used to check if, and how many, nanoparticles can be enriched in the diseased region and how they are distributed there. This so-called theranostic approach, i.e. the combination of therapy and diagnosis, is one of the great advantages of MDT with magnetic nanoparticles, and is investigated by SEON in close cooperation with the Radiological Institute and the Department of Neuroradiology of Universitätsklinikum Erlangen.

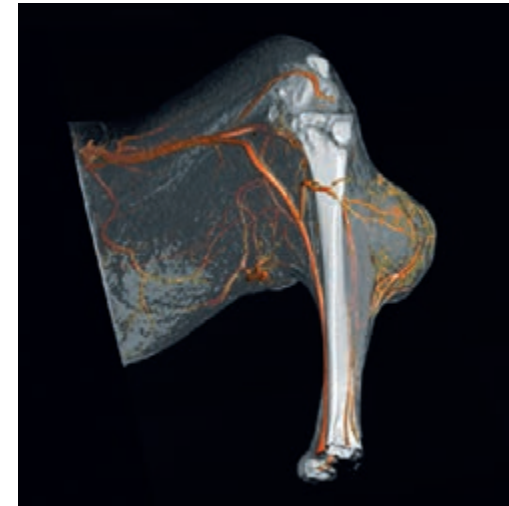
This use of SPIONs is also currently supported by a new imaging technique, Magnetic Particle Imaging (MPI). Magnetic nanoparticles serve as contrast agents in this method. Using MPI, in addition to generating a high-resolution, three-dimensional image, it is also possible to measure nanoparticle enrichment very precisely. In this field, we cooperate with the Physikalisch-Technische Bundesanstalt in Berlin and Braunschweig, as well as Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf and the Universität zu Lübeck.

In collaboration with PTB-Berlin, the world's first three-dimensional, pictorial *ex vivo* MPI representation of a rabbit spleen was presented at the *International Workshop on MPI* in New York (2019).

Furthermore, we are also trying to extend the theranostic approach to the imaging of nanoparticles with the help of ultrasound, in cooperation with the Chair of Sensor Technology at Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg. The initial successes show that this relatively cheap method, compared to MRI and MPI, not only visualizes the nanoparticles, but it even allows for their quantification.

In addition to these projects, which revolve around the use of different imaging methods to support the MDT, the angiography system was also used for further cooperation projects. The Department of Plastic Surgery and Hand Surgery of Universitätsklinikum Erlangen has investigated whether a metacarpal bone in humans can be used for a pedunculated replacement of a carpal bone, thus preserving the function of the hand. This may become necessary if the blood supply to this bone is stunted or destroyed as a result of an accident. Another project in this field compared various surgical and reconstruction techniques to complicated hand fractures. Here, above all, 3D representation was an important factor, as the affected hand is currently assessed only by means of conventional 2D radiography.



Dreidimensionale Darstellung des linken Hinterlaufs eines Kaninchens mit einem Tumor kurz unterhalb des Knies
Three-dimensional image of the left hind limb of a rabbit with a tumor just below the knee

“This use of SPIONs is also currently supported by a new imaging technique, Magnetic Particle Imaging (MPI). Magnetic nanoparticles serve as contrast agents in this method.”

„Darüber hinaus nutzen wir SPIONs derzeit auch für eine neue Bildgebungsmethode, das Magnetic Particle Imaging (MPI). Magnetische Nanopartikel dienen hierbei als Kontrastmittel.“

Pharmazeutische Herstellung

Ein wesentlicher Teil des klinischen Translationsprozesses von Arzneimittelkandidaten ist die qualitätskontrollierte Herstellung nach gültigen Herstellungsrichtlinien, genannt *current good manufacturing practice* (cGMP). Hierbei legt das Arzneimittelgesetz (AMG) eine Durchführungsverordnung fest. Diese regelt die Qualitätskriterien, nach denen zugelassene Arzneimittel oder klinische Prüfpräparate herzustellen sind, wenn sich die Wirksubstanz noch im Stadium der klinischen Prüfung befindet. Diese Richtlinie garantiert geeignete Fertigungsprozesse, die die geforderte Produktqualität liefern. Das bedeutet, dass alle relevanten Syntheseschritte validiert sind und qualifiziertes Personal, eine einwandfreie Ausrüstung sowie Infrastruktur eingesetzt werden. Prozesskontrollen und Produkttests sind festgelegt und der gesamte Herstellungsprozess einschließlich der Analytik in Form von Standard Operating Procedures (SOPs) ist definiert.

„Der Zweck der Hochskalierung ist es, ausreichende Produktionsmengen für klinische Prüfungen zu generieren.“

“The purpose of upscaling is to generate sufficient production quantities for clinical trials.”



Für die geplante Anwendung am Menschen müssen bei der Herstellung höchste Qualitätsstandards eingehalten werden
 For intended human application, the highest quality standards must be observed during production

Solche qualitätskontrollierten Prozesse sind sehr aufwendig. Daher erklärt es sich von selbst, dass cGMP nur bei vielversprechenden Entwicklungen aus dem Grundlagenforschungsbereich sinnvoll ist. Zudem muss die technische Machbarkeit nachgewiesen sein, Synthesen in deutlich größeren Produktionsmaßstäben unter Beibehaltung der Produkteigenschaften durchführen zu können. Um dies zu erreichen, führen wir granuläre Parametrisierungen sämtlicher relevanter Prozessschritte durch. Diese ermöglichen es uns schließlich, einen Sicherheitskorridor für die Herstellungsbedingungen zu definieren, unter deren Einhaltung wir die erforderliche Produktqualität erreichen. Der Zweck der Hochskalierung ist es, ausreichende Produktionsmengen zu generieren, um damit Probandenkollektive für klinische Prüfungen zu versorgen – und dies bei gleichbleibender Produktqualität.

cGMP – ein vielschichtiges Unterfangen mit zuverlässigen Kooperationspartnern

Eine vollständige Implementierung einer cGMP-konformen Synthese ist ohne vertrauensvolle Zusammenarbeit mit strategischen Partnern nicht zu erreichen. Wir haben das Glück, mit der Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen einen zuverlässigen Partner an unserer Seite zu wissen. Diese Institution besitzt die Herstellungserlaubnis nach §13 AMG für klinische Prüfpräparate. Im Rahmen der Kooperation gelang es uns bereits, *Upscaling* unter qualitätskontrollierten Bedingungen bis zum Zwei-Liter-Maßstab für zwei verschiedene Partikelsysteme durchzuführen. Dieses Produktionsvolumen stellt einen wichtigen Zwischen-

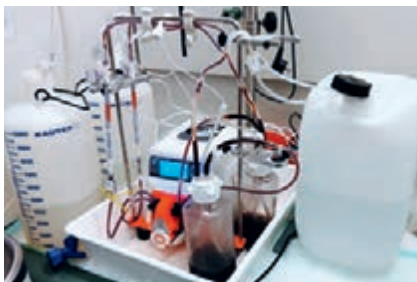
schritt für eine für die klinische Prüfung erforderliche Produktionsmenge dar. Mit dem 15-Liter-Maßstab, den wir derzeit entwickeln, erreichen wir diese Menge. Eine Erweiterung der Produktion darüber hinaus und der für den Zulassungsprozess obligate Transfer der Herstellung in die qualitätskontrollierte cGMP-Umgebung ist mit regionalen Partnern bereits avisiert. Für einen erfolgreichen Zulassungsprozess ist die Berücksichtigung zweier Aspekte unbedingt erforderlich: Einerseits die technische Hochskalierbarkeit und andererseits muss die gesamte Herstellung inklusive der Analytik in einer qualitätskontrollierten cGMP-Umgebung stattfinden und von sachkundigen Personen gemäß §15 AMG beaufsichtigt werden.

Die cGMP-Herstellung von Nanopartikeln ist in die Gesamtstrategie der präklinischen Phase für die medizinischen Anwendungen eingebettet. Weitere Bestandteile des Zulassungsprozesses sind simultan die präklinische Evaluierung nach den Vorschriften der *Good Laboratory Practice* (GLP) und später die klinische Prüfphase. Erst wenn alle diese Aufgaben erfolgreich absolviert sind, können die Nanopartikel erstmals am Menschen angewendet werden.



Für die Hochskalierung der Nanopartikelsynthese nutzen wir einen Reaktor, mit dem die Herstellung im Litermaßstab möglich ist

For the upscaling of nanoparticle synthesis, we use a reactor with which liter-scale production is possible



Die Aufreinigung des Herstellungsproduktes ist ein wesentlicher Teil des Prozesses

The purification of the manufacturing product is an essential part of the process

Pharmaceutical synthesis

An essential part of the clinical translation process of drug candidates is quality-controlled production – called cGMP (current good manufacturing practice) – according to valid manufacturing guidelines. A respective implementing regulation, which is dependent on the German Medicines Act (AMG), regulates the quality criteria according to which approved drugs or clinical trial preparations are to be manufactured, if the active ingredient is still in the clinical trial stage.

This guideline guarantees suitable manufacturing processes that deliver a product that conforms to quality standards. This means that all relevant synthesis steps have been validated, qualified personnel, faultless equipment and infrastructure have been employed, process controls and product tests have been defined, and the entire manufacturing process, including analytics, is defined in the form of standard operating protocols stand (SOPs).

Such quality-controlled processes are very complex and it is self-explanatory that this effort only makes sense for promising developments in basic research. In addition, the technical feasibility of carrying out syntheses at a significantly larger production scale while retaining the product properties must be proven. In order to achieve this, granular parameterizations of all relevant process steps must be carried out in order to finally define a safety corridor for manufacturing conditions, under which the required product quality is achieved. The purpose of upscaling is to generate production quantities that are sufficient to supply test person collectives for clinical trials while maintaining product quality.

cGMP – a multi-faceted ventures with reliable cooperation partners

A complete implementation of cGMP-compliant synthesis cannot be achieved without trustful cooperation with strategic partners. We are fortunate to have a reliable partner at our side in the Pharmacy of the Universitätsklinikum Erlangen. This institution holds a manufacturing license according to §13 AMG for clinical investigational products. Within the framework of this cooperation, we have already succeeded in up-scaling two different particle systems under quality-controlled conditions up to a volume of 2 liters. This production volume represents an important, but not yet sufficient, intermediate step for the production quantity required for clinical trials. With the currently developed 15-liter scale, this quantity is achieved. An expansion of production beyond that and the transfer of production into the quality-controlled cGMP environment, which is obligatory for the approval process, has already been announced with regional partners. In addition to the aspect of technical upscaling, it is absolutely essential for successful approval that the entire production process, including analysis, takes place in a quality-controlled cGMP environment and is supervised by competent persons in accordance with §15 AMG.

This aspect of cGMP production of nanoparticles is embedded in the overall strategy of the preclinical phase for medical applications. Further components performed in parallel are the preclinical safety evaluation according to GLP (good laboratory practice) and, later, the clinical trial phase. Only when all these tasks have been successfully completed can the nanoparticles be applied in clinical practice.

“We are fortunate to have a reliable partner at our side in the Pharmacy of the Universitätsklinikum Erlangen.”

„Wir haben das Glück, mit der Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen einen zuverlässigen Partner an unserer Seite zu wissen.“



Für die cGMP-konforme Translation der Nanopartikel arbeiten wir eng mit der Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen zusammen

We cooperate closely with the Pharmacy of the Universitätsklinikum Erlangen to achieve cGMP production of nanoparticles



Digitale Labordokumentation

In der Forschung erfolgt die Labordokumentation bislang meist klassisch mit Stift und Papier in einem Laborbuch. Dies betrifft sowohl die Dokumentation der Probenherstellung als auch die Erfassung der einzelnen Versuchsschritte. Die Arbeiten werden direkt im Labor protokolliert und die Messwerte der jeweiligen Geräte in den Ordnerstrukturen der Benutzer hinterlegt. Selbstverständlich existieren Handhabungsanweisungen, wie mit der Datengenerierung und Archivierung umgegangen werden muss. Dennoch sind der gesamte Prozess und die Qualität des Datenmanagements von den einzelnen Mitarbeitern abhängig. Die Aufgaben werden umso komplexer, je mehr Methoden und Messgeräte in den Gesamtprozess eingebunden werden. Aufgrund der im akademischen Umfeld häufig stattfindenden Personalwechsel bei Studierenden und Mitarbeitern ergeben sich zusätzlich Reibungsverluste, die für die Verwertung der Forschungsergebnisse hinderlich sein können. Für hochrangige Publikationen wird die lückenlose Darlegung der Rohdaten vorausgesetzt, was im bisherigen System der Datenarchivierung sehr zeitintensiv und umständlich ist. Für den Zulassungsprozess von neuen Formulierungen sind solche Reibungsverluste umso nachteiliger, da hier sehr strikte Zeitpläne eingehalten werden müssen. Die Qualität und insbesondere die Nachvollziehbarkeit bzw. Reproduzierbarkeit der Ergebnisse hängen damit stark davon ab, wie präzise der jeweilige Mitarbeiter vorgeht. Eine Sicherung der Daten oder auch eine detaillierte Übergabe bei Personalwechsel ist damit oft nur schwer möglich.

Neue Messung anlegen

Titel

Partikelart

Chargennummer

Herst. Dat.

n. a.

Vernetztes Denken und Handeln im Labor

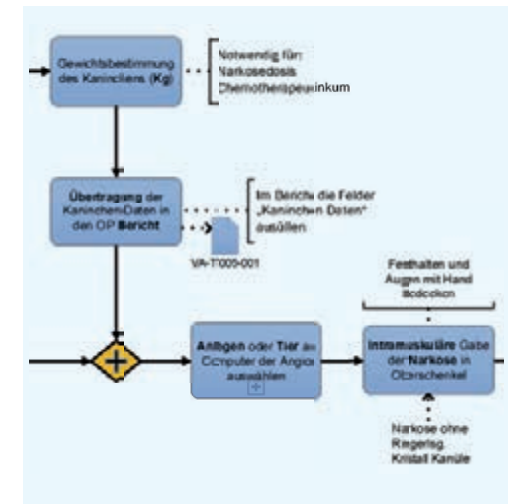
Um eine nachvollziehbare und strukturierte Dokumentation nach festgelegten Mustern zu erreichen, erarbeiten wir gegenwärtig gemeinsam mit dem Erlanger Kooperationspartner E&L medical systems GmbH ein serverbasiertes, digitales Dokumentationssystem für die präklinische Forschung. Die ersten Schritte – eine grundsätzliche Analyse des Workflows mit der Definition von Prozessschritten – haben wir bereits unternommen. Nach und nach legten wir fest, welche Geräte innerhalb des Labors für eine Anbindung an das Labordokumentationssystem infrage kommen und inwiefern Dokumentationsprozesse des Laboralltags automatisierbar sind. Die einzelnen Prozesse wurden durch die Prozessmodellierung abgebildet. Diese Prozessmodelle bildeten die Grundlage für die bisher gestalteten Dokumentationsoberflächen. Diese ermöglichen ein anwenderfreundliches, strukturiertes und langfristiges Datenmanagement, das Fehlerquellen minimiert. Inzwischen arbeiten auch kommerzielle Anbieter an der Entwicklung von digitalen Labormanagementsystemen. Diese sind aber entweder sehr speziell auf die Vernetzung von Geräten eines einzelnen Herstellers ausgelegt oder sie dienen vorrangig der verbesserten Dokumentation von Experimenten. Die schwierige Königsdisziplin der Vernetzung von Rohdaten wurde (bisher) noch nicht befriedigend gelöst.

Hardwareseitig haben wir bereits erfolgreich ein Mikroskop in das System integriert. Aktuell arbeiten wir daran, weitere Geräte zu implementieren. Als zukünftige Anwendung ist die Verbindung von präklinischer Labordokumentation mit der klinischen Evaluierung

denkbar. Dies könnte beispielsweise über eine Integration der präklinischen Ergebnisse in ein bestehendes Krankenhausinformationssystem (KIS) geschehen, indem man die Patientendaten mit den präklinisch erfassten Ergebnissen von neuen Methoden bzw. Wirkstoffen verlinkt.

Unter dem abstrakten Oberbegriff der Digitalisierung wandelt sich die Arbeitswelt fundamental – und besonders im Laborbereich werden die Veränderungen sehr bald sichtbar sein. Der Fantasie der Forscher sind also kaum Grenzen gesetzt, inwieweit vernetztes Denken und Handeln, *Maschinelles Lernen*, Robotik und Künstliche Intelligenz in das wissenschaftliche Arbeiten Einzug halten.

Unser Ziel bei SEON ist es dabei, die Chancen und Möglichkeiten, die neue Arbeitswelten eröffnen, zu ergreifen und neueste Methoden möglichst nutzbringend anzuwenden.



Der systematischen Analyse von Laborprozessen und darauf aufbauend der Entwicklung von digital vernetzten Dokumentationslösungen als „elektronischem Laborbuch“ gehört die Zukunft. Hier ist eine Ausschnittsvergrößerung eines komplexen Gesamtprozesses zu sehen.

The future belongs to the systematic analysis of laboratory processes and the development of digitally networked documentation solutions such as “electronic laboratory books”. Here you can see a detail from a complex overall process.

„Unter dem abstrakten Oberbegriff der Digitalisierung wandelt sich die Arbeitswelt fundamental.“

“The working world is undergoing a fundamental change through the many aspects of the overarching term ‘digitalization’.”

Digital laboratory documentation

Until recently, research has mostly been documented classically with paper and pencil using a laboratory book. This applies both to the documentation of sample production and to the recording of the individual test steps. The work is logged directly in the laboratory and measured values from the individual devices are stored in numerous folder systems. Of course, there are handling instructions on how to deal with data generation and archiving. Nevertheless, the entire process and the quality of data management depend on the individual employees. The more methods and measuring instruments integrated into the overall process, the more complex the tasks become. Due to frequent personnel changes of students and employees in the academic environment, there are additional frictional losses which are very detrimental to the exploitation of the research results. For high-ranking publications, a complete presentation of the raw data is required, which is very time-consuming and cumbersome in the older data archiving system. Such friction losses are all the more obstructive for the approval process of new formulations of nanoparticles, since very strict schedules must be adhered to here. The quality and, in particular, the traceability/reproducibility of the results depends strongly on the accuracy of the respective employee. Backup of the data and detailed transfer in case of personnel changes is therefore challenging.

Networked thinking and acting in the laboratory

In order to achieve comprehensible and structured documentation according to defined patterns, a server-based, digital documentation system for preclinical research is currently being developed with a local partner, E&L medical systems GmbH (Erlangen). The first steps in this direction so far have been a fundamental analysis of the workflow with the definition of process steps. Gradually, it was determined which devices within the laboratory could be connected to the laboratory documentation system and to what extent documentation processes in everyday laboratory life could be automated. The individual processes were represented by process modeling. These process models formed the basis for the previously designed documentation interfaces. These enable user-friendly, structured and long-term data management that minimizes sources of error. In the meantime, others are also working on the development of digital laboratory management systems, but these are either very specific to the networking of devices of a single manufacturer or are primarily for improved documentation of experiments. The biggest challenge, the networking of raw data, has not (yet) been satisfactorily solved.

On the hardware side, we have already successfully integrated the first laboratory equipment into the system with a microscope. We are currently working on implementing further devices. Looking ahead, preclinical laboratory documentation could be combined with clinical evaluation. This could be done, for example, by integrating the preclinical results into an

existing hospital information system (KIS) by linking the patient's data with the preclinically recorded results. The working world is undergoing a fundamental change through many aspects of the overarching term "digitalization" and this will soon be applied to laboratories worldwide. There are virtually no limits as to how far networked thinking and acting, machine learning, robotics and artificial intelligence can find their way into scientific work.

At SEON, we want to apply the latest methods to our world of work as profitably as possible.

“Our goal at SEON is to take the opportunities opened up by newly developed working environments to apply the latest methods as cost-efficient as possible.”

„Unser Ziel bei SEON ist es, die Chancen und Möglichkeiten, die neue Arbeitswelten eröffnen, zu ergreifen und neueste Methoden möglichst nutzbringend anzuwenden.“

Neubauerkammer +

Partikelart: Änderer:

Chargennummer: Änderer:

Herstellungsdatum: Änderer:

Titel:

Partikelart (*):

Chargennummer (*):

Herst. Dat. (*):

	Probentyp	Verdünnungsfaktor	Zellen Größeanzahl 1	Zellen Größeanzahl 2	Zellen Größeanzahl 3	Zellen Größeanzahl 4	Mittelwert Größeanzahl	Zellzahl/nl	Zellzahl/nl
Probe 1									
Probe 2									
Probe 3									
Probe 4									
Probe 5									
Probe 6									
Probe 7									
Probe 8									
Probe 9									
Probe 10									
Probe 11									
Probe 12									
Probe 13									
Probe 14									
Probe 15									
Probe 16									
Probe 17									
Probe 18									
Probe 19									
Probe 20									
Probe 21									
Probe 22									
Probe 23									
Probe 24									
Probe 25									

Mikroskop ausgeführt?

Kommentar:

Anwendung Neubauerkammer:
 - Zellkulturen mit 1:2 Trypanblau vermischt (mit Zellen vorher verdünnt)
 - 10 µl Zellkulturen mit Trypanblau in vorbereitete Neubauerkammer pipettieren
 - Vorne Zellen in mindestens 2 Großquadrate auswerten
 Zellzahlberechnung: Mittelwert Größeanzahl * Verdünnungsfaktor * 10000 = Zellzahl/nl

Die effiziente, digitale Erfassung von Daten, wie zum Beispiel von Zellzahlen, mit automatischer Datensicherung und Dokumentation stellt eine lückenlos nachvollziehbare Überprüfbarkeit unserer Experimente mit Zellkulturen sicher. Für den Zulassungsprozess von Nanopartikeln ist dies von großer Bedeutung.

The efficient digital acquisition of data like cell counts, with automatic data recording and documentation ensures a fully traceable verifiability of our experiments with cell cultures. This is very important for the approval process of nanoparticles.

Neue Messung anlegen

Titel:

Partikelart (*):

Chargennummer (*):

Herst. Dat. (*):

n.a. (*):

Messstyp (*):

n.a.:

n.a.:

n.a.:

Messdatum:

Messzeit:

Zu offenen Messungen: Ja Nein

Bei jedem Nanopartikeltyp werden Daten miteinander verknüpft, die wir mithilfe chemischer, physikalischer und biologischer Versuche *in vitro* oder *in vivo* erhoben haben. So entsteht ein vollständiges Bild der Eigenschaften von Nanopartikeln. Darüber hinaus führt die automatisierte Datenauswertung zu zusätzlichen Erkenntnissen, die auf konventionellem Weg nicht gewonnen werden können.

For each type of nanoparticle, data are combined that we collected *in vitro* or *in vivo* using chemical, physical, and biological experiments. This gives a complete picture of the properties of the nanoparticles. In addition, automated data analysis may lead to additional findings that cannot be obtained by conventional means.

DAS SEON-ANWENDUNGSPRINZIP

THE SEON APPLICATION PRINCIPLE



Von der Bildgebung bis zur Molekularen Kommunikation

In großen Schritten steuern SEON-Forscher darauf zu, spezielle Nanopartikelsysteme von der Grundlagenforschung ans Krankenbett zu bringen – indem sie klinische und technische Anwendungsmöglichkeiten erschließen.

From imaging to molecular communication

SEON researchers are taking large steps towards bringing specific nanoparticle systems from bench to bed-side by developing clinical and technical applications.

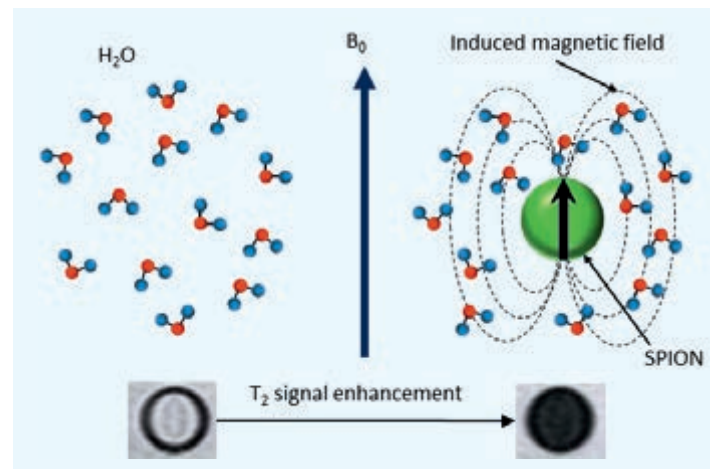
Nanopartikel für die Magnetresonanztomographie

Die Entwicklung geeigneter bildgebender Verfahren ist einer der Schlüsselaspekte für die Erkennung von Krankheiten zum frühestmöglichen Zeitpunkt, für die Behandlung mit der richtigen Dosis am richtigen Ort und zum richtigen Zeitpunkt sowie für die Untersuchung des Krankheitsverlaufs. Eines der wichtigsten Bildgebungsinstrumente in dieser Hinsicht ist die Magnetresonanztomographie (MRT). Um den Kontrast im MRT signifikant zu erhöhen und den Anwendungsbereich der MRT zu erweitern, werden Kontrastmittel benötigt. Für deren Anwendung müssen bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein: etwa geringe Toxizität, gute Biokompatibilität, geeignete Abbildungsmöglichkeiten, Stabilität sowie eine definierte Bioverteilung und Elimination. Kontrastmittel auf Gadoliniumbasis sind der derzeitige „Goldstandard“. Dennoch lösen sie häufig Nebenwirkungen aus. Eine zerebrale Akkumulation von Gadolinium kann, neben auftretenden geringfügigen Effekten, bei Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung jedoch auch neurologische Störungen auslösen. Kürzlich haben mehrere Studien sogar die Ablagerung von Gadolinium in Strukturen des Zentralnervensystems von Patienten mit normalen Nierenfunktionen gezeigt, wenn diesen mehrfach Gadolinium verabreicht wurde. Diese Bedenken veranlassten die Europäische Arzneimittelagentur im Juli 2017, die Verwendung vieler Gadolinium-haltiger Kontrastmittel zu verbieten.

Eine sichere Alternative zum bedenklichen Goldstandard

Die im Vergleich zu Gadoliniumkomplexen deutlich häufiger beobachteten Nebenwirkungen haben es bislang verhindert, mit superparamagnetischen Eisenoxidnanopartikeln (SPIONs) eine gebräuchliche Alternative bereitzustellen. In der von uns entwickelten Form stellen SPIONs mit quervernetzter Dextranbeschichtung (SPION^{Dex}) hingegen eine ernst zu nehmende Alternative für ein *in vivo* appliziertes Kontrastmittel dar. Die von uns eingesetzten 30 Nanometer (nm) großen Partikel reichern sich in der Leber gut an, werden aber anschließend wieder zügig abgebaut. Am deutlichsten zeigt sich ihre Verträglichkeit in

sogenannten CARPA-Tests von SPIONs. Bei CARPA-Reaktionen handelt es sich unter anderem um Reaktionen des Immunsystems auf intravenös verabreichte Substanzen. Bei sensiblen Personen können hierbei starke Nebenwirkungen auftreten, die bis zum Tod führen können. Neuere Untersuchungen belegen, dass gerade diese CARPA-Reaktionen bei den bisherigen zugelassenen SPION-basierten Kontrastmitteln zu entsprechenden Nebenwirkungen und zu dem unter anderem daraus resultierenden Rückzug der Formulierungen geführt hat. Durch eine Kooperation mit der Semmelweis Universität in Budapest konnten wir im Schweinemodell zeigen, dass SPION^{Dex} auch bei sehr hohen Dosen (5 mg Eisen/kg) keine Reaktionen auslösen.

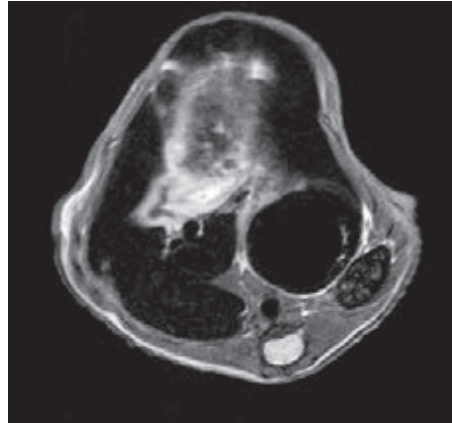
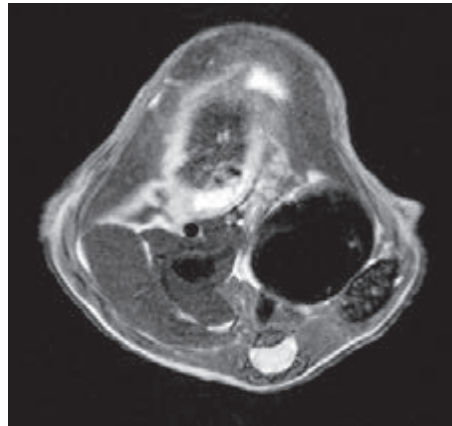


Durch das Magnetfeld des MRT (B_0) werden in den Partikeln lokale Magnetfelder induziert, welche die Protonen im Gewebe beeinflussen und dadurch eine lokale Verdunkelung im T₂-gewichteten MRT-Bild verursachen

The MRI's magnetic field (B_0) induces local magnetic fields in the particles, which influence the protons of a tissue and cause local darkening in a T₂-weighted MRI image

Darüber hinaus haben wir in einer umfangreichen und systematisch angelegten Tierversuchsstudie an 144 Ratten die überragende Bioverträglichkeit unserer SPIONs nachgewiesen. Die Studie führten wir im Rahmen des EU-Projektes „NanoAthero“ durch. Den Tieren wurde als Maximaldosis die 38-fache Menge der für die Bildgebung geplanten Dosierung intravenös appliziert. Generell haben alle Tiere die Behandlung mit SPION^{Dex} sehr gut vertragen.

In Zukunft wollen wir bei SEON weitere verschiedene Indikationen adressieren. Für den Einstieg sehen wir die Bildgebung der Leber vor. Mittelfristig sollen die gleichen Partikel für die Bildgebung von kardiovaskulären Erkrankungen, wie zum Beispiel Atherosklerose, und bei malignen Lymphknoten eingesetzt werden. Langfristig ist es unser Ziel, durch funktionale Bildgebung weitere Einsatzgebiete zu erschließen: Indem wir die Nanopartikel modifizieren und damit speziell deren Oberfläche weiter funktionalisieren, können diese zur Darstellung von unterschiedlichen Tumoren im Körper verwendet werden. Dies beinhaltet insbesondere auch Bereiche, die systembedingt durch gegenwärtige Kontrastmittel auf Gadoliniumbasis kaum abgedeckt werden können.



MRT-Darstellung einer Mausleber vor (oben) und nach (unten) der Applikation von SPION^{Dex}-Partikeln
 MRI image of a mouse liver before (top) and after (above) the application of SPION^{Dex}

Nanoparticles for magnetic resonance imaging

The development of suitable imaging modalities is one of the key aspects for the detection of diseases at the earliest possible stage, for the delivery of treatment at the right dose, place and time as well as for the examination of disease progression. One of the most important imaging tools in this regard is magnetic resonance imaging (MRI). In order to enhance its contrast significantly and to expand its range of applications, contrast agents are required. For their application, certain prerequisites must be fulfilled including low toxicity, good biocompatibility, suitable imaging capabilities, stability and defined biodistribution and elimination. Gadolinium-based contrast agents are the current gold standard. However, they often have side effects. Besides minor issues, the cerebral accumulation of gadolinium in patients with pre-existing renal dysfunction can also trigger transient signs of neurological disorders. Recently, several studies demonstrated the deposition of gadolinium-based contrast agents in central nervous system structures of patients with normal renal functions following repeated administration. These concerns prompted the European Medicines Agency to suspend the use of many gadolinium-based contrast agents in July 2017.

A safe alternative to the critical gold standard

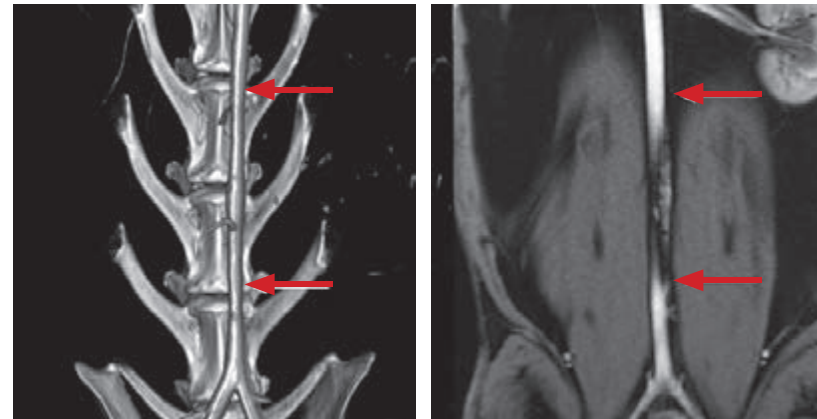
The significantly more frequent side effects compared to gadolinium complexes have so far prevented a SPION-based alternative. Our SPIONs with a cross-linked dextran coating (SPION^{Dex}) present a serious alternative for an IV applied contrast agent. The particles we use are 30 nm in size and accumulate well in the liver, but are then cleared again quickly. Their biocompatibility is most clearly shown in the so-called CARPA (complement activation related pseudo allergy reactions) assay with SPIONs. CARPA reactions are one of the immune system's answers to intravenously administered substances. Significantly stronger side effects occur in sensitive individuals, which can have a fatal outcome. Recent studies have shown that for previously approved SPION-based contrast agents, these CARPA reactions led to corresponding side effects and, among other things, to the resulting withdrawal of the formulations. In cooperation with Semmelweis University in Budapest, we have shown that for SPION^{Dex} no reactions occur in a pig model, even at very high dosages (5 mg iron/kg bw).

In addition, outstanding biocompatibility was demonstrated in an extensive systematic animal study in 144 rats, which was carried out as part of the EU project "NanoAthero". The animals were given a maximum dose of 38 times the usual amount intended for imaging by intravenous administration. In general, all animals tolerated the treatment with SPION^{Dex} very well.

In the future, additional different indications will be addressed but the first addressed indication will be liver imaging. In the medium term, the same particles are to be used for the imaging of cardiovascular diseases, e.g. atherosclerosis, and to be used in malignant lymph nodes. In the long term, modification of the particles can enable functional imaging applications, i.e. contrast enhancement in tumors due to specific binding moieties. In particular, this also includes areas that can hardly be covered by current gadolinium-based contrast agents.

“In the future, additional different indications will be addressed.”

„In Zukunft wollen wir bei SEON weitere verschiedene Indikationen adressieren.“



Darstellung einer Kaninchen-Aorta in einem Angio-CT (links) und im MRT (rechts). Im MRT-Bild ist eine atherosklerotische Plaque mithilfe von SPION^{Dex} als Kontrastmittel gezeigt.

Angio-CT (left) and MRI image of a rabbit aorta. Atherosclerotic plaques are visible in the MRI image thanks to SPION^{Dex} used as a contrast agent.

Onkologie

Der Ausgangspunkt aller SEON-Aktivitäten liegt im Bereich Onkologie. Aus gutem Grund: Krebs ist eine der Haupttodesursachen weltweit und eine Krankheit, mit der ein immenser Leidensdruck für die Patienten, aber auch deren soziales Umfeld einhergeht. Im Jahr 2012 starben weltweit circa 8,2 Mio. Menschen an Krebs; Prognosen besagen, dass sich diese Zahl bis zum Jahr 2030 auf über 11 Mio. erhöhen wird. In den vergangenen 50 Jahren konnten bei vielen anderen Erkrankungen, wie zum Beispiel Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Pneumonien, deutliche Erfolge hinsichtlich der Verringerung der Mortalität erreicht werden. Auch bei einzelnen Krebsarten ist es gelungen, das Sterberisiko zu reduzieren. Bei einer Vielzahl trifft dies jedoch trotz aller Bemühungen bisher noch nicht zu. Es besteht also ein großer Bedarf an neuen und innovativen Therapieoptionen.

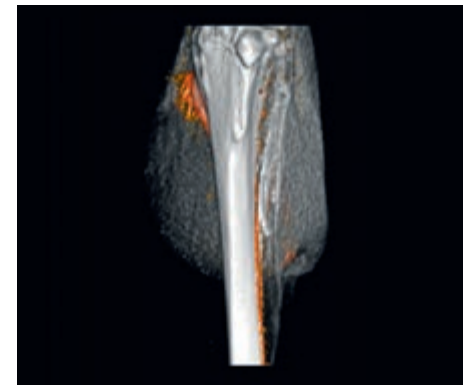
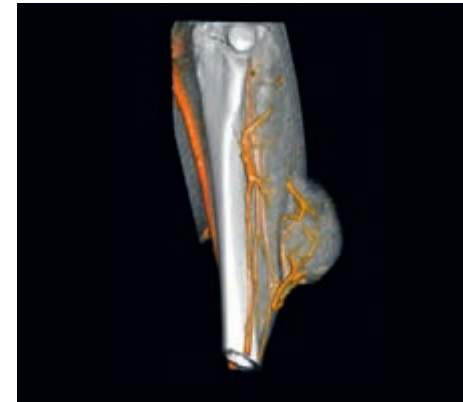
Magnetische Nanopartikel als Wirkstoffträger in der Onkologie

Magnetische Nanopartikel auf Basis von Eisenoxid haben wegen ihres möglichen medizinischen Anwendungsreichtums als innovative therapeutische und diagnostische Werkzeuge bereits großes Interesse hervorgerufen: Die superparamagnetischen Eisenoxidnanopartikel (SPIONs) von SEON sind aufgrund einer entsprechenden Gestaltung ihrer Oberflächeneigenschaften biokompatibel und können durch externe magnetische Felder gezielt in bestimmten Körperregionen angereichert und sogar über magnetische Wechselfelder erhitzt werden. Weiterhin haben derartige Nanopartikel theranostische Eigenschaften.

Dies bedeutet, dass die Diagnose und die Behandlung einer Krankheit in einer Anwendung kombiniert werden können. Beladen mit Chemotherapeutika ist das therapeutische Potenzial für die Onkologie von außerordentlicher Bedeutung.

Bei der magnetischen Anreicherung der Nanopartikel im Tumorgebiet, dem Magnetischen Drug Targeting (MDT), geht SEON den Weg der tumornahen, arteriellen Applikation der SPIONs in die tumorversorgenden Blutgefäße, während der eingeschaltete Elektromagnet direkt auf das Tumorgebiet gerichtet ist. Dieser Ansatz hat gegenüber der intravenösen Verabreichung den Vorteil einer stark erhöhten Anreicherungseffizienz, was wir *in vitro* und *in vivo* zeigen konnten.

Da SEON das Ziel verfolgt, MDT klinisch umzusetzen, wurde innerhalb der Arbeitsgruppe schon Anfang der 2000er-Jahre ein Tumormodell im Kaninchen etabliert. Hier wird bei den Tieren ein Tumor am linken Hinterlauf induziert und dieser dann mittels MDT behandelt. Die bislang weltweit größte Tierstudie über MDT haben wir bereits 2013 publiziert. Darin präsentierten wir zwei wichtige Erkenntnisse. Nach MDT befand sich noch 24 Stunden nach der Applikation gegenüber einer konventionell intravenös verabreichten Chemotherapie ohne Nanopartikel und Magnetfeld die bis zu 35-fache Dosis an Chemotherapeutikum im Tumorgebiet. Des Weiteren wiesen wir nach, dass dies in 30 Prozent der Fälle zu einer kompletten, sehr nebenwirkungsarmen Tumorremission führte – nach nur einer Applikation. Dies unterstreicht deutlich das Potential von MDT, wenn es gelingt, die Nanopartikel in pharmazeutischer Qualität herzustellen.

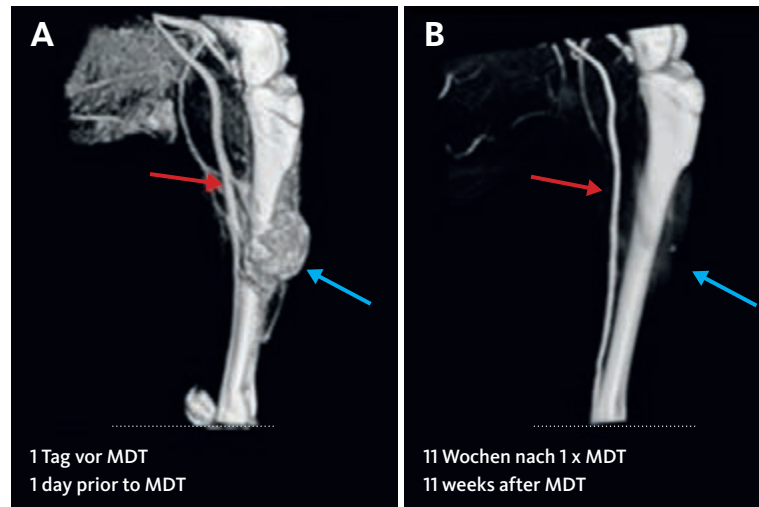


Therapiestudie 2013. Oben: Beispielhafte Darstellung eines Tumors mittels 3-D-Angiographie. Unten: Die Tumorgegend 8 Wochen später. Der Tumor und das dazugehörige Gefäßbett haben sich nach einer einzigen MDT-Anplikation komplett zurückgebildet.

Therapy study from 2013. Top: example presentation of a tumor by means of 3D angiography. Below: tumor region 8 weeks after Magnetic Drug Targeting. The tumor and the associated vascular bed completely receded after a single MDT application.

Anschließend zeigten wir in Pilotversuchen, dass es möglich ist, nach dem Anreichern der Nanopartikel durch MDT Tumore mit einem magnetischen Wechsel-feld um mehrere Grad Celsius zu erhitzen, was bei einigen dieser Tumore zu einem vollständigen Rückgang führte. Dieses Verfahren könnte ein nächster Schritt sein, um die Effizienz des MDT weiter zu steigern und die Chancen der klinischen Umsetzung zu erhöhen.

Im Rahmen eines Projektes der *Emerging Fields Initiative* (EFI) der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg bilden citratbeschichtete SPIONs die Basis für einen völlig neuen Therapieansatz. Um T-Zellen zur gezielten Immuntherapie von soliden Tumoren magnetisch zu funktionalisieren, ist eine umfangreiche Gesamtstrategie notwendig. Diese beinhaltet die Neuentwicklung von geeigneten Nanopartikeln, deren physikochemische und biologische Charakterisierung sowie die Bestimmung der Immunkompetenz der modifizierten Zellen. In diesem Zusammenhang haben wir völlig neuartige immunologische Techniken etabliert und in ersten Studien die prinzipielle Eignung von magnetisch modifizierten T-Lymphozyten für die Tumorthherapie nachgewiesen.



Therapiestudie 2013. A: Beispielhafte Darstellung eines Tumors mittels 3-D-Angiographie. B: Darstellung der Tumorregion 11 Wochen später. Der Tumor (blauer Pfeil) und das dazugehörige Gefäßbett (roter Pfeil) haben sich nach einer einzigen MDT-Applikation komplett zurückgebildet.

Therapy study from 2013. A: Example presentation of a tumor by means of 3D angiography. B: Tumor region 11 weeks after Magnetic Drug Targeting. The tumor (blue arrow) and the associated vascular bed (red arrow) completely receded after a single MDT application.

	5 % MTO n = 15	10 % MTO n = 15
Tumorremission tumor remission	4	5
verzögertes Tumorwachstum delayed tumor growth	4	4

Nach einer einzigen Behandlung mit MDT zeigte sich bei 9 von 30 Tieren ein kompletter Rückgang der Tumore und bei 8 von 30 Tieren ein verzögertes Tumorwachstum

After one single application of MDT 9 of 30 animals showed complete tumor remission and 8 of 30 animals showed reduced tumor growth

Oncology

Oncology was the original topic of the working group, as cancer is one of the leading causes of death worldwide and is inextricably linked to immense suffering for patients and their loved ones. In 2012, approximately 8.2 million people worldwide died from cancer, and prognoses predict that this figure will increase to more than 11 million by 2030. In many other diseases, such as cardiovascular diseases and pneumonia, significant success in reducing mortality has been achieved in the last 50 years. In spite of extensive efforts, this is not generally the case in cancer patients, although considerable therapeutic progress has been achieved for some types of cancerous disease. There is therefore a great need for new therapy options with improved efficacy.

Magnetic nanoparticles as drug carriers in oncology

Magnetic nanoparticles based on iron oxide have previously aroused great interest because of their potential applications in medicine as innovative therapeutic and diagnostic tools. They are biocompatible thanks to the flexible design of their surface properties, can be targeted by external magnetic fields in specific body regions (by Magnetic Drug Targeting, MDT) and can be heated by alternating magnetic fields. Furthermore, such nanoparticles have theranostic properties, meaning that the diagnosis and treatment of a disease can be combined in one application. Loaded with chemotherapeutic agents, their therapeutic potential for oncology is of exceptional importance.

For the magnetic enrichment of nanoparticles in the tumor area, SEON uses the route of an arterial application in the tumor-supplying vessels, while the electromagnet is placed directly over the tumor area. This approach has greatly increased SPION accumulation efficiency as compared with intravenous administration, which has been demonstrated *in vitro* and *in vivo*.

Since the goal of SEON is to clinically implement MDT, a rabbit model of tumor was established within our working group at the beginning of the 2000s. In this model, a tumor is induced on the left hind leg of the animals and is subsequently treated with drug-loaded SPIONs using the MDT approach. In 2013, SEON published the world's largest animal study to date on MDT. In this publication, two important findings were shown. First, MDT makes it possible to enrich up to 35 times the dose of conventionally administered chemotherapy in the tumor 24 hours after the application. Second, only a single application led to complete, very low side-effect tumor remission in 30% of cases. This shows the enormous therapeutic potential of MDT, provided that nanoparticles in pharmaceutical quality are available.

In subsequent pilot experiments we also demonstrated that upon enrichment of the nanoparticles with MDT, it is possible to heat tumors with an alternating magnetic field by several degrees Celsius, which led to complete disappearance of some of these tumors. This could represent a suitable approach to further increase the efficiency of MDT and improve the chances of clinical implementation.

A completely new approach to cancer therapy using citrate-coated SPIONs is being tested within the FAU Emerging Field Initiative project. Its aim is the magnetic functionalization of T cells for targeted immunotherapy of solid tumors, which requires a comprehensive overall strategy. This includes the development of suitable nanoparticles and their physicochemical and biological characterization, as well as the determination of the immunocompetence of the modified cells. For this purpose, completely new immunological techniques were established and the principal suitability of magnetically modified T-lymphocytes for tumor therapy was demonstrated in the initial studies.

“This procedure could represent a suitable approach to further increase the efficiency of MDT and improve the chances of clinical implementation.”

„Dieses Verfahren könnte ein nächster Schritt sein, um die Effizienz des MDT weiter zu steigern und die Chancen der klinischen Umsetzung zu erhöhen.“



Tier-OP bei SEON. Grüner Pfeil: Flachdetektor-Angiographieanlage Siemens Artis Zee Floor®. Blauer Pfeil: Patientenliege mit Steuerpult. Roter Pfeil: Elektromagnet.
Animal operation theatre at SEON. Green arrow: flat panel CT device Siemens Artis zee floor®. Blue arrow: patient support. Red arrow: electromagnet.



Kardiovaskuläre Erkrankungen

Herz-Kreislauf-Krankheiten sind für fast die Hälfte aller Todesfälle in Europa und für fast 30 Prozent aller Todesfälle weltweit verantwortlich. Das Ziel der kardiovaskulären Nanomedizin ist es, Herz-Kreislauf-Krankheiten mit Arzneimitteln bestehend aus funktionalisierten Nanopartikeln zu behandeln. Unsere Arbeiten konzentrieren sich hier auf nanomedizinische Strategien zum Nachweis und zur Behandlung von Arteriosklerose und Thrombose sowie auf die Herstellung neuer Blutgefäße.

Trotz der jüngsten Entwicklungen bei der Bildgebung werden viele instabile Ablagerungen (Plaques) nicht rechtzeitig erkannt. Mithilfe von ultrakleinen superparamagnetischen Eisenoxidnanopartikeln (SPIONs) und MRT-Untersuchungen, die in Zusammenarbeit mit dem Radiologischen Institut des Universitätsklinikums Erlangen durchgeführt werden, wollen wir bei SEON die Erkennung atherosklerotischer Plaques verbessern. Als sichere Formulierungen, die wir im Rahmen des NanoAthero-Projekts entwickelten, haben sich Dextran-beschichtete ultrakleine SPIONs erwiesen. Diese testen wir derzeit an einem Kaninchenmodell auf endotheliale Verletzungen und cholesterindiätbedingte Atherosklerose.

Die herkömmliche Therapie von Atherosklerose beinhaltet eine systemische Arzneimittelverabreichung. Dieser Ansatz führt jedoch häufig zu starken Nebenwirkungen. Hier kann Nanotechnologie ihre Stärke ausspielen, zum Beispiel in Form von Magnetic Drug

Targeting (MDT). MDT kombiniert die magnetischen Eigenschaften von SPIONs und kardiovaskulären Arzneimitteln und ermöglicht die lokale Akkumulation der Medikamente in der erkrankten Arterienregion. Unsere Studien bei atherosklerotischen Kaninchen zeigen eine effektive SPION-Akkumulation in der Bauchaorta, was den Weg für die Anwendung von arzneimittelbeladenen Partikeln zur Therapie von Gefäßverletzungen und atherosklerotischen Läsionen ebnet.

Bei vielen Herz-Kreislauf-Krankheiten kommt es zur Entstehung von Thromben. Ist eine Arterie verstopft, gilt es, diese schnell zu rekanalisieren, um die Sterblichkeitsrate zu senken und die Nachwirkungen abzumildern. Das Mittel der Wahl ist hierbei die intravenöse Thrombolyse durch Verabreichung des rekombinanten Gewebe-Plasminogen-Aktivators (tPA). Doch dessen Anwendung setzen zum Beispiel durch Thrombolyse bedingte intrazerebrale hämorrhagische Komplikationen Grenzen. Deshalb besteht ein dringender Bedarf an einer gezielten Anwendung dieses sehr wirksamen fibrinolytischen Arzneimittels. Wir entwickeln aus diesem Grund biokompatible Nanopartikel – für die gezielte Thrombolyse mit einem externen Magnetfeld.

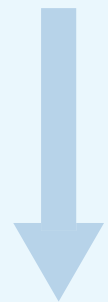
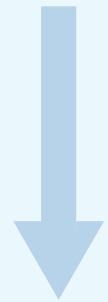
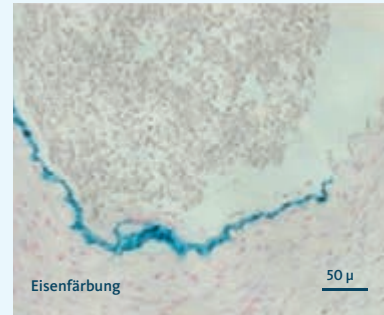
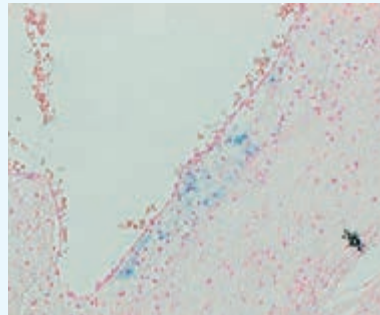
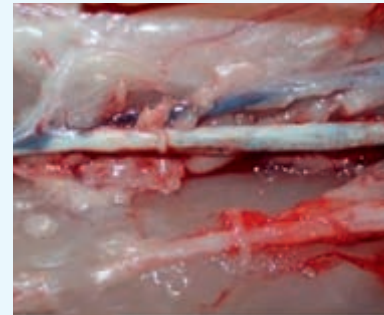
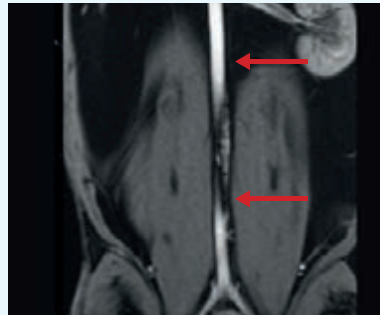
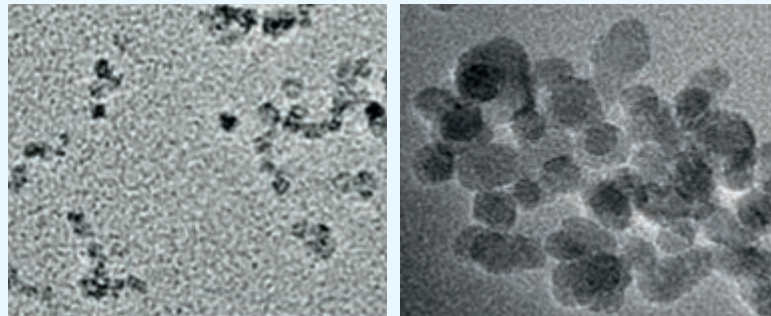
Nanomedizinische Ansätze zur Gefäßregeneration

Ein weiteres Thema unserer Arbeiten ist die Gefäßregeneration. Wir untersuchen die Zellverträglichkeit verschiedener Hydrogele auf Alginatebasis für den 3-D-Gefäßdruck und die Möglichkeit, die Besiedlung von Nanofasergeweben mithilfe der magnetischen Zellbesiedlungstechnik zu verbessern. Zu diesem Zweck

werden Endothelzellen mit SPIONs beladen und magnetisch zu den Gerüsten gesteuert. Diesen Ansatz testen wir auch erfolgreich in röhrenförmigen Konstrukten, bei denen ein radiales Magnetfeld verwendet wird, um die mit SPIONs beladenen Zellen zum Lumen von Gefäßtransplantaten zu lenken. In diesem Projekt werden Gerüste auf Polyurethanbasis sowie kommerziell erhältliche Prothesen aus Polyester oder Polytetrafluorethylen mit einer die Zelladhäsion verbessernden Beschichtung besiedelt.

Im Rahmen des DFG-SFB/TRR-225-Projekts werden wir Forschungsarbeiten zur Biofabrikation vorendothelialisierter perfusionsfähiger mikrovaskulärer Netzwerke auf Basis der thermoresponsiven Polymertechnologie durchführen. Ein besonderes Augenmerk legen wir auf die Wirksamkeit der Besiedlung und Netzwerkfunktionalität sowie auf die Biokompatibilität von unterstützenden Hydrogelen. Längerfristig werden diese Netzwerke für gewebespezifische vaskularisierte Modelle angepasst.

Diese Studien führen wir in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biomaterialien der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, der Abteilung für Funktionelle Materialien in Medizin und Zahnmedizin am Universitätsklinikum Würzburg und mit internationalen Partnern durch.



Darstellung von SPIONs in einem atherosklerotischen Plaque mit MRT und Histologie
Visualization of SPIONs in an atherosclerotic plaque via MRT and histology

Magnetische Anreicherung von SPIONs in der Aorta
Magnetic accumulation of SPIONs in the aorta

Cardiovascular diseases

Cardiovascular diseases (CVDs) account for nearly half of deaths in Europe and almost 30% of deaths globally. The goal of emerging *cardiovascular nanomedicine* is to reduce the burden of CVD using nanoparticulate medicines and devices. Our work in this field focuses on nanomedical strategies for the detection and treatment of atherosclerosis and thrombosis, and also on vascular regeneration.

In spite of recent developments in imaging, many unstable plaques still evade timely detection. Employing ultrasmall SPIONs with available MRI techniques, which will be performed in cooperation with Radiologisches Institut of the Universitätsklinikum Erlangen, should improve the detection of vulnerable atherosclerotic plaques and reduce the risk of ischemic events. Dextran-coated ultrasmall SPIONs developed at SEON within the NanoAthero project have proven to be an exceptionally safe and bio-inert formulation, which is currently being tested in a rabbit model of endothelial injury and high cholesterol diet-induced atherosclerosis.

The conventional pharmacologic therapy of atherosclerosis uses systemic drug administration. This approach has several serious disadvantages, such as considerable side effects and low therapeutic efficacy at tolerated doses. Nanotechnology has the potential to overcome these disadvantages, e.g. via the Magnetic Drug Targeting (MDT) approach. Combining the magnetic properties of SPION and cardiovascular drugs, MDT allows accumulation of the drug in the diseased

artery region for a locally targeted treatment of plaques. Our studies in atherosclerotic rabbits showed the potential for SPION accumulation in the abdominal aorta of a living animal, which opens the way towards the application of drug-loaded particles for therapies of vascular injuries and atherosclerotic lesions.

The formation of occlusive thrombi is a key pathological feature in many cardiovascular disorders. In patients with acute ischemic stroke, rapid recanalization of an occluded artery is essential to reduce mortality and improve outcomes. Intravenous thrombolysis using recombinant tissue plasminogen activator (tPA) remains the treatment of choice, but the use of tPA is very limited due to side effects such as increased risk of intracerebral hemorrhagic complications. Hence, there is an urgent need for local application of this very potent fibrinolytic drug. We therefore develop biocompatible SPIONs loaded with tPA for targeted thrombolysis under an external magnetic field.

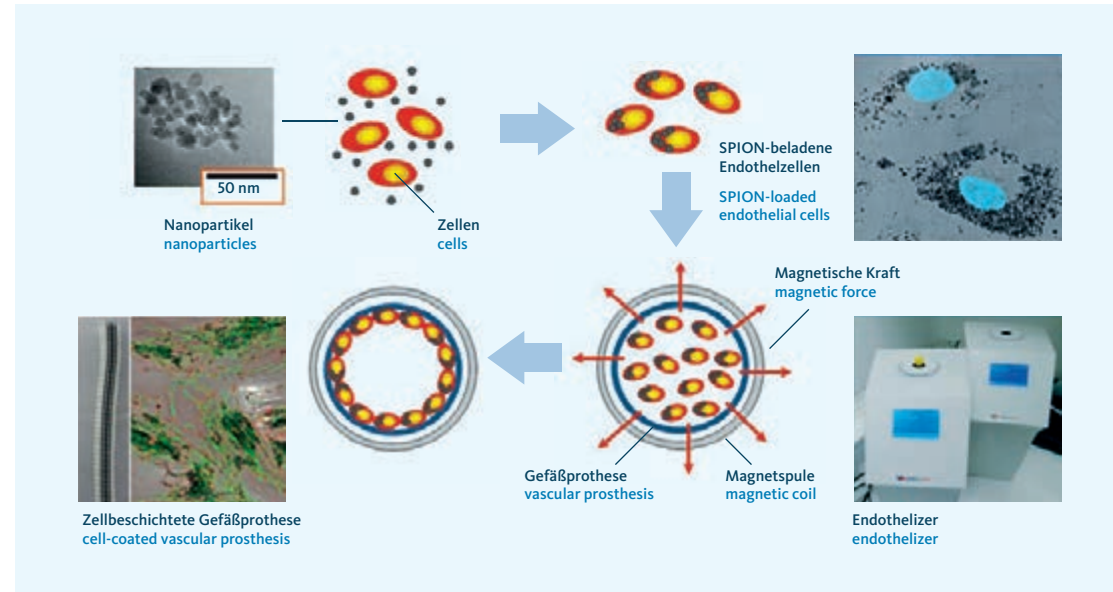
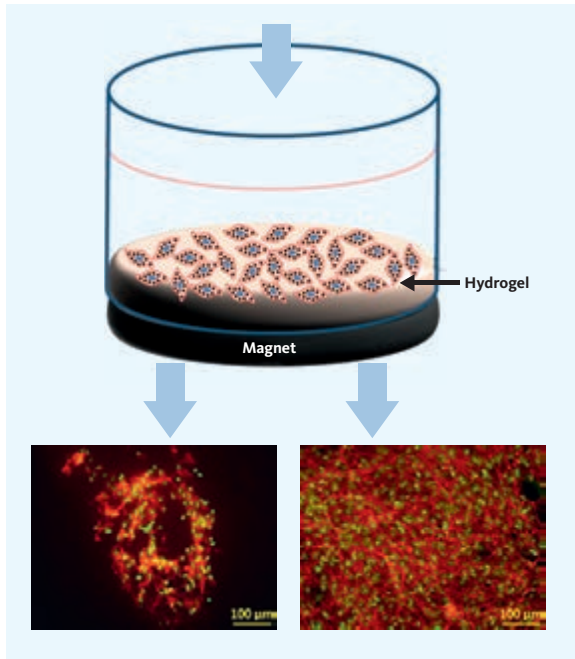
Nanomedical approaches to vascular tissue regeneration

Another key topic of our work is related to vascular regeneration. We investigate the cell compatibility of different alginate-based hydrogels for 3D vessel printing and the possibility of improving colonization of polymeric nanofiber scaffolds using magnetic cell seeding technique. For this purpose, endothelial cells are loaded with SPIONs and attracted to the scaffolds under the external magnetic field. This approach has also been successfully used in tubular constructs, where the SPION-loaded cells are directed to the

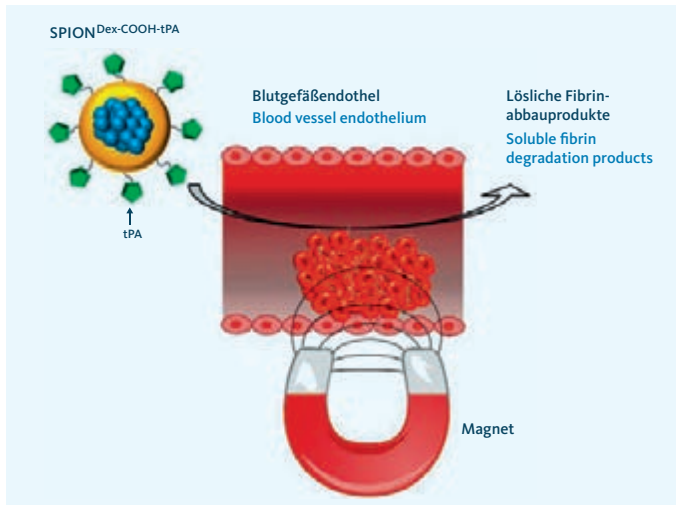
lumen of vascular grafts by a radial magnetic field. In our new international project, we magnetically colonize polyurethane-based scaffolds and commercially available polyester and polytetrafluorethylene scaffolds with cell adhesion-improving coating.

Within the DFG-SFB/TRR-225 project, we pursue research aiming at biofabrication of pre-endothelialized perfusable microvascular networks based on thermo-responsive polymer technology. Particular focus is placed on the efficacy of colonization and network functionality, as well as biocompatibility of supporting hydrogels (bioinks). In the long term, these networks will be adapted for tissue-specific vascularized models.

These studies are performed in cooperation with Institute of Biomaterials of Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, the Department of Functional Materials in Medicine and Dentistry of Universitätsklinikum Würzburg and international partners.



Magnetische Zellbesiedlung: A: 2D-Zellbesiedlung, B: 3-D-Zellbeschichtung
Magnetic cell seeding. A: 2D cell seeding. B: 3D cell seeding



Graphisches Schema des Prinzips der MDT-basierten Thrombolyse: Mit Gewebe-Plasminogen-Aktivator (tPA) beladene Eisenoxidnanopartikel (SPION^{Dex-COOH-tPA}) können Blutgerinnsel über magnetisches Targeting angreifen und eine lokale Fibrinolyse induzieren

Graphical scheme of the principle of MDT-based thrombolysis. Tissue plasminogen activator (tPA)-loaded iron oxide nanoparticles (SPION^{Dex-COOH-tPA}) can target blood clots via magnetic guidance and induce local fibrinolysis

“Combining the magnetic properties of SPION and cardiovascular drugs, MDT allows accumulation of the drug in the diseased artery region for locally targeted treatment.”

„MDT kombiniert die magnetischen Eigenschaften von SPIONs und kardiovaskulären Arzneimitteln und ermöglicht die lokale Akkumulation der Medikamente in der erkrankten Arterienregion.“

Regenerative Medizin

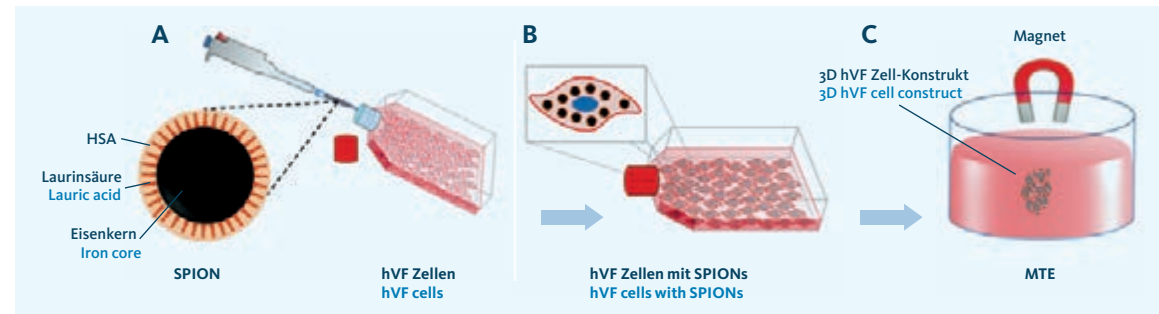
Die regenerative Medizin und das sogenannte *Tissue Engineering* stellen Methoden dar, mit welchen man Gewebe und Organe reparieren oder ersetzen kann, die aufgrund von Alter oder Krankheit nicht mehr funktionieren. Diese Methoden beinhalten die Isolation und Kultivierung von autologen Zellen, die für die Konstruktion von dreidimensionalen Zellstrukturen verwendet werden. Mit der Einführung der Nanomedizin hat die regenerative Medizin ebenso immense Fortschritte gemacht: Diese neuen Technologien erlauben die Herstellung von Materialien, die über verbesserte biologische und mechanische Eigenschaften verfügen. So können Nanopartikel, die man in Größe, Form oder Oberflächenstruktur anpassen kann, für verschiedene Applikationen in der Medizin verwendet werden. Dazu gehören nicht nur der Wirkstofftransport auf Basis von Magnetic Drug Targeting (MDT) oder die Bildgebung, sondern auch die regenerative Medizin.

Tissue Engineering der Stimmlippe

Die Stimme ist eines der wichtigsten Instrumente zwischenmenschlicher Kommunikation. Im Wesentlichen erfolgt die Stimmgebung im Kehlkopf, wo durch die Schwingung der Stimmlippen ein Ton erzeugt wird. Eine Schädigung der Stimme kann eine Stimmstörung oder einen Stimmverlust verursachen, was zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität führt. Bis heute gibt es auf diesem Gebiet noch keinen hinreichenden funktionellen Ersatz, da die Stimmlippe einen sehr komplexen Aufbau hat, der sich nicht einfach nachbauen lässt.

Unser Ziel ist es, mithilfe der Nanotechnologie – konkret mit Magnetischem Tissue Engineering (MTE) – *in-vitro* eine funktionelle Stimmlippe zu generieren. Dazu isolieren und kultivieren wir aus humanen Stimmlippen verstorbener Spender (in Kooperation mit dem Institut für Rechtsmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München) Stimmlippenzellen (Fibroblasten und Epithelzellen). Diese Zellen werden in der Zellkultur mit superparamagnetischen Eisenoxidnanopartikeln (SPIONs) inkubiert und nehmen die SPIONs auf. Auf diese Weise werden die Zellen selbst magnetisierbar und können nun mit einem Magneten gesteuert werden. MTE ermöglicht es uns daher, die Zellen mithilfe eines externen Magnetfeldes derart zu lenken und zu beeinflussen, dass sie eine dreidimensionale Struktur bilden.

So kann ein funktionelles, mehrschichtiges Zellkonstrukt hergestellt werden. Dies stellt die Basis für die Translation dieser Methode in die klinische Anwendung dar mit dem Ziel, eine individuell formbare, personalisierte und funktionelle Stimmlippe nachzubilden. Hierdurch soll die verbale Kommunikationsfähigkeit von Patienten mit Stimmlippendefekt wiederhergestellt und damit deren Lebensqualität wesentlich verbessert werden.



Schematische Darstellung MTE. A: Stimmlippenzellen (hVF; human vocal fold) werden mit SPIONs, welche mit humanem Serum Albumin (HSA) beschichtet sind, für 48 h inkubiert. B: Nach Aufnahme der SPIONs werden die Zellen selbst magnetisierbar und können. C: mit einem Magneten im Medium angezogen werden. Dadurch können sie nicht am Boden adhären, sondern nur aneinander, wodurch sehr schnell (binnen 24 h) ein dreidimensionales Zellkonstrukt entsteht.

Schematic overview of MTE. A: superparamagnetic iron oxide nanoparticles, consisting of an iron oxide core, lauric acid and an albumin coating, are introduced into the VF cell culture. B: Magnetised VF cells can now be remotely controlled via C: an external magnetic field. Cells levitate towards the magnet and attach to each other, thereby generating a 3D VF cell construct.



Fluoreszenzmikroskopische Aufnahme eines mit MTE erzeugten Stimmlippen-Zellkonstrukts: Links sieht man die Seitenansicht eines Stimmlippen-Zellkonstruktes. Das rechte Bild zeigt den weiß markierten Teil vergrößert. In Grün ist das Aktin-Zytoskelett dargestellt, in Rot die Zellkerne.

Fluorescence microscopy image of an MTE-generated vocal fold cell construct: left side view of a vocal cord cell construct. The right image shows an enlargement of the white square on the left. The actin cytoskeleton is shown in green and the cell nuclei in red.

Regenerative medicine

Regenerative medicine and tissue engineering provide the possibility to repair or replace tissues and organs that are no longer functioning due to age or illness. The methods involve isolating and culturing suitable autologous cells, which are then used to construct three-dimensional cell structures. With the advent of nanomedicine, regenerative medicine has made tremendous progress, as these new technologies are able to produce materials with enhanced biological and mechanical properties. Nanoparticles, which can be adapted in size, shape or surface structure, as well as biological functionality, can thereby be used for regenerative medicine.

Tissue engineering of the vocal cord

The human voice is one of the most important instruments of interpersonal communication. The vocalization takes place in the larynx, where sound is produced by the vibration of the vocal folds (VFs). Vocal fold damage can lead to voice disorders, or loss of voice, which is accompanied by a significant impairment in the quality of life. There is still no satisfactory functional replacement in this area, as the VFs has a very complex structure.

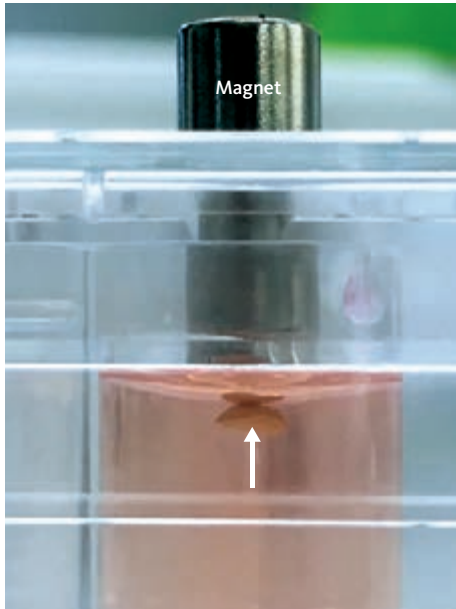
Our goal is to generate a functioning VF *in vitro* using nanotechnology, more specifically Magnetic Tissue Engineering (MTE). For this purpose, cells from human VFs of deceased donors (in cooperation with the

Institute for Forensic Medicine Ludwig-Maximilians-Universität Munich) are isolated and cultured. These cells are incubated with superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs), leading to an incorporation of these SPIONs into the cells. As a result, the cells themselves become magnetizable and can be controlled with a magnet. MTE allows the cells to be directed by an external magnetic field to form a three-dimensional structure.

Using this approach, a functional multi-layered cell construct can be generated. Our *in vitro*-created constructs should form the basis for the translation of this method into regenerative human medicine in order to reproduce an individually adjustable, personalized and functional vocal fold. This is intended to restore the verbal communication skills of patients with vocal fold defects and thus, significantly improve their quality of life.

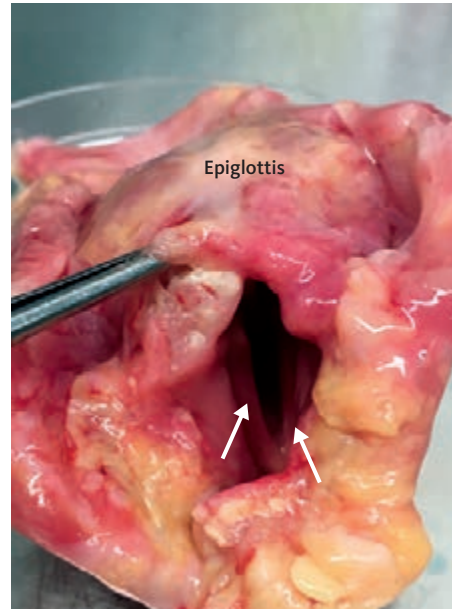
“Our goal is to generate a functioning vocal fold in vitro using nanotechnology, specifically Magnetic Tissue Engineering (MTE).”

„Unser Ziel ist es, mithilfe der Nanotechnologie – konkret mit Magnetischem Tissue Engineering (MTE) – In-vitro eine funktionelle Stimmlippe zu generieren.“



Der Pfeil deutet auf das durch MTE hergestellte Stimmlippen-Zellkonstrukt, welches vom Magneten gesteuert im Zellkulturmedium (rosa) Richtung Magnetfeld nach oben schwebt.

The arrow points to the MTE-produced vocal fold cell construct, which is attracted by the magnet in the cell culture medium (pink) in the direction of the magnetic field.



Humaner Kehlkopf von oben mit Blick auf die Stimmlippen. Die Stimmlippen werden exzidiert und die Zellen daraus isoliert.

Human larynx from above; view on the vocal folds. The vocal folds are then cut out and the cells are isolated from them.



Infektionserkrankungen

Bakterielle Infektionen sind ein aktuelles und sehr dringliches Thema für die medizinische Grundlagenforschung. Die Problematik ist von globaler Bedeutung und betrifft hoch entwickelte Industrieländer, Schwellenländer und Regionen mit einem sehr niedrigen Entwicklungsstand. Mit diesem Themenkomplex gehen so wichtige Ausprägungen wie Sepsis und epidemische Durchfallerkrankungen einher. Sepsis ist eine schwere systemische Entzündungsreaktion, die bei Patienten durch eine Vielzahl von grampositiven und gramnegativen Bakterien ausgelöst werden kann. Die klinische Manifestation zeigt oft lebensbedrohliche Symptome wie das Versagen der Gerinnungsfunktion in den kapillaren Endstrombahnen und Multiorganversagen. Komplexe Kaskaden lösen zudem schwere Entzündungsprozesse aus. Häufig kann dieser septische Schock nicht mehr therapeutisch kontrolliert werden und führt schließlich zum Tod des Patienten. Trotz potenter Antibiotikatherapien erkrankten 2013 in Deutschland rund 280.000 Patienten an einer Sepsis, schweren Sepsis oder einem septischen Schock; geschätzt rund 70.000 Patienten verstarben. Verschärft wird die Situation durch immer häufiger werdende Antibiotika-Multiresistenzen.

Nanopartikel mit spezieller Peptidbeschichtung können Pathogene binden

Die Bereiche Nanotechnologie und Proteinforschung können mit vielversprechenden Entwicklungen zur Therapie von Infektionserkrankungen und Sepsis beitragen. Dies wollen wir uns bei SEON zunutze machen,

um effektive Werkzeuge zu entwickeln, die gezielt Pathogene aus Blut extrahieren können. Damit kann die bestehende Pathogendiagnostik sensitiver und schneller erfolgen und später die Therapie von Infektionen entscheidend verbessert werden.

Die von uns entwickelten und hergestellten magnetischen Nanopartikel werden zu diesem Zweck mit nur 15 bis 20 Aminosäuren langen speziellen Peptiden funktionalisiert. Diese sind in der Lage, bestimmte Oligosaccharidstrukturen auf Bakterien oder deren Fragmenten, den Toxinen, zu binden. Die genutzten Peptide entstammen Speichelproteinen und können Bakterien binden und verklumpen. Das Einsatzspektrum ist erstaunlich breit und umfasst grampositive und gramnegative Bakterien, aber auch bestimmte virale Krankheitserreger. Die Forschung an diesen Proteinen brachte die Erkenntnis, dass nicht das gesamte Makromolekül für dieses Bindungsverhalten notwendig ist, sondern ein relativ kleines Oligopeptid. Damit eröffnet sich ein Weg, um Nanopartikel mit derartigen kurzen Peptiden effektiv herzustellen. Vieles an der genauen Wirkungsweise ist noch nicht geklärt. Doch es eröffnen sich aussichtsreiche Perspektiven, durch bestimmte Variationen der Peptidsequenzen ein maßgeschneidertes Bindungsverhalten zu generieren, um nur bestimmte Gruppen von Bakterien abzufangen. In ersten publizierten Pilotversuchen ist es uns gelungen, mittels peptidfunktionalisierter Nanopartikel ein Modelltoxin aus flüssigen Medien zu über 90 Prozent abzureichern.

Infectious diseases

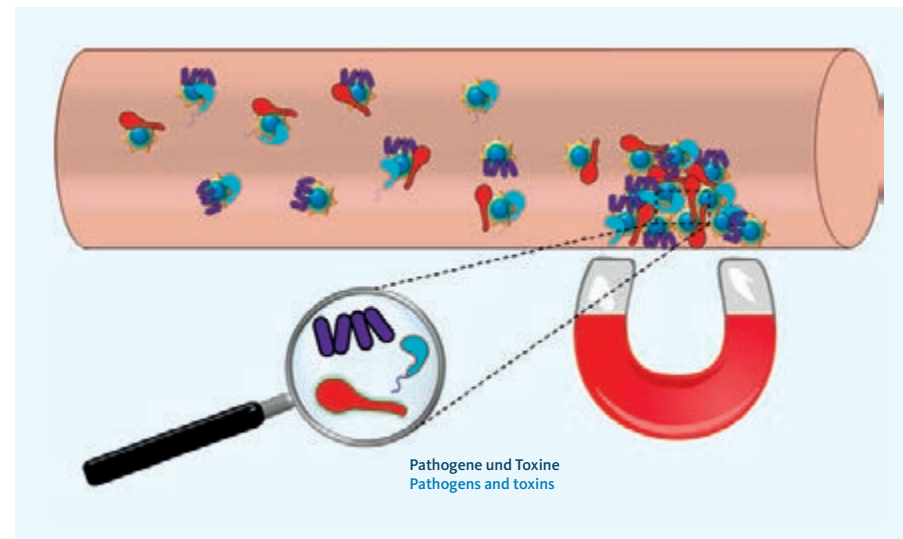
Bacterial infections are a major clinical problem and a very urgent topic of basic medical research. The problem is of global importance and spans highly developed industrial countries, emerging markets and regions with very low levels of development. Infections are increasingly often accompanied by such serious manifestations as sepsis or epidemic diarrhoea. Sepsis is a severe systemic inflammatory reaction that can be triggered in patients by a variety of Gram-positive and Gram-negative bacteria. Clinical manifestation often shows life-threatening symptoms such as failure of the coagulation function in the capillary final current pathways and multiorgan failure. Complex cascades also trigger severe inflammatory processes. Often, this septic shock can no longer be therapeutically controlled and eventually leads to the death of the patient. Despite potent antibiotic therapies, 280,000 patients with sepsis, severe sepsis or septic shock were reported in Germany in 2013 and approximately 70,000 died. This problem is aggravated by increasingly frequent antibiotic multidrug resistance.

Nanoparticles with special peptide coating can bind pathogens

The field of nanotechnology and protein research brings promising developments in the innovative treatment of sepsis. We aim to develop effective tools that can specifically extract pathogens from blood. This can make existing pathogen diagnostics more sensitive and faster, and later significantly improve the treatment of infections. For this purpose, the magnetic nano-

particles we have developed and produced are functionalized with only 15–20 amino acid-long special peptides that are able to bind certain oligosaccharide structures to bacteria or their fragments, the toxins. The peptides used originate from saliva proteins, which can bind and clump bacteria. The range of applications is surprisingly broad and includes Gram-positive and Gram-negative bacteria, as well as certain viral pathogens. Research on these proteins has led to the discovery that the entire macromolecule is not necessary for this binding behavior, but a relatively small oligo-

peptide. This opens the way for the effective production of nanoparticles containing these short peptides. Much of the exact mode of action has not yet been clarified, but there are promising prospects of generating tailor-made binding behavior through certain variations of the peptide sequences, in order to intercept only certain groups of bacteria. In the first published pilot experiments, we depleted more than 90% of a model toxin from liquid media using peptide-functionalized nanoparticles.



Magnetische Nanopartikel mit spezieller Peptidbeschichtung vermögen es gezielt pathophysiologisch relevante mikrobielle Produkte aus Flüssigkeiten zu extrahieren. Damit ergeben sich ganz neue Konzepte in der Diagnostik und Therapie von Patienten mit schwerwiegenden systemischen Infektionserkrankungen wie zum Beispiel Sepsis.

Magnetic nanoparticles with a special peptide coating are suitable for the targeted extraction of pathophysiologically relevant microbial products from liquids. This opens up completely new possibilities in the diagnosis and therapy of patients with serious systemic infectious diseases such as sepsis.

Molekulare Kommunikation mithilfe von magnetischen Nanopartikeln

Herkömmliche drahtlose Kommunikationssysteme verwenden elektromagnetische (EM) Wellen zur Informationsübertragung. Dieser Ansatz ist für viele konventionelle Anwendungen wie zum Beispiel den Mobilfunk und die Kabelübertragung mit Gerätegrößen im Bereich von cm und m, etwa Handys und Funkmasten, gut geeignet. Jüngste Fortschritte in der Biologie, Nanotechnologie und Medizin haben jedoch den Bedarf an Kommunikation zwischen Geräten mit Größen in der Größenordnung von zehn Nanometern bis zehn Mikrometern geschaffen – Geräte, die zum Beispiel in den Körper implantiert werden können. Da die Antennengröße bei der EM-basierten Kommunikation umgekehrt proportional zur Trägerfrequenz ist, würden solche kleinen Gerätegrößen zu extrem hohen Trägerfrequenzen, hohen Verlusten und hohem Energieverbrauch führen, selbst wenn fortschrittliche Materialien wie Graphen verwendet würden. Darüber hinaus erfordern viele Anwendungen im Nanobereich die Kommunikation zwischen in flüssige Medien eingebetteten Knoten, bei denen eine effiziente Kommunikation auf EM-Basis nicht möglich ist. Andererseits ist in der Natur die Kommunikation zwischen mikroskopischen Einheiten wie Bakterien, Zellen und Organellen sehr verbreitet. Die Informationsträger in der Natur sind oft Signalmoleküle. So tauschen etwa Bakterien Signalmoleküle (zum Beispiel Autoinduktoren oder Pheromone) aus, um eine dezentrale Entscheidungsfindung (das sogenannte Quorum Sensing) aus-

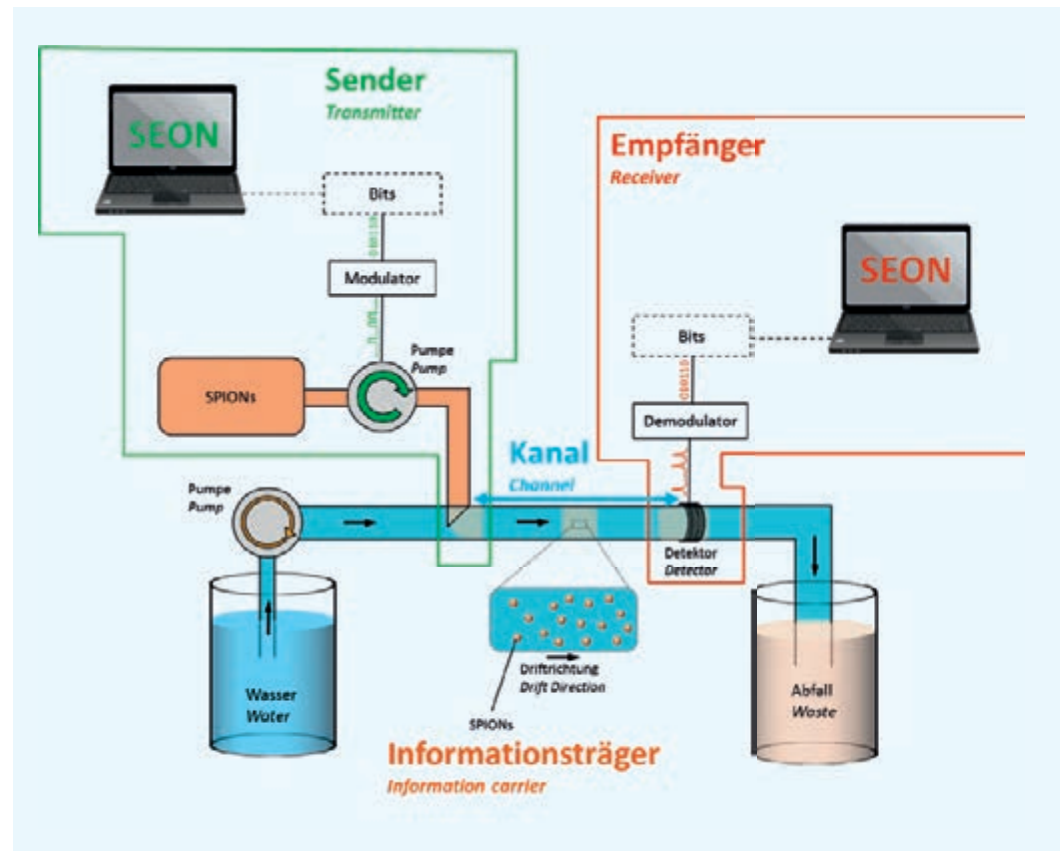
zuüben. Ein weiteres Beispiel ist die Verwendung von anderen kleinen Signalmolekülen (Neurotransmitter), um die synaptische Kluft zwischen dem Axonterminal eines Neurons und einer Muskelzelle zu überbrücken. Dies hat die Forscher in den vergangenen Jahren motiviert, die Verwendung der molekularen Kommunikation (MC) als Grundlage für synthetische Kommunikationssysteme auf Basis von Nano- und Mikrostrukturen zu erforschen. Unsere Untersuchungen führten letztendlich zur Entstehung eines neuen Forschungsbereichs in der Kommunikationstechnik.

Der Aufbau unseres Kommunikationssystems

In Zusammenarbeit mit den beiden Lehrstühlen Technische Elektronik und Digitale Übertragung der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg entwickelt SEON ein MC-Testbed auf Basis von magnetischen Nanopartikeln. Wie jedes Kommunikationssystem besteht ein grundlegendes MC-System aus einem Sender, einem Informationsträger, einem Kanal und einem Empfänger. Als Sender fungiert eine peristaltische Pumpe. Diese kann definierte Mengen von einem mit magnetischen Nanopartikeln (als Informationsträger) versetzten Medium in den Kanal injizieren. Der Kanal selbst ist jedoch ein Schlauch, durch den das Trägermedium, zum Beispiel Wasser, mit konstanter Geschwindigkeit gepumpt wird. Der Empfänger wird mithilfe eines Suszeptometers realisiert. Dieses Gerät misst die magnetische Suszeptibilität des ihn durchströmenden Mediums, welche proportional zu der Konzentration der sich darin befindlichen magnetischen Nanopartikel ist. Wenn eine „0“ gesendet werden soll, dann werden keine Partikel in den Kanal gepumpt.

Für jede „1“ wird eine definierte Menge an Partikeln in den Kanal gepumpt, die ein Signal im Empfänger erzeugen. Das gemessene Empfangssignal für eine gegebene Sendebitsequenz lässt sich eindeutig den ursprünglich gesendeten Bits zuordnen. Auf diese Weise lässt sich durch eine Pumpe ein Binärcode an Partikel über den Kanal transportieren, der im Empfänger wieder in einen digitalen Binärcode zurückübersetzt werden kann. Mit anderen Worten: Die Kommunikation zwischen Sender und Empfänger findet allein über die magnetischen Eigenschaften der SPIONs statt.

Anwendungsbeispiele für ein derartiges Kommunikationssystem sind chemische und verfahrenstechnische Anlagen, insbesondere mit explosiver Gasphase, Gaspipelines, Anlagen im Bergbau, Tunnelsysteme, Lüftungsschächte sowie die Kommunikation in Flugzeugturbinen während des Betriebs.



Schematische Darstellung der Molekularen Kommunikation mithilfe von magnetischen Nanopartikeln

Basic schematic of molecular communication via magnetic particles

Molecular Communication via magnetic nanoparticles

Traditional wireless communication systems embed their messages into electro-magnetic (EM) waves. This approach is well suited for typical macroscale applications such as mobile communications and sensor networks with device sizes in the order of centimeters to meters. However, recent advances in biology, nanotechnology, and medicine have created the need for communication between devices with sizes in the range of tens of nanometers to tens of micrometers. Since the antenna size in EM-based communication is inversely proportional to the carrier frequency, such small device sizes would translate to extremely high carrier frequencies, high losses, and high energy consumption, even if advanced materials such as graphene were used. Furthermore, many nanoscale applications require communication between nodes embedded in liquid media where efficient EM-based communication is not possible. On the other hand, in nature, communication between nano/microscale entities such as bacteria, cells, and organelles is very common. Here, the information carriers are often signaling molecules. For example, bacteria exchange signaling molecules (e.g., autoinducers or pheromones) for decentralized decision making (so-called quorum sensing) and small signaling molecules (neurotransmitters) are used to bridge the synaptic cleft between the axon terminal of a neuron and a muscle cell. This has motivated researchers in recent years to explore the use of molecular communication (MC) as the basis for synthetic nano/microscale communication systems, which ultimately has led to the emergence of a new research area in communications.

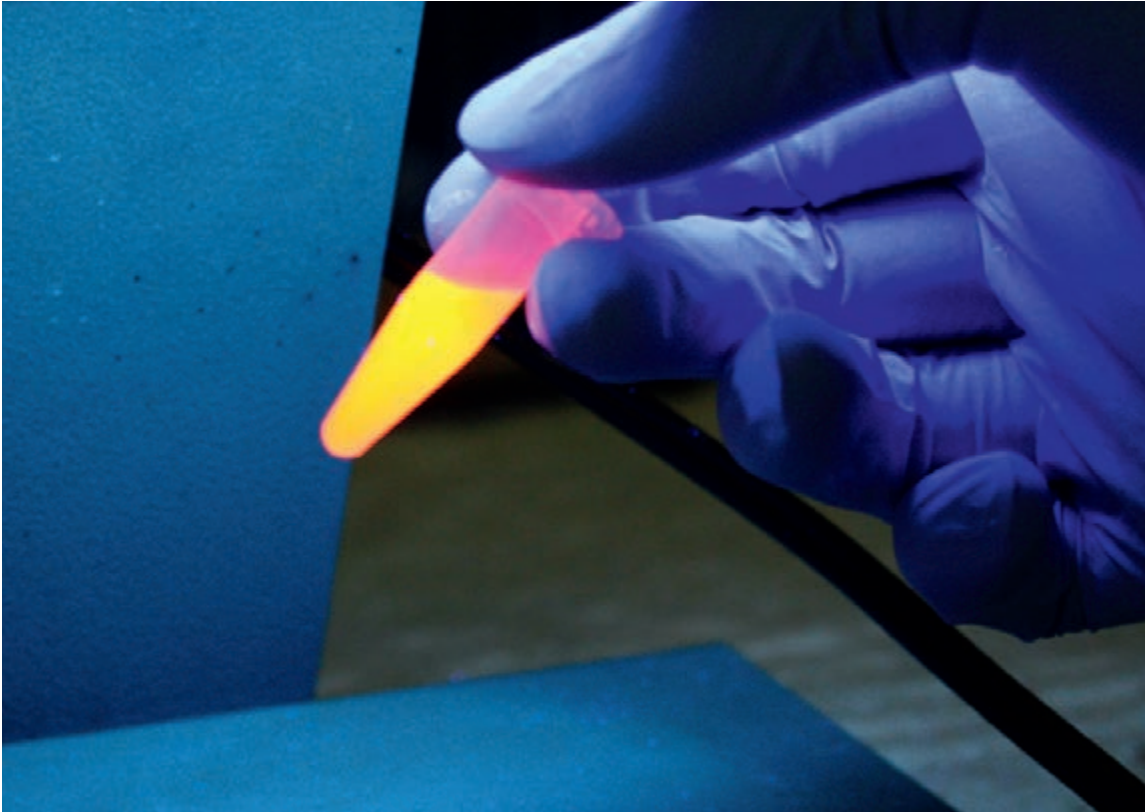
The setup of our communication system

In cooperation with the Departments of Technical Electronics and Digital Communication at the University of Erlangen-Nuremberg, SEON is developing an MC test-bed based on magnetic nanoparticles. Like any communications system, a basic MC system consists of a transmitter, an information carrier, a channel, and a receiver. The transmitter is a peristaltic pump that can inject well-defined quantities of medium mixed with magnetic nanoparticles (information carriers) into the channel. The channel itself is a tube through which the carrier medium, e.g. water is pumped at a constant rate. The receiver is realized by means of a susceptometer. This device measures the magnetic susceptibility of the medium flowing through it, which is proportional to the concentration of magnetic nanoparticles within the measuring zone. If a “0” signal is to be sent, then no particles are pumped into the channel. For each “1”, a defined amount of particles is pumped into the channel, generating a signal in the receiver. The measured received signal for a given transmitted bit sequence can be assigned to the originally transmitted bits. Thereby, a binary code of particles can be transported by a pump through the channel, which can be translated back into a digital binary code in the receiver. In other words, the communication between sender and receiver takes place solely through the magnetic properties of the SPIONs.

Potential application examples of such a communication system are chemical and process plants, in particular involving explosive gases, gas pipelines, mining, tunnel systems, ventilation shafts, and communication in aircraft turbines during operation.

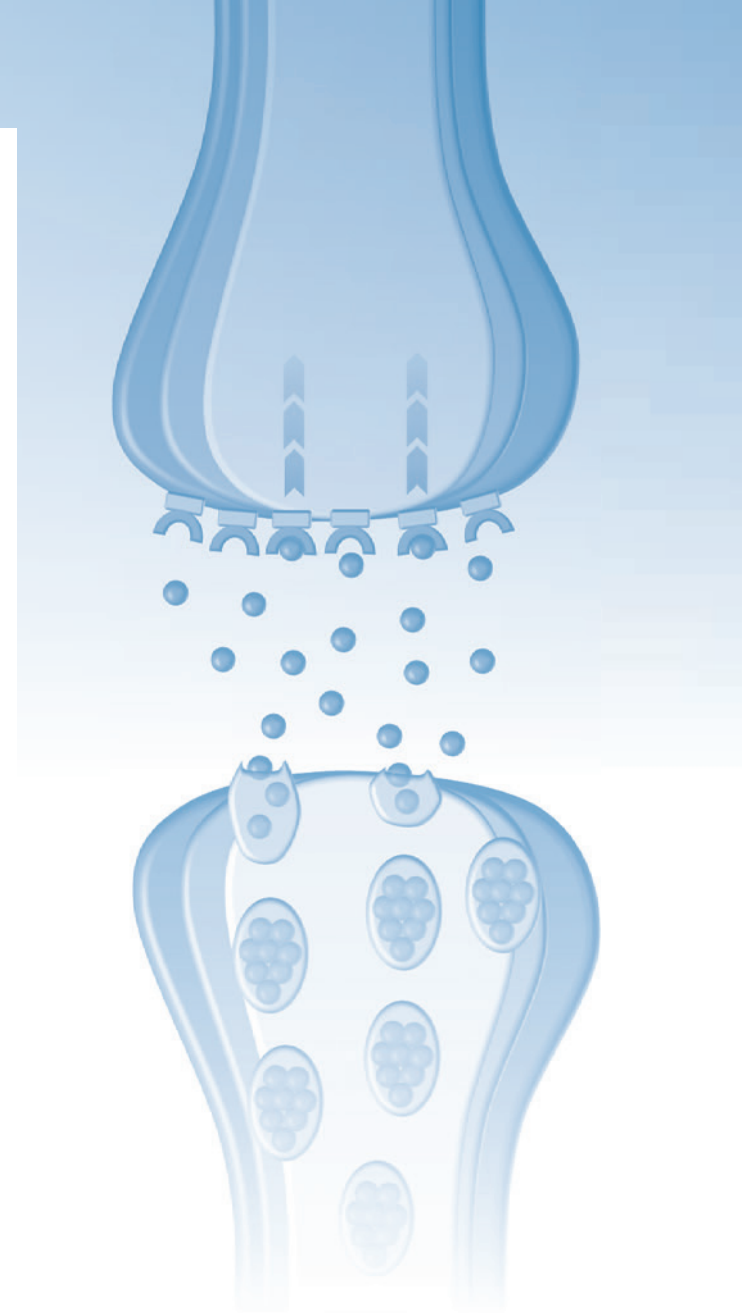


SPIONs werden über ein Y-Stück zum Detektor gepumpt, sodass ein binärer Code entsteht
A binary code is produced by pumping SPIONs to the detector channel through a Y-piece



Molekulare Kommunikation mit magnetischen Nanopartikeln kann durch die Verwendung von fluoreszierenden Stoffen komplexer gestaltet werden

The use fluorescent dyes can help to make communication systems via magnetic particles more complex





Drittmittelprojekte 2009 – 2019

Projekttitlel

Förderungszeitraum

Drittmittelgeber

Else Kröner-Fresenius-Stiftungsprofessur (W3) für Nanomedizin, 2009 – 2014, Else Kröner-Fresenius-Stiftung , Bad Homburg v.d. H.

Toxikologie von Nanopartikeln für die Krebstherapie – Systematische Untersuchung biomedizinisch anwendbarer Nanopartikel hinsichtlich ihrer biologischen Wirkung und Erstellung von Risikoprofilen, 2013 – 2014, Bayerisches Staatsministerium für Umwelt und Verbraucherschutz

Toxizität von Nanopartikeln für das Exzellenzcluster, 2013 – 2018, DFG Exzellenzcluster Engineering of Advanced Materials (EAM)

Feldgesteuerte Partikel-Matrix-Wechselwirkungen: Erzeugung, skalenübergreifende Modellierung und Anwendung magnetischer Hybridmaterialien, seit 2013, DFG SPP1681

Bioactive materials, cell and tissue printing: New therapeutic approaches for organ level tissue engineering and regenerative medicine, 2011 – 2014, Emerging Fields Initiative (EFI) der FAU Erlangen-Nürnberg

Nanomedizinische Ansätze zur Prävention und Behandlung der Atherosklerose, 2013 – 2016, DFG
Nanomedizin für zielgerichtete Bildgebung und Behandlung von Atherothrombose: Entwicklung und erste klinische Erprobung („NanoAthero“), 2013 – 2018, Large Scale Project im 7. EU-Rahmenforschungsprogramm

Magnetische Nanopartikel für die Krebstherapie: Quantifizierende Diagnostik und physikalische Grundlagen für das Magnetische Drug Targeting und die magnetische Wärmebehandlung, 2011 – 2014, DFG

Einflüsse zielgerichteter Chemotherapie (Magnetisches Drug Targeting) auf das Immunsystem, 2010 – 2011, IZKF (ELAN)

Bildgebung und externes Magnetfeld für die lokale Tumortherapie mit magnetischen Nanopartikeln, 2010 – 2014, BMBF Spitzencluster „Exzellenzzentrum für Medizintechnik“

Magnetisches Targeting mit Nanopartikeln für die Neutroneneinfangtherapie mit Bor (¹⁰B) und Gadolinium (¹⁵⁷Gd), 2012 – 2013, Universität Bayern e.V.

Anschaffung von Geräten, 2013 – 2014, Universitätsbund Erlangen-Nürnberg e.V.

Entwicklung eines Stimmlippen transplantats zur Rehabilitation der Stimme nach operativer Tumortherapie, 2014 – 2017, Deutsche Krebshilfe, Bonn

NanolmuTox: „Entwicklung von Guidelines zur (immun)toxikologischen Charakterisierung von medizinischen Nanopartikeln“, 2014 – 2016, BMBF

Herstellung von Magnetischen Nanopartikeln für die Biomedizin, seit 2015, Margarete Ammon-Stiftung, München

Sichere Nanopartikel für biomedizinische Anwendungen, 2013 – 2014, BMBF

Therapiebegleitende, quantitative Tumordiagnostik mit magnetischen Nanopartikeln, 2016 – 2018, DFG

Entwicklung von endothelialisierten Gewebegerüsten mit kleinem Durchmesser für die Herz- und Gefäßchirurgie durch Gewebezüchtung, 2015 – 2017, DFG

Analyse von Toxizitätsmechanismen umweltrelevanter Nanopartikel und Untersuchungen in komplexen standardisierten Testsystemen, 2015 – 2017, Bayerisches Staatsministerium für Umwelt und Verbraucherschutz StMUV

Molecular Communication Systems, 2017 – 2019, Emerging Fields Initiative (EFI) der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Integrative “Big Data Modeling” for the development of novel therapeutic approaches for breast cancer, 2017 – 2019, Emerging Fields Initiative (EFI) der FAU Erlangen-Nürnberg Immunogener Zelltod mit MTO-beladenen SPIONs, 2017 – 2018, Anschubfinanzierung im IZKF (ELAN)

Finanzierung von Geräteinfrastruktur, seit 2016, Manfred Roth-Stiftung, Fürth

Analyse der Blutkompatibilität von Nanopartikeln für die medizinische Anwendung in der Tumortherapie, 2016, Verein zur Förderung des Tumorzentrums der Universität Erlangen e. V.

Projektbezogene Unterstützung der Nanomedizin, seit 2009, Forschungstiftung Medizin am Universitätsklinikum Erlangen

Innovative Diagnostik und Therapie der Sepsis mit magnetischen Nanopartikeln, 2017, Universitätsbund Erlangen-Nürnberg e.V.

Cell colonization of electrospun biocomposite scaffolds for vascular graft tissue engineering, 2017, Staedtler Stiftung, Nürnberg

Entwicklung von endothelialisierten Gewebegerüsten mit kleinem Durchmesser für die Herz- und Gefäßchirurgie durch Gewebezüchtung, seit 2017, DFG

Nanomedizinische Ansätze zur Prävention und Behandlung von Atherosklerose, seit 2017, DFG

Projektbezogene Unterstützung, seit 2010,
Dr. Georg und Lu Zimmermann-Stiftung,
Thannhausen

Von den Grundlagen der Biofabrikation zu funktio-
nalen Gewebemodellen, seit 2018, DFG,
SFB- Transregio zusammen mit der Universität
Würzburg und Universität Bayreuth

IntDataClin – Intelligente Vernetzung von Daten
aus der präklinischen Forschung, seit 2018,
Bayerisches Staatsministerium für Wirtschaft,
Medien, Energie und Technologie

Makroskopische Molekulare Kommunikation –
MAMOKO, seit 2018, BMBF

Gefäßprothesen mit geringem Durchmesser und
bioaktiver Beschichtung – Analyse der Hämö-
kompatibilität und der endothelialen Zellantwort,
seit 2018, BMBF

Anschaffung eines 3-D-Live-Cell-Mikroskops,
2018, Ralf Meister, München

Funktionelles Tissue Engineering der menschi-
lichen Stimmlippe mit superparamagnetischen
Eisenoxidnanopartikeln – Magnetic Tissue
Engineering (MTE), seit 2019, Else Kröner-
Fresenius-Stiftung

Sichere Kontrastmittel für die Kernspintomo-
graphie (MRT), seit 2019, Medical Valley Award

Nanopartikelbasierte magnetische Isolierung
spezifischer Bakterien und Toxine für die Sepsis-
Therapie und Diagnose von bakteriellen
Infektionserkrankungen, seit 2019,
Doktor Robert Pfleger-Stiftung, Bamberg

Modell zur Nanopartikelanreicherung und
Wirkung der Hyperthermie im Magnetfeld-
applikator, seit 2019, Bundesministerium für
Wirtschaft und Energie (BMWi)

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft

BMBF Bundesministerium für Bildung und Forschung

FAU Erlangen-Nürnberg

Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg

Third-party funding 2009 – 2019

Project title

Funding duration

Third-party funder

Else Kröner-Fresenius-Stiftung Professorship for Nanomedicine, 2009 – 2014, Else Kröner-Fresenius-Stiftung, Bad Homburg v.d. H.

Toxicology of nanoparticles for cancer therapy – Systematic investigation of biomedically applicable nanoparticles with respect to their biological effect and creation of risk profiles, 2013 – 2014, Bavarian State Ministry for the Environment and Consumer Protection

Toxicity of Nanoparticles for the Exzellenzcluster Engineering of Advanced Materials (EAM), 2013 – 2018, DFG Exzellenzcluster Engineering of Advanced Materials (EAM)

Field-controlled particle-matrix interactions: Generation, scale modeling and application of magnetic hybrid materials, since 2013, DFG SPP1681

Bioactive materials, cell and tissue printing: New therapeutic approaches for organ-level tissue engineering and regenerative medicine, 2011 – 2014, Emerging Fields Initiative (EFI) of FAU Erlangen-Nürnberg

Nanomedical approaches to the prevention and treatment of atherosclerosis, 2013 – 2016, DFG

Nanomedicine for targeted imaging and treatment of atherosclerosis: development and initial clinical trial (“NanoAthero”), 2013 – 2018 Large Scale Project within the 7th EU Framework Research Program

Magnetic nanoparticles for cancer therapy: quantifying diagnostics and physical fundamentals for Magnetic Drug Targeting and magnetic hyperthermia, 2011 – 2014, DFG

Influences of Targeted Chemotherapy (Magnetic Drug Targeting) on the Immune System, 2010 – 2011, Interdisciplinary Center for clinical Research (ELAN), Medical Faculty of FAU

Imaging and external magnetic field for local tumor therapy with magnetic nanoparticles, 2010 – 2014, BMBF Leading-Edge Cluster “Center of Excellence for Medical Technology”

Magnetic targeting with nanoparticles for neutron capture therapy with boron (¹⁰B) and gadolinium (¹⁵⁷Gd), 2012 – 2013, Universität Bayern e.V.

Purchase of equipment, 2013 – 2014 Universitätsbund Erlangen-Nürnberg e.V.

Development of a vocal cord transplant for the rehabilitation of the voice after surgical tumor therapy, 2014 – 2017, Deutsche Krebshilfe, Bonn

NanolmuTox: “Development of guidelines for the (immun) toxicological characterization of medical nanoparticles”, 2014 – 2016, BMBF

Production of Magnetic Nanoparticles for Biomedicine, from 2015, Margarete Ammon-Stiftung, Munich

Safe nanoparticles for bio-medical applications, 2013 – 2014, BMBF

Therapy-accompanying, quantitative tumor diagnostics with magnetic nanoparticles, 2016 – 2018, DFG

Development of small diameter endothelialized tissue scaffolds for cardiac and vascular surgery using tissue engineering, since 2015, DFG

Analysis of toxicity mechanisms of environmentally relevant nanoparticles and investigations in complex standardized test systems, 2015 – 2017

State Ministry for the Environment and Consumer Protection

Molecular Communication Systems, 2017 – 2019, Emerging Fields Initiative (EFI) of FAU Erlangen-Nürnberg

Integrative “Big Data Modeling” for the development of novel therapeutic approaches for breast cancer, 2017 – 2019, Emerging Fields Initiative (EFI) of FAU Erlangen-Nürnberg

Immunogenic cell death using MTO-loaded SPION's, 2017 – 2018, Interdisciplinary Center for Clinical Research (ELAN), Medical Faculty

Funding of equipment infrastructure, since 2016 Manfred Roth-Stiftung, Fürth

Analysis of blood compatibility of nanoparticles for medical application in tumor therapy, 2016, Verein zur Förderung des Tumorzentrums der Universität Erlangen e. V.

Project-related support for nanomedicine, since 2009, Forschungsstiftung Medizin am Universitätsklinikum Erlangen

Innovative diagnostics and therapy of sepsis with magnetic nanoparticles, 2017, Universitätsbund Erlangen-Nürnberg e.V.

Cell colonization of electrospun biocomposite scaffolds for vascular graft tissue engineering, 2017, Staedtler Stiftung, Nuremberg

Nanomedical approaches to the prevention and treatment of atherosclerosis, since 2017, DFG

Project related funding, since 2010, Dr. Georg und Lu Zimmermann-Stiftung, Thannhausen

From the basics of biofabrication to functional tissue models, since 2018, SFB – Transregio together with the Universität Würzburg and Universität Bayreuth

IntDataClin – Intelligent networking of data from preclinical research, since 2018, Bavarian State Ministry of Economic Affairs Media Energy and Technology

Macroscopic Molecular Communication, since 2018, BMBF

Small Diameter Vascular Grafts with Bioactive Coating - Analysis of Hemocompatibility and Endothelial Cell Responses, since 2018, BMBF

Purchase of a 3-D live cell microscope, 2018, Ralf Meister, Munich

Functional tissue engineering of the human vocal cord with superparamagnetic iron oxide nanoparticles – Magnetic Tissue Engineering (MTE), since 2019, Else Kröner-Fresenius-Stiftung, Bad Homburg v.d.H.

Safe Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging (MRI), since 2019, Medical Valley Award

Nanoparticle-based magnetic isolation of specific bacteria and toxins for sepsis therapy and diagnosis of bacterial infectious diseases, since 2019, Doctor Robert Pfleger-Stiftung, Bamberg

Model for nanoparticle enrichment and effect of hyperthermia in magnetic field applicator, since 2019, Federal Ministry for Economics and Energy

DFG German Research Foundation

BMBF Federal Ministry for Education and Research

FAU Erlangen-Nürnberg

Friedrich -Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg



Vielfältiger und punktgenauer Einsatz für die Nanoforschung

Die Sektion für Experimentelle Onkologie und Nanomedizin (SEON) hat innerhalb von zehn Jahren viele Anstrengungen unternommen, die wissenschaftliche Nanoforschung voranzubringen und gleichzeitig der Nanomedizin zu mehr Präsenz in der Öffentlichkeit zu verhelfen. Dies zeigt die Auswahl unterschiedlichster Veranstaltungen, die bei SEON in Erlangen stattgefunden haben – vom Internationalen Symposium bis zur Beteiligung an Publikumsmagneten wie der „Langen Nacht der Wissenschaften“.

Diverse and precise nanoscience research

Within the last 10 years, the Section of Experimental Oncology and Nanomedicine (SEON) has made many efforts to advance nanoscience while giving nanomedicine more publicity. This shows a selection of various events that took place at SEON in Erlangen – from the International Symposium to the participation in crowd pleasers such as the “Long Night of Sciences”.

2017

Internationales Symposium

International Symposium



Weithin sichtbar: Nanowissenschaftler treffen sich in Erlangen
Visible from afar: nanoscientists meet in Erlangen

Kardiovaskuläre Erkrankungen und Nanomedizin: Perspektiven und Herausforderungen

Um das Forschungsgebiet Kardiovaskuläre Nanomedizin in der Öffentlichkeit bekannter zu machen, veranstaltete SEON im Oktober ein internationales Symposium, das unter der Schirmherrschaft der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) stattfand. Über die Chancen, mithilfe von Nanopartikeln Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu reduzieren, sprachen führende Wissenschaftler aus Kardiologie und kardiovaskulärer Nanomedizin, die aus Deutschland, Österreich, Frankreich und den Niederlanden anreisten. Die Schwerpunkte lagen nicht nur auf aktuellen diagnostischen und therapeutischen Ansätzen für die Anwendung in diesem Bereich. Die Wissenschaftler erläuterten auch

neuartige Nanopartikelsysteme für die verbesserte Diagnose und Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen. Des Weiteren wurden Fragen zum Potenzial neuer nanomedizinischer Konzepte beantwortet.

Cardiovascular diseases and nanomedicine: Perspectives and challenges

In order to publicly promote cardiovascular nanomedicine, SEON organized an international symposium in October under the auspices of the German Cardiac Society (DGK). Leading scientists from cardiology and cardiovascular nanomedicine, who came from Germany, Austria, France and the Netherlands, spoke about opportunities for reducing cardiovascular disease using nanoparticles. The focus was not only on current diagnostic and therapeutic approaches as scientists also presented novel nanoparticle systems for the improved diagnosis and treatment of cardiovascular disease. Furthermore, questions about the potential of new nanomedical concepts were answered.

2016

Wissenschaftliche Vortragsreihe

Scientific lecture series

Nanotoxikologie: Sicherheitsforschung für die Biomedizin und Auswirkungen auf die Umwelt

Mit 200 Besuchern sehr gut besucht war die von SEON organisierte und vom Bundesministerium für Bildung und Forschung unterstützte wissenschaftliche Vortragsreihe im Februar. Nationale und internationale interdisziplinär arbeitende Wissenschaftler referierten über medizinische und umweltrelevante Aspekte der Anwendung von Nanopartikeln und präsentierten den aktuellen Forschungsstand zum Thema Nanotoxikologie. Nicht nur die Fachexperten tauschten sich aus: Viele

interessierte Bürgerinnen und Bürger nutzten die Gelegenheit, mit den Wissenschaftlern zu diskutieren, und nahmen interessiert an Führungen durch die SEON-Labors teil. Gekommen waren auch zahlreiche Ehrengäste und langjährige SEON-Kooperationspartner.

Nanotoxicology: Safety research for biomedicine and environmental impact

The scientific lecture series organized by SEON and supported by the Federal Ministry of Education and Research was very well attended in February with approximately 200 participants. National and international interdisciplinary scientists reported on medical and environmental aspects concerning the application of nanoparticles and presented the current state of research in the field of nanotoxicology. In addition to scientific experts exchanging views, many interested citizens took the opportunity to speak with scientists and participated in guided tours of the SEON laboratories. There were also numerous guests of honor and longtime SEON cooperation partners in attendance.



Zuhören und diskutieren: Blick in den gut besuchten Rudolf-Wöhrl-Hörsaal
Listen and discuss: a snapshot from the well-attended Rudolf Wöhrl lecture hall

2015

Benefizveranstaltung

Charity event

2. Lauf gegen Krebs

„Auf die Plätze! Fertig! Los!“ hieß das Startsignal beim 2. Lauf gegen Krebs, an dem ein 14-köpfiges SEON-Team im Oktober teilnahm – gut gelaunt und bestens ausgerüstet im Sportdress. Der Benefizlauf zugunsten der Erlanger Krebsforschung führte mehrere Runden durch den Schlossgarten, mit jeder absolvierten Runde wurden Spendengelder für die Krebsforschung und -prävention gesammelt. Mehrere Hundert Teilnehmer erkundeten auf diese Weise die grüne Lunge Erlangens und setzten zugleich ein Zeichen. Wer Sport treibt, sich bewegt und sich gesund ernährt, kann nicht nur das Risiko für eine Krebserkrankung senken. Diese Faktoren haben auch einen entscheidenden Einfluss auf die Therapie und die Prognose nach einer Krebstherapie. Auch 2016 und 2018, beim 3. und 5. Lauf gegen Krebs, war wieder ein SEON-Team am Start.

Second Run against Cancer

“On your marks, get set, go!” The signal for the second race against cancer, in which 14 members of SEON participated in October, was the starting signal – in a good mood and well-equipped in their sport dress. The charity run to benefit the Erlangen Cancer Research led several rounds through the castle garden and with each completed round donations were collected for cancer research and prevention. Several hundred participants explored the “Green Lung of Erlangen” in this way and at the same time made their mark. Anyone who does sports, moves and maintains good health not only reduce the risk of cancer, these factors also have a decisive influence on the therapy and prognosis after cancer therapy. At the third and fifth Run against Cancer in 2016 and 2018, a SEON team also participated.



Gut gelaunt und hoch motiviert: Das SEON-Team kurz vor dem „Lauf gegen Krebs“

In a good mood and highly motivated: the SEON team shortly before the Run against Cancer

2015 · 2013

Wissen für alle

Knowledge for all

Lange Nacht der Wissenschaften

„Wir sind dabei!“ lautete das Motto der SEON-Forscher, die sich 2015 und bereits 2013 an der „Lange Nacht der Wissenschaften“ beteiligten. Jeweils ab 18 Uhr bis in die späte Nacht stand die Tür ins Labor offen und ermöglichte den Blick in die Welt der Nanoforschung bei SEON. Zahlreiche Wissbegierige sowie Nachwuchsforscher und -forscherinnen wandelten auf den Spuren der Wissenschaft, begleitet von den SEON-Mitarbeitern, die mit spannenden Vorträgen zu den Themen „Nanomedizin“ oder „Tumorthherapie mit magnetischen Nanopartikeln“ sowie Ausstellungen die Besucher begeisterten.



Long Night of Science

“We’re on it” was the motto of the SEON researchers who participated in the “Long Night of Science” in 2013 and 2015. From 6 pm until late, the door to the laboratory was open and provided a glimpse into the world of nano research at SEON. Many inquisitive, junior scientists have followed in the footsteps of science, accompanied by the SEON staff, who were enthralled by exciting lectures on the topics of nanomedicine or tumor therapy with magnetic nanoparticles as well as exhibitions.

2015

Internationales Meeting

International Meeting

NanoAthero: Nanopartikelsysteme für Bildgebung und Therapie der Atherosklerose

SEON veranstaltete im Mai im Rahmen des europäischen Projektes „NanoAthero“ ein internationales Meeting. Die Initiative verfolgt das Ziel, Nanopartikelsysteme für die gezielte Bildgebung und Behandlung von fortgeschrittenen atherosklerotischen Ablagerungen in Gefäßen beim Menschen nutzbar zu machen – von der Entwicklung bis zur ersten klinischen Machbarkeit. Seit 2013 beteiligen sich die SEON-Wissenschaftler an dem Projekt aktiv und erfolgreich. Die Initiative wird von einem Forschungsverbund getragen, zu dem 16 Kooperationspartner aus Wissenschaft und Industrie gehören, die in zehn europäischen Ländern beheimatet sind. Anlässlich des Meetings bei SEON diskutierten die Teilnehmer zukünftige wissenschaftliche Handlungsfelder und Herausforderungen, analysierten den Projektfortschritt und setzten wichtige Meilensteine.

NanoAthero: nanoparticle systems for imaging and therapy of atherosclerosis

SEON organized an international meeting in May as part of the European project NanoAthero. The initiative aims to harness nanoparticle systems for the targeted imaging and treatment of advanced atherosclerotic deposition in human vessels, from development to initial clinical feasibility. Since 2013, the SEON scientists have been actively and successfully involved in this project. The initiative is supported by a research network that includes 16 science and industry partners from 10 European countries. At the SEON meeting, the participants discussed future scientific fields of action and challenges, analyzed project progress and set important milestones.





Strahlendes Lächeln nach dem Vortrag des Nobelpreisträgers: (v. l. n. r.) Prof. Dr. Christoph Alexiou, Prof. Dr. Joachim Hornegger (Vizepräsident der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg · FAU), Prof. Dr. Gerd Binnig, Prof. Dr. Dr. h. c. Jürgen Schüttler (Dekan der Medizinischen Fakultät der FAU) und Prof. Dr. Dr. h. c. Heinrich Iro (Ärztlicher Direktor des Universitätsklinikums Erlangen und Direktor der HNO-Klinik des Universitätsklinikums)

Bright smile after the lecture of the Nobel Prize winner: (from left to right) Prof. Dr. Christoph Alexiou, Prof. Dr. Joachim Hornegger (Vice President of the Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg · FAU), Prof. Dr. Gerd Binnig, Prof. Dr. Dr. h. c. Jürgen Schüttler (Dean of the Faculty of Medicine of the FAU) and Prof. Dr. Dr. h. c. Heinrich Iro (Medical Director of the Universitätsklinikum Erlangen and Director of the Department of Otorhinolaryngology)

2015

Hoher Besuch

Extraordinary visit

Nobelpreisträger Prof. Dr. Gerd Binnig zu Gast bei SEON

Mit Prof. Dr. Gerd Binnig begrüßte SEON-Leiter Prof. Dr. Christoph Alexiou im März den Wegbereiter der Nanotechnologie/Nanomedizin. Den Nobelpreis für Physik erhielt Binnig 1986 für die Entwicklung des Rastertunnelmikroskops, mit dem atomare Strukturen im Nanometerbereich dargestellt werden können. Kurze Zeit später entwickelte er das Rasterkraftmikroskop. Bei einem gemeinsamen Rundgang durch die SEON-Labors unterstrich Nobelpreisträger Gerd Binnig die große Bedeutung von Nanomedizin und Nanotechnologie. Anschließend hielt Binnig im Hörsaal der HNO-Klinik einen Vortrag zum Thema „Tissue Phenomics – ein neuer Big-Data-Ansatz in der Medizin“.

Nobel laureate Prof. Dr. Gerd Binnig visits SEON

SEON director Prof. Dr. Christoph Alexiou welcomed Prof. Dr. Gerd Binnig in March, the pioneer of nanotechnology/nanomedicine. Prof. Binnig received the Nobel Prize for Physics in 1986 for the development of the scanning tunneling microscope visualizing atomic structures in the nanometer range. A short time later he developed the atomic force microscope. In a joint tour of the SEON laboratories, Nobel laureate Gerd Binnig underlined the great importance of nanomedicine and nanotechnology. Afterwards, Prof. Binnig gave a lecture entitled “Tissue Phenomics – A New Big Data Approach in Medicine” in the lecture hall of the Department of Otorhinolaryngology.

2014

Informationstag Information Day

Nano World Cancer Day

Über die neuesten Entwicklungen von Nanotechnologie und Nanomedizin in Wissenschaft und Industrie informierte der Nano-Welt-Krebs-Tag im Februar, der in 13 europäischen Städten gleichzeitig und unter der Schirmherrschaft der „European Technology Platform (ETP) on Nanomedicine“ stattfand. Bei SEON als Ausrichter der Veranstaltung vor Ort stellte Prof. Dr. Christoph Alexiou mit dem SEON-Konzept die innovative Tumorthherapie vor. Über die Anwendung von magnetischen Eisenoxidnanopartikeln und deren Chancen referierten zudem weitere renommierte Wissenschaftler. Ziel des Erlanger Beitrags zum Nano World Cancer Day war es, die Vielzahl von Möglichkeiten zu diskutieren, mithilfe von neuen bildgebenden Verfahren sowohl die Tumordiagnose zu verbessern als auch eine effizientere, gezieltere und nebenwirkungsarme Therapie zu erreichen.

Nano World Cancer Day

The Nano World Cancer Day informed visitors about the latest developments in nanotechnology and nanomedicine in science and industry in February, which took place simultaneously in 13 European cities under the auspices of the “European Technology Platform (ETP) on Nanomedicine”. At SEON, as organizer of the event on site, Prof. Dr. Christoph Alexiou introduced the innovative tumor therapy, called “The SEON-Concept”. Other well-known scientists also spoke about the use of magnetic iron oxide nanoparticles and their possibilities. The goal of the Erlangen contribution to the Nano World Cancer Day was to discuss a multitude of possibilities, to improve tumor diagnosis and to achieve more efficient, more targeted therapy with fewer side effects using new imaging techniques.

Nano World Cancer Day 2014

Datum: 31. Januar 2014
Beginn: 09:00 Uhr
Ende: ca. 11:30 Uhr

Ort: Universitätsklinikum Erlangen
 Rudolf-Wöhrl-Hörsaal
 Krankenhausstraße 12
 (Eingang Östliche Stadtmauerstr. 11/
 Ecke Glückstraße)
 91054 Erlangen

Veranstalter: **Prof. Dr. med. Christoph Alexiou**
 Oberarzt der HNO-Klinik
 Else Kröner-Fresenius-Stiftungsprofessor
 Leiter der Sektion für Experimentelle
 Onkologie und Nanomedizin (SEON)

Universitätsklinikum
 Erlangen

Pressestimmen aus 10 Jahren SEON

Press from the last 10 years

Ein Magnet soll Wirkstoffe an den Tumor lotsen

Erlanger HNO-Klinik erprobt völlig neue Methode der Krebsbekämpfung mit Nanoteilchen aus Eisenoxid

Am 12. März 2012 wurde in der Erlanger HNO-Klinik ein völlig neuer Ansatz zur Bekämpfung von Kehlkrebstumoren erprobt. Die Erlanger HNO-Klinik erprobt völlig neue Methode der Krebsbekämpfung mit Nanoteilchen aus Eisenoxid.



Wie lange lebt ein Malignom gegen Krebs angedeutet, so die Frage, ob diese die Patienten durch den Tumor getrieben sind, ist ebenfalls ein wichtiger Aspekt. Diese Frage stellt Christoph Alexiou, wie er sich in der Erlanger HNO-Klinik beschäftigt.

Die Chemotherapie, so wie es auch bei anderen Tumoren der Fall ist, greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe. Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe.

Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe. Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe.

Prof. Christoph Alexiou demonstriert die neue Methode. Er zeigt ein starkes Magnetfeld, das die Nanoteilchen in den Tumor lotsen soll.

Nürnberger Nachrichten, Extra-Campus, 13. Oktober 2009

Nanomagnete im Kampf gegen Krebs

VON JANINA FISCHER
Immer häufiger setzen Forscher witzige magnetische Eisenoxidteilchen erfolgreich gegen Krebs ein

Alexiou plant die Revolution in der Glückstraße

Erlanger Medizinprofessor will mit der Nanomedizin die Volkskiller Atherosklerose und Krebs bekämpfen

VON KALF J. KÖNIGSBERGER

Herzinfarkt und Krebs sind hochprofessionelle Killer. Professor Christoph Alexiou und sein Team arbeiten an der Entwicklung von Nanomedizin, um diese Krankheiten zu bekämpfen.



Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe. Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe.

Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe. Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe.

Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe. Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe.

Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe. Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe.

Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe. Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe.

Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe. Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe.

Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe. Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe.

Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe. Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe.

Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe. Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe.

Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe. Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe.

Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe. Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe.

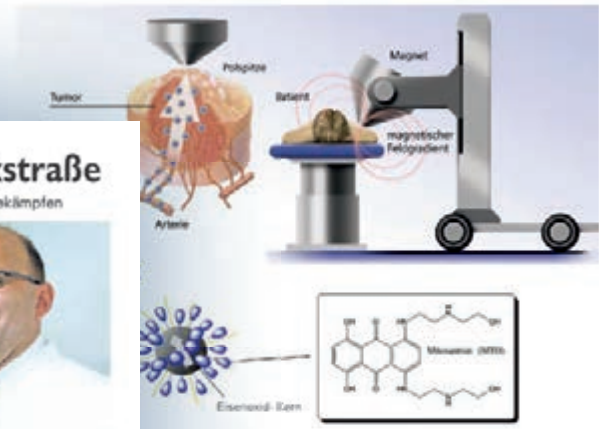
Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe. Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe.

Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe. Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe.

Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe. Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe.

Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe. Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe.

Nanomagnete im Kampf gegen Krebs



Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe. Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe.

Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe. Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe.

Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe. Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe.

Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe. Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe.

Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe. Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe.

Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe. Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe.

Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe. Die Chemotherapie greift nicht nur den Tumor an, sondern auch das gesunde Gewebe.

Spektrum – Die Woche, 13. Januar 2012

Erlanger Nachrichten, 28. Juni 2014

Mit klitzekleinen Nanopartikeln gegen Tumorzellen

Die Manfred-Roth-Stiftung unterstützt SEON-Tumorforschung der HNO-Klinik mit eine Spende von 50000 Euro

Erlanger Nachrichten,
18. März 2015

ERLANGEN – Die Manfred-Roth-Stiftung, deren Namensgeber der Erlanger Unternehmer und Gründer der „Norma“ ist, hat der Sektion für Experimentelle Onkologie und Nanomedizin (SEON) an der Hals-Nasen-Ohren-Klinik – Kopf- und Halschirurgie Uniklinikum eine Spende von 50.000 Euro übergeben.

Nürnberger Nachrichten,
30. Januar 2014

„Ein sehr großes Potenzial in der Nanomedizin“

Nobelpreisträger Professor Gerd Binnig zu Gast bei Erlanger HNO-Arzt und Wissenschaftler Christoph Alexiou

Hoher Besuch bei Christoph Alexiou, Erlanger HNO-Arzt und Wissenschaftler: Gerd Binnig besichtigte die Sektion für Experimentelle Onkologie und Nanomedizin.

ERLANGEN – Man müsse noch mehr Bewusstsein schaffen für die Nanotechnologie und die Nanomedizin.



Arterie – von derzeit noch Versuchtieren – und zieht durch ein starkes Magnetfeld die Nanopartikel und das Heilmittel an die Stelle, an der das Medikament wirken soll: Ein Chemotherapeutikum bekämpft Krebszellen, eine entzündungshemmendes Mittel vermindert Ablagerungen an Gefäßwänden. Der Vorteil liegt auf der Hand: Eine viel geringere Dosis erzielt eine viel höhere Wirkung als eine Pille, die man schlucken muss. Man müsse „Gas geben“, sagt Gerd Binnig, dann könnte man die Entwicklungen in der Nanomedizin beschleunigen. Und das heißt natürlich: Krebspatienten oder Patienten mit cardio-vaskulären Problemen effektiver zu helfen, weil Therapien zielgerichteter und individueller.

Neue Methode gegen Krebs



nd
sch
in-
tho-
n
nd
ri-
les
gt
ta-
ru-
em
m)
ps
les
in-

Gut gelangt ins HNO-Hirn, sagt Joachim Hornegger, Nervenarzt und Dekan der Uniklinik Erlangen. Er ist von links.

ablaufenden Prozess besser werden, gewinnen an medizinischer Diagnostik und mehr an Bedeutung. Neue Möglichkeiten stehen bei der Analyse von Geweben und bei gezieltem

Wissenschaftler des Uniklinikums Erlangen um den HNO-Oberarzt und Deutschlands ersten Professor für Nanomedizin, Christoph Alexiou, sind im Kampf gegen Krebs einer vielversprechenden Behandlungsmethode auf der Spur. Sie setzen kleinste Partikel ein, die über die Blutbahn direkt in die Tumoren gelangen und sie zerstören. Allerdings müssen die speziell angereicherten Nanopartikel mit einem großen Magneten in einer sogenannten Angiographie-Anlage (im Bild) präzise an die richtige Stelle gelotet werden. (Seite 3) Foto: Harald Sippel

Mit klitzekleinen Nanopartikeln gegen Tumorzellen

Die Manfred-Roth-Stiftung unterstützt SEON-Tumorforschung der HNO-Klinik mit eine Spende von 50000 Euro

ERLANGEN – Die Manfred-Roth-Stiftung, deren Namensgeber der Erlanger Unternehmer und Gründer der „Norma“ ist, hat der Sektion für Experimentelle Onkologie und Nanomedizin (SEON) an der Hals-Nasen-Ohren-Klinik – Kopf- und Halschirurgie des Uniklinikums eine Spende über 50.000 Euro übergeben.

Prof. Christoph Alexiou, Leiter von SEON, freut sich, dass das Geld ein Forschungsprojekt unterstützen wird, das sich mit der Entwicklung und Testung magnetischer Nanopartikel beschäftigt, um die Tumorbehandlung zu verbessern. Regelmäßig profitiert die Forschung des Uniklinikums von den Spenden der Manfred-Roth-Stiftung. So auch das SEON-Projekt von Prof. Alexiou: „Unser Ziel ist es, Nanopartikel zu entwickeln, die im Zusammenstoß mit Magnetfeldern den Wirkstofftransport von Arzneimitteln in erkrankte Körperregionen erheblich verbessern und Nebenwirkungen vermindern. Vorrangig konzentrieren wir unsere Arbeit auf die Therapieverbesserung für Tumorkarzinome.“

Der Stiftungsvorsitzende Wilhelm Polster und Klaus Teichmann, der Stiftungsrat der Manfred-Roth-Stiftung, übergaben den Spendengeld in einem gläsernen Behälter an Prof. Alexiou. „Ein Teil des Spendengeldes“, erklärt er, „wird in ein Gerät investiert, mit dem Nanopartikel aufgrund ihrer magnetischen Eigenschaften erwarmt werden können, um die Wirkung der Chemotherapie zu unterstützen oder auf diesem Wege Wirkstoffe freizusetzen. Dadurch sollen die sehr guten Ergebnisse, die bisher mit dem magnetischen Drug Targeting erzielt wurden, noch weiter verbessert werden.“



Prof. Heinrich Iro, die frühere CSU-MdL, Christa Matschl, Klaus J. Teichmann (Mitglied des Stiftungsrates), Wilhelm Polster (Vorsitz der Manfred-Roth-Stiftung), Prof. Werner Daniel und HNO-Chirurg Prof. Christoph Alexiou (v.l.) im Gespräch über die Entwicklung und Testung magnetischer Nanopartikel, die im Zusammenstoß mit Magnetfeldern den Wirkstofftransport von Arzneimitteln in erkrankte Körperregionen erheblich verbessern und Nebenwirkungen vermindern. Foto: Axeloidis

Ziel unserer Forschungsarbeit ist es, eine neue, verbesserte und schonendere Behandlungsmethode für Tumoren in den klinischen Alltag zu bringen.“ Prof. Alexiou und Prof. Iro bedanken sich nicht nur bei der privaten Stiftung, sondern auch bei Prof. Werner G. Daniel, Vorsitzender der Forschungsförderung Medizin am Uniklinikum, das sich für die Finanzierung von

Spendengeldern und damit für die medizinische Forschung in allen Fachbereichen einsetzt. Für das Nanopartikel-Projekt kooperiert SEON mit Prof. Frank Dörje, Leiter der Abteilung des Uniklinikums. In deren Räumen hat das Forscherteam eine Syntheseeinheit aufgebaut, um die magnetischen Nanopartikel nach unterschiedlichen Strukturen

herstellen zu können. „Diese schreiben auch bestimmte Messmethoden vor“, sagt Prof. Alexiou. „Daher wird der zweite Spendenteil in die Anschaffung eines Messgeräts fließen. Mit Hilfe des Geldes können wir diesem Projektteil schneller bearbeiten, so dass auch die geplante Zulassung der Nanopartikel für Patienten beschleunigt werden kann.“

Erlanger Nachrichten,
13. August 2016

Pressestimmen aus 10 Jahren SEON

Press Review from the last 10 years

Winzige Helfer

Von Christina Meixner

Ein Nano-Zentrum hat im September 2016 seinen Fußsitz an den Campus der Universität Erlangen-Nürnberg gefunden. Das Zentrum für Experimentelle Onkologie und Nanomedizin (SEON) ist ein Zusammenschluss von vier Instituten der Universität Erlangen-Nürnberg.

Der Traum vom „Nano-Zentrum-Nordbayern“ am Uniklinikum Erlangen

Winzige Helfer im Kampf gegen den Krebs

Von Christina Meixner

Ein Nano-Zentrum hat im September 2016 seinen Fußsitz an den Campus der Universität Erlangen-Nürnberg gefunden. Das Zentrum für Experimentelle Onkologie und Nanomedizin (SEON) ist ein Zusammenschluss von vier Instituten der Universität Erlangen-Nürnberg.

Die kleine Tafel hat die Größe eines Postzettelchens, aber sie enthält die wichtigsten Informationen über den Krebs. Sie ist ein winziger Helfer im Kampf gegen den Krebs. Sie ist ein winziger Helfer im Kampf gegen den Krebs. Sie ist ein winziger Helfer im Kampf gegen den Krebs.

Die kleine Tafel hat die Größe eines Postzettelchens, aber sie enthält die wichtigsten Informationen über den Krebs. Sie ist ein winziger Helfer im Kampf gegen den Krebs. Sie ist ein winziger Helfer im Kampf gegen den Krebs.

Die kleine Tafel hat die Größe eines Postzettelchens, aber sie enthält die wichtigsten Informationen über den Krebs. Sie ist ein winziger Helfer im Kampf gegen den Krebs. Sie ist ein winziger Helfer im Kampf gegen den Krebs.

Die kleine Tafel hat die Größe eines Postzettelchens, aber sie enthält die wichtigsten Informationen über den Krebs. Sie ist ein winziger Helfer im Kampf gegen den Krebs. Sie ist ein winziger Helfer im Kampf gegen den Krebs.

Die kleine Tafel hat die Größe eines Postzettelchens, aber sie enthält die wichtigsten Informationen über den Krebs. Sie ist ein winziger Helfer im Kampf gegen den Krebs. Sie ist ein winziger Helfer im Kampf gegen den Krebs.

Nürnberg Zeitung, Hochschule & Wissen, 6. April 2016

3 Gesundheit & Medizin in der Region

Bakterienfischen mit Nanopartikeln

Es beginnt mit Schüttelfrost, hohem Fieber und dem Gefühl störriger Erschöpfung. Doch eine Virusinfektion, wie es der Hausarzt vermutet, war es nicht. Die Karl B. innerhalb von zwei, drei Tagen Zeit förmlich „zuerstreckt“. Als der Patient dann plötzlich nur noch fette, versetzt war und ihm sogar sein eigener Name nicht mehr selbst einfiel, war höchste Eile geboten. Der Rettungsdienst brachte den 53-Jährigen ins Erlanger Uniklinikum.

Lebensgefährlich
Die Diagnose: eine Lungenentzündung, in deren Folge sich eine Meningitis (eine Entzündung der Hirnhäute) entwickelt hatte. Erreger gelangten von der Lunge in den Blutkreislauf und lösten eine Sepsis aus. „Mittlerweile ist es schwer, den Infektionsherd und damit die Quelle der Vermehrung zu finden. Wenn es halt auf gut Glück „gibt“, heißt das: Antibiotika“, sagt Prof. Christian Alexius, MD-DtM am Universitätsklinikum Erlangen und Leiter des Erlanger Experimentellen Onkologie und Nanomedizin an der Hilt-Name-

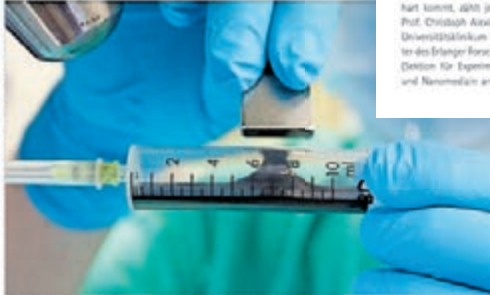


Widmet sich einem extrem wichtigen Thema: Professor Christian Alexius betreibt in Erlangen Grundlagenforschung zu Sepsis und Nano-Medizin.

Diagnose-Klinik - Kopf- und Rückenhirn-Universitätsklinikum Erlangen. Die Karl B. hatte auf der Intensivstation einen Schlaganfall. Am Erlanger

Bei einer Blutreinigung wird der Körper mit Bakterien überflutet. Das Immunsystem ist irgendwann überfordert und schafft es im schlimmsten Fall nicht mehr, mit freigesetzten die Entzündungsabwehr. Bei dem Versuch, die Bakterien zu vernichten, schießt das Immunsystem spezielle Botenstoffe frei. Diese greifen aber auch Organe selbst an – es kommt zum Versagen lebenswichtiger Organe wie Leber oder Nieren.

Immunsystem in Panik
Jugend 2000 Menschen sterben jährlich in deutschen Krankenhäusern an einer Sepsis. Sie geföhrt nach Herz-Kreislauferkrankungen und Krebs zu den drei Haupttodesursachen“, weiß Christian Alexius. Prof. Christian Alexius, Infektionsimmunologe und Mikrobiologe am Universitätsklinikum Erlangen, engagiert „Menschen spielen im Allgemeinen nicht an dem unheimlichen Geschehen des Erregers und seiner Schiffschiffe, wie es zum Beispiel bei einer Keuchhusten-epidemie der Fall wäre, sondern an einer Katastrophe aus ungenügender Reaktion des Immunsystems.“



Die Eisenoxid-Nanopartikel sind magnetisch. Der Arzt spült sie in die Blutbahnung des Tumors und zieht sie anschließend mit einem Magnet durch die Gefäßwand ins Innere der Krebszellen.

gänger hat“, erklärt Alexius. Das ist eine der vielen Voraussetzungen, um ein bioteknologisches Unternehmen zu gründen. Die Partner bestehen aus einem Eisenoxid-Kern, umhüllt von Proteinen, die in den Überlebensprozessen der Zellen eine Rolle spielen. Die Nanopartikel sind ein Teil des des Wirkstoffs, der in die Zelle gelangt und dort wirkt. Die Nanopartikel sind ein Teil des des Wirkstoffs, der in die Zelle gelangt und dort wirkt. Die Nanopartikel sind ein Teil des des Wirkstoffs, der in die Zelle gelangt und dort wirkt.

Die kleinen Tests funktionieren nicht. Das bringt mir eine Therapie. Wir sind nicht zufrieden mit dem Ergebnis. Das bringt mir eine Therapie. Wir sind nicht zufrieden mit dem Ergebnis. Das bringt mir eine Therapie. Wir sind nicht zufrieden mit dem Ergebnis.

Das bringt mir eine Therapie. Wir sind nicht zufrieden mit dem Ergebnis. Das bringt mir eine Therapie. Wir sind nicht zufrieden mit dem Ergebnis. Das bringt mir eine Therapie. Wir sind nicht zufrieden mit dem Ergebnis. Das bringt mir eine Therapie. Wir sind nicht zufrieden mit dem Ergebnis.

„Jetzt großer Anstrengungen auf dem Gebiet der Sepsisforschung konnte in den vergangenen Jahren kein neues Verfahren in der Diagnostik und Behandlung der Sepsis etabliert werden.“

Der oft unerkannte Blutergussung will der Wissenschaftler nun mit Grundlagenforschung begründen, die auf moderne Nanotechnologie setzt. Langst kommen die wenig können und fürs menschliche Auge nicht sichtbare Nanopartikel im Alltag bereits zum Einsatz, sei es in Farben und Lacken, in Kunststoffen oder in Textilien.

Im SEON-Labor plant Christian Alexius nun den nächsten Schritt vor der Grundlagenforschung in die klinische Anwendung. „Wir wollen versuchen, mit Hilfe von Nanopartikeln die Krebserreger und deren Bestandteile aus dem Patientenblut herauszufiltern“, erläutert der Mediziner. Die High-Tech-Windlinge aus superpara-

„Wir schaffen Lösungen dafür.“
zu gründen, in dem man nicht nur Sepsisforschung betreiben möchte. Auch die Anwendung von Eisenoxid-Nanopartikeln, zum Beispiel in der Onkologie, soll erforscht werden. In dem Zentrum sollen dabei Wissenschaftler der unterschiedlichsten Fachrichtungen zusammenarbeiten: Biologen, Chemiker, Mediziner, Nanotechnologen und Physiker. Dazu gehört



Siehe: Sepsis ist ein lebensbedrohliches Bakterienblutergussung. In einer Petri-Schale, diese Bakterienkultur = Keimkultur.

Verlag Nürnberger Presse, Gesundheit & Medizin in der Region, 21. Februar 2018

...deswegen direkt den Tumor verengt. ...die Eisenoxid-Nanopartikel sind die Hauptbestandteile des Blutergusses. So kommt es zu einer Verengung in den Kapillaren an. Dort herrscht das Mikroklima dann etwas anders.

„Nach einer einmaligen Anwendung ist der Tumor in unserem Versuch mit Kontrast nach elf Wochen verschwunden“, sagt Alexius. Auch an menschlichen Leibern haben die Tests die Wirkung gezeigt.

Die üblichen Tests funktionieren nicht. Was bringt eine neue Therapie? Sie muss schneller sein als die bisherigen. Sie muss auch wirksam sein. Sie muss auch sicher sein. Sie muss auch kostengünstig sein.

Was bringt eine neue Therapie? Sie muss schneller sein als die bisherigen. Sie muss auch wirksam sein. Sie muss auch sicher sein. Sie muss auch kostengünstig sein. Sie muss auch einfach zu handhaben sein. Sie muss auch gut verträglich sein.

Geldsegen für Erlanger Forscherteams



Wahrer Geldsegen für fünf bayerische Forscherteams davon zwei aus Erlangen: Sie erhielten unter 59 Bewerbern anlässlich der Innovationsnacht des Medical Valley EMN jeweils 500000 Euro vom Bayerischen Wirtschaftsministerium. Mit dabei: In Seong Yoo von der FAU für die Erfindung eines künstlichen Schließmuskels für die Therapie der Harnröhrenkreisläufe. Und: Tobias Klumpp von Erlanger Herkules

Erlanger Nachrichten,
28. Februar 2018

Kontrastmittel aus Nanopartikeln

Uniklinikum erhält von **MANFRED-ROTH-STIFTUNG** 45 000 Euro für Herstellung neuer MRT-Präparate.

ERLANGEN. In der Herstellung eines alternativen Kontrastmittels für die Magnetresonanztomographie (MRT) ist er mit seinem Team einen entscheidenden Schritt weitergekommen: Prof. Christoph Alexiou, Leiter der Sektion für Experimentelle Onkologie und Nanomedizin (SEON) der Hals-Nasen-Ohren-Klinik – Kopf- und Halschirurgie (Direktor: Prof. Heinrich Iro) des Universitätsklinikums Erlangen.

Für sein innovatives Forschungsprojekt zur Synthese von Eisenoxid-Nanopartikeln erhielt der SEON-Leiter jetzt von der Fürther Manfred-Roth-Stiftung einen Scheck in Höhe von 45 000 Euro, den Wilhelm Polster, Stiftungsvorstand, und Stiftungsrat Klaus J. Teichmann im SEON-Forschungslabor übergeben. Die Spende wird zudem durch das Matching-Funds-Programm der Forschungsstiftung Medizin am Uniklinikum auf insgesamt 60 000 Euro aufgestockt.

Winzige Teilchen

Nanopartikel sind winzig: Ein Nanometer entspricht einem Millionstel Millimeter. Dennoch haben diese winzigen Teilchen zahlreiche positive Eigenschaften, die sich medi-

zinisch nutzen lassen, zum Beispiel als alternatives MRT-Kontrastmittel. Die superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikel (SPIONs) haben nicht nur eine sehr gute Bioverträglichkeit, sondern liefern auch bessere Bildsignale für MRT-Aufnahmen und lassen sich vom Körper zügig abbauen. „Gegenwärtig befindet sich unser Projekt in einer wichtigen Phase, in der die Partikel unter pharma-

zeutischen Richtlinien hergestellt werden“, erläutert der Wissenschaftler des Uniklinikums. Die Spende verwendet das SEON für den Kauf eines Geräts, das die Größe von Nanopartikeln mittels dynamischer Lichtstreuung messen kann. „Die Größe der Partikel und ihre Oberflächenladung sind entscheidende Parameter für ihre spätere klinische Anwendung“, so Prof. Alexiou.



Bei der Scheckübergabe: Christa Matschl (ehemalige MdL), Prof. Christoph Alexiou, Wilhelm Polster, Klaus J. Teichmann (beide Roth-Stiftung), Prof. Werner G. Daniel.

Erlanger Nachrichten,
7. Juni 2019

Kontrastmittel aus Nanopartikeln

MANFRED-ROTH-STIFTUNG 45 000 Euro für Herstellung neuer MRT-Präparate.

...nisch nutzen lassen, zum Beispiel als alternatives MRT-Kontrastmittel. Die superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikel (SPIONs) haben nicht nur eine sehr gute Bioverträglichkeit, sondern liefern auch bessere Bildsignale für MRT-Aufnahmen und lassen sich vom Körper zügig abbauen. „Gegenwärtig befindet sich unser Projekt in einer wichtigen Phase, in der die Partikel unter pharma-

zeutischen Richtlinien hergestellt werden“, erläutert der Wissenschaftler des Uniklinikums. Die Spende verwendet das SEON für den Kauf eines Geräts, das die Größe von Nanopartikeln mittels dynamischer Lichtstreuung messen kann. „Die Größe der Partikel und ihre Oberflächenladung sind entscheidende Parameter für ihre spätere klinische Anwendung“, so Prof. Alexiou.

Süddeutsche Zeitung,
20./21. Oktober 2018

WISSEN



Doktor im Blut

Nanos: Ein Nanometer ist ein Tausendstel eines Millimeters und entspricht einem Millionstel Meter. Diese Winzigkeit ist es, die Nanopartikeln ihre besonderen Eigenschaften verleiht. Sie sind klein genug, um in den Blutstrom zu gelangen, aber groß genug, um sich an Zielstrukturen zu binden. In der Medizin werden sie für die gezielte Abgabe von Wirkstoffen eingesetzt.

100 Nanometer

Ein Nanometer ist ein Tausendstel eines Millimeters und entspricht einem Millionstel Meter. Diese Winzigkeit ist es, die Nanopartikeln ihre besonderen Eigenschaften verleiht. Sie sind klein genug, um in den Blutstrom zu gelangen, aber groß genug, um sich an Zielstrukturen zu binden. In der Medizin werden sie für die gezielte Abgabe von Wirkstoffen eingesetzt.

Begutachtete Publikationen 2009 – 2019

Peer-reviewed publications
2009 – 2019

2019

Henning TL, Unterweger H, Lyer S, Alexiou C, Cicha I:
**Magnetic Accumulation of SPIONs under Arterial
Flow Conditions: Effect of Serum and Red Blood Cells.**
Molecules. 24: pii: E2588, 2019

Deuflhard M, Eberbeck D, Hietschold P, Wilharm N,
Mühlberger M, Friedrich RP, Alexiou C, Mayr SG:
**Magnetically responsive composites: electron beam
assisted magnetic nanoparticle arrest in gelatin
hydrogels for bioactuation.** Phys Chem Chem Phys.
21:14654–14662, 2019

Zheng KH, Schoormans J, Stiekema LCA, Calcagno C,
Cicha I, Alexiou C, Strijkers GJ, Nederveen AJ, Stroes ESG,
Coolen BF: **Plaque Permeability Assessed With DCE-
MRI Associates With USPIO Uptake in Patients With
Peripheral Artery Disease.** JACC Cardiovasc Imaging.
2019 Jun 7. pii: S 1936–878X(19)30440–1. doi: 10.1016/j.
jcmg.2019.04.014. [Epub ahead of print]

Mühlberger M, Janko C, Unterweger H, Band J,
Schreiber E, Lehmann C, Dudziak D, Lee G, Alexiou C,
Tietze R: **Non-magnetic chromatographic separation
of colloiddally metastable superparamagnetic iron
oxide nanoparticles and suspension cells.**
J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.
1; 1122–1123: 83–89, 2019

Pöttler M, Flidner A, Bergmann J, Bui LK, Mühlberger M,
Braun C, Graw M, Janko C, Alexiou C, Lyer S: **Magnetic
tissue engineering of the vocal fold: generation of 3D
cell-construct using superparamagnetic iron oxide
nanoparticles.** Tissue Engineering Part A, 2 May 2019.
doi.org/10.1089/ten.tea.2019.0009

Mühlberger M, Janko C, Unterweger H, Schreiber E, Band J, Lehmann C, Dudziak D, Lee G, Alexiou C, Tietze R: **Functionalization of T lymphocytes for magnetically controlled immune therapy: selection of suitable superparamagnetic iron oxide nanoparticles.** JMMM, 473: 61–67, 2019

Karawacka W, Janko C, Unterweger H, Mühlberger M, Lyer S, Taccardi N, Mokhir A, Jira W, Peukert W, Boccaccini AR, Kolot M, Strauss R, Bogdan C, Alexiou C, Tietze R: **SPIONs functionalized with small peptides for selective binding of physiologically relevant pathogens.** Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 174:95–102, 2019

Ryma M, Blöbbaum J, Singh R, Sancho A, Matuszak J, Cicha I, Groll J: **Easy-to-prepare Coating of Standard Cell Culture Dishes for Cell Sheet Engineering using Aqueous Solutions of Poly(2-n-propyl-oxazoline).** ACS Biomaterials Science and Engineering, 5: 1509–1517, 2019

Tadsen M, Friedrich RP, Riedel S, Alexiou C, Mayr SG: **Contact guidance by microstructured gelatin hydrogels for prospective tissue engineering applications.** ACS Applied Materials & Interfaces, 11: 7450–7458, 2019

Wicke W, Ahmadzadeh A, Jamali V, Unterweger H, Alexiou C, Schober R: **Magnetic nanoparticle based molecular communication in microfluidic environments.** IEEE Trans Nanobioscience. 2019 Apr; 18(2): 156–169

Lugert S, Unterweger H, Mühlberger M, Janko C, Draack S, Ludwig F, Eberbeck D, Alexiou C, Friedrich RP: **Cellular effects of paclitaxel-loaded iron oxide nanoparticles on breast cancer using different 2D and 3D cell culture models.** International Journal of Nanomedicine, 14: 161–180, 2019

Janko C, Ratschker T, Nguyen K, Zschiesche L, Tietze R, Lyer S, Alexiou C: **Functionalized superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) as platform for the targeted multimodal tumor therapy.** Frontiers in Oncology, 9: 59, 2019

2018

Matuszak J, Lutz B, Sekita A, Zaloga J, Christoph C, Lyer S, Cicha I: **Drug delivery to atherosclerotic plaques using superparamagnetic iron oxide nanoparticles.** Int J Nanomed, 13: 8443–8460, 2018

Bilyy R, Unterweger H, Weigel B, Dumych T, Paryzhak S, Vovk V, Liao Z, Alexiou C, Herrmann M, Janko C: **Inert coats of magnetic nanoparticles prevent formation of occlusive intravascular co-aggregates with neutrophil extracellular traps.** Front Immunol, 9: 2266, 2018

Wöckel L, Wells J, Kosch O, Lyer S, Alexiou C, Grüttner C, Wiekhorst F, Dutz S: **Long-term stable measurement phantoms for magnetic particle imaging.** Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 471: 1–7, 2018

Matuszak J, Dörfler P, Lyer S, Unterweger H, Juenet M, Chauvierre C, Alaarg A, Franke D, Almer G, Texier I, Metselaar JM, Prassl R, Alexiou C, Mangge H, Letourneur D, Cicha I: **Comparative analysis of nanosystems' effects on human endothelial and monocytic cell functions.** Nanotoxicology, 12: 957–974, 2018

Reshetnikov V, Daum S, Janko C, Karawacka W, Tietze R, Alexiou C, Paryzhak S, Dumych T, Bilyy R, Tripal P, Schmid B, Palmisano R, Mokhir A: **ROS-Responsive N-Alkylaminoferrocenes for Cancer-Cell-Specific Targeting of Mitochondria.** Angew Chem Int Ed Engl, 57: 11943–11946, 2018

Lyer S, Knopp T, Werner F, Zaloga J, Friedrich R, Trahms L, Wiekhorst F, Struffert T, Engelhorn T, Dörfler A, Bäuerle T, Uder M, Tietze R, Janko C, Alexiou C: **Multifunctional SPIONs for Theranostics in Cancer.** IJMPL, 4(1), 2018

Tansaz S, Singh R, Cicha I, Boccaccini AR: **Soy protein based composite hydrogels: Physico-chemical characterization and in vitro cytocompatibility.** Polymers 10: 1159, 2018 (E-version only – doi:10.3390/polym10101159)

Döllinger M, Kniesburges S, Berry DA, Birk V, Wendler O, Dürr S, Alexiou C, Schützenberger A: **Investigation of phonatory characteristics using ex vivo rabbit larynges.** J. Acoust. Soc. Am, 144: 142, 2018

Tansaz S, Schulte M, Kneser U, Mohn D, Stark W, Roether JA, Cicha I, Boccaccini AR: **Soy protein isolate/bioactive glass composite membranes: processing and properties.** Eur Polymer J, 106: 232–241, 2018

Alev M, Egenberger L, Mühleisen L, Weigel B, Frey B, Friedrich RP, Pöttler M, Alexiou C, Janko C: **Targeting of drug-loaded nanoparticles to tumor sites increases cell death and release of danger signals.** J Control Release, 285: 67–80, 2018

Silva R, Singh R, Sarker B, Papageorgiou DG, Juhasz-Bortuzzo JA, Roether JA, Cicha I, Kaschta J, Schubert D, Chrissafis K, Detsch R, Boccaccini AR: **Hydrogel matrices based on elastin and alginate for tissue engineering applications.** Int J Biol Macromol, 114: 614–625, 2018

Idris IM, Zaloga J, Detsch R, Roether JA, Unterweger H, Alexiou C, Boccaccini AR: **Surface modification of SPIONs in PHBV microspheres for biomedical applications.** Sci Rep, 8: 7286, 2018

Arkudas A, Lipp A, Bühler G, Arnold I, Dafinova D, Brandl A, Beier P, Körner C, Lyer S, Alexiou C, Kneser U, Horch RE: **Pedicle Transplantation of Axially Vascularized Bone Constructs in a Critical Sized Femoral Defect.** Tissue Engineering Part A, 24: 479 – 492, 2018

Unterweger H, Kirchner J, Wicke W, Ahmadzadeh A, Ahmed D, Jamali V, Alexiou C, Fischer G, Schober R: **Experimental Molecular Communication Testbed Based on Magnetic Nanoparticles in Duct Flow.** Eprint arXiv: 1803.06990, 2018

Unterweger H, Dézsi L, Matuszak J, Janko C, Poettler M, Jordan J, Bäuerle T, Szebeni J, Fey T, Boccaccini AR, Alexiou C, Cicha I: **Dextran-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles for magnetic resonance imaging: Evaluation of size-dependent imaging properties, storage stability and safety.** Int J Nanomed, 13: 1899 – 1915, 2018

Daum S, Babiy S, Konovalova H, Hofer W, Shtemenko A, Shtemenko N, Janko C, Alexiou C, Mokhir A: **Tuning the Structure of Aminoferrocene-Based Anticancer Prodrugs to Prevent Their Aggregation in Aqueous Solution.** J Inorg Biochem, 178: 9 – 17, 2018

Cicha I, Chauvierre C, Texier I, Cabella C, Metselaar JM, Szebeni J, Dézsi L, Alexiou C, Rouzet F, Storm G, Stroes E, Bruce D, MacRitchie N, Maffia P, Letourneur D: **From Design to the Clinic: Practical Guidelines for Translating Cardiovascular Nanomedicine.** Cardiovascular Research 114(13): 1714 – 1727, 2018

Janko C, Alexiou C: **Durchflusszytometrie in der Nanotoxikologie – Das Potential interferenzfreier Multiparameteruntersuchungen.** LABO, Schwerpunkt Nanomaterialien 5:16 – 19, 2018

2017

Grossmayer GE, Keppeler H, Böltz S, Janko C, Rech J, Herrmann M, Lauber K, Muñoz LE: **Elevated Serum Lysophosphatidylcholine in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Impairs Phagocytosis of Necrotic Cells *in vitro*.** Front Immunol, 8: 1876, 2017

Janko C, Pöttler M, Matuszak J, Unterweger H, Hornung A, Friedrich RP, Alexiou C: **Innovative toxikologische Untersuchungsmethoden für Eisenoxidnanopartikel in der Nanomedizin.** Chem Ing Tech, 89: 244 – 251, 2017

Wicke W, Ahmadzadeh A, Jamali V, Unterweger H, Alexiou C, Schober R: **Molecular Communication Using Magnetic Nanoparticles.** IEEE WCNC, arXiv: 1704.04206v2, 2017

Daum S, Reshetnikov MSV, Sisa M, Dymych T, Lootsik MD, Bilyy R, Bila E, Janko C, Alexiou C, Herrmann M, Sellner L, Mokhir A: **Lysosome-Targeting Amplifiers of Reactive Oxygen Species as Anticancer Prodrugs.** Angew Chem Int Ed Engl, 56: 15545 – 15549, 2017

Zaloga J, Feoktystov A, Garamus VM, Karawacka W, Ioffe A, Brückel T, Tietze R, Alexiou C, Lyer S: **Studies on the Adsorption and Desorption of Mitoxantrone to Lauric Acid/Albumin Coated Iron Oxide Nanoparticles.** Colloids and Surfaces B. Biointerfaces, 161: 18 – 26, 2017

Stiasny A, Freier C, Kuhn C, Schulze S, Mayr D, Alexiou C, Janko C, Wiest I, Dannecker C, Jeschke U, Kost BP: **The involvement of E6, p53, p16, MDM2 and Gal-3 in the clinical outcome of patients with cervical cancer.** Oncol Lett, 14: 4467 – 4476, 2017

Singh R, Wieser A, Reakasame S, Detsch R, Dietel B, Alexiou C, Boccaccini AR, Cicha I: **Cell specificity of magnetic cell seeding approach to hydrogel colonization.** J Biomed Mater Res A, 105: 2948 – 2957, 2017

Fink M, Ermert H, Alexiou C, Lyer S: **Detection of Iron Oxide Nanoparticles for Local Chemotherapeutic Treatment Employing Coded Magnetomotive Ultrasound.** AMA Conference Proceedings, Proceedings Sensor 2017: 323 – 328, 2017

Seidel K, Balakrishnan A, Alexiou C, Janko C, Komoll RM, Wang LL, Kirschning A, Ott M: **Synthesis of Magnetic-Nanoparticle/Ansamitocin Conjugates – Inductive Heating Leads to Decreased Cell Proliferation *in vitro* and Attenuation Of Tumour Growth *in vivo*.** Chem Eur J, 23: 12326 – 12337, 2017

Mühleisen L, Alev M, Unterweger H, Subatzus D, Pöttler M, Friedrich RP, Alexiou C, Janko C: **Analysis of Hypericin-Mediated Effects and Implications for Targeted Photodynamic Therapy.** Int J Mol Sci, 18: 1388, 2017

Stümer J, Biermann MHC, Knopf J, Magorivska I, Kastbom A, Svärd A, Janko C, Bilyy R, Schett G, Sjöwall C, Herrmann M, Muñoz LE: **Altered glycan accessibility on native immunoglobulin G complexes in early rheumatoid arthritis and its changes during therapy.** Clin Exp Immunol, 189: 372 – 382, 2017

Unterweger H, Janko C, Schwarz M, Dézsi L, Urbanics R, Matuszak J, Órfi E, Fülöp T, Bäuerle T, Szebeni J, Journé C, Boccaccini AR, Alexiou C, Lyer S and Cicha I: **Non-immunogenic dextran-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs): a biocompatible, size-tunable contrast agent for magnetic resonance imaging.** Int J Nanomed, 12: 5223 – 5238, 2017

Döllinger M, Gómez P, Patel RR, Alexiou C, Bohr C, Schützenberger A: **Biomechanical simulation of vocal fold dynamics in adults based on laryngeal high-speed videoendoscopy.** PLoS ONE, 12(11): eo187486, 2017

Kovalska V, Kuperman M, Varzatskii O, Kryvorotenko D, Kinski E, Schikora M, Janko C, Alexiou C, Yarmoluk S, Mokhir A: **[1,10]Phenanthroline based cyanine dyes as fluorescent probes for ribonucleic acids in live cells.** *Methods Appl Fluoresc*, 5: 045002 – 045037, 2017

Poller JM, Zaloga J, Schreiber E, Unterweger H, Janko C, Radon P, Eberbeck D, Trahms L, Alexiou C, Friedrich RP: **Selection of potential iron oxide nanoparticles for breast cancer treatment based on *in vitro* cytotoxicity and cellular uptake.** *Int J Nanomedicine*, 12: 3207 – 3220, 2017

Heid S, Unterweger H, Tietze R, Friedrich RP, Weigel B, Cicha I, Eberbeck D, Boccaccini AR, Alexiou C, Lyer S: **Synthesis and characterization of tissue plasminogen activator-functionalized superparamagnetic iron oxide nanoparticles for targeted fibrin clot dissolution.** *Int J Mol Sci*, 18: 1837 – 1858, 2017

Wittig-Blaich S, Wittig R, Schmidt S, Lyer S, Bewerunge-Hudler M, Gronert-Sum S, Strobel-Freidekind O, Müller C, List M, Jaskot A, Christiansen H, Hafner M, Schadendorf D, Block I, Mollenhauer J: **Systematic Screening of Isogenic Cancer Cells Identifies DUSP6 as Context-specific Synthetic Lethal Target in Melanoma.** *Oncotarget*, 8: 23760 – 23774, 2017

Pöttler M, Fliedner A, Schreiber E, Janko C, Friedrich RP, Bohr C, Döllinger M, Alexiou C, Dürr S: **Impact of superparamagnetic iron oxide nanoparticles on vocal fold fibroblasts: cell behavior and cellular iron kinetics.** *Nanoscale Res Lett*, 12: 284 – 293, 2017

Janikowska A, Matuszak J, Lyer S, Schreiber E, Unterweger H, Zaloga J, Groll J, Alexiou C, Cicha I: **A novel human artery model to assess the magnetic accumulation of SPIONs under flow conditions.** *Sci Rep*, 7: 42314 – 42331, 2017

Sarker B, Singh R, Zehnder T, Forgber T, Alexiou C, Cicha I, Detsch R and Boccaccini A: **Macromolecular interactions in alginate-gelatin hydrogels regulate the behavior of human fibroblasts.** *J Bioact Compat Polym.*, 32: 309 – 324, 2017

Janko C, Zaloga J, Pöttler M, Dürr S, Eberbeck D, Tietze R, Lyer S, Alexiou C: **Strategies to analyze and improve the biocompatibility of iron oxide nanoparticles – “SPIONs safe by design”.** *JMMM*, 431: 281 – 284, 2017

Tietze R, Alexiou C: **Improving cancer imaging with magnetic nanoparticles: where are we now?** *Nanomedicine (Lond.)*, 12: 167 – 170, 2017

Cicha I, Lyer S, Janko C, Friedrich RP, Poettler M, Alexiou C: **Magnetic nanoparticles for medical applications.** *Nanomedicine (Lond)* 12(8): 825 – 829, 2017

Cicha I, Detsch R, Reakasame S, Singh R, Alexiou C, Boccaccini AR: **Biofabrication of vessel grafts based on natural hydrogels.** *Curr Opin Biomed Engineering* 2: 83 – 89, 2017

Kunz-Schughart LA, Dubrovskaya A, Peitzsch C, Ewe A, Aigner A, Schellenburg S, Muders MH, Hampel S, Cirillo G, Iemma F, Tietze R, Alexiou C, Stephan H, Zarschler K, Vittorio O, Kavallaris M, Parak W, Mädler L, Pokhrel S: **Nanoparticles for radiooncology: Mission, vision, challenges.** *Biomaterials* 120: 155 – 184, 2017

Mangge H, Renner W, Niedrist T, Lyer S, Alexiou C, Haybaeck J: **New Diagnostic and Therapeutic Aspects of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.** *Current Medicinal Chemistry* 24: 3012 – 3024, 2017

Pelaz B, Alexiou C, Alvarez-Puebla RA, Alves F, Andrews AM, Ashraf S, Balogh LP, Ballerini L, Bestetti A, Brendel C, Bosi S, Carril M, Chan WCW, Chen C, Chen X, Chen X, Cheng Z, Cui D, Du J, Dullin C, Escudero A, Feliu N, Gao M, George M, Grünweller A, Gu Z, Gogotsi Y, Halas NJ, Hampp N, Hartmann RK, Hersam MC, Hunziker P, Jian J, Jiang X, Jungebluth P, Kadhiresan P, Kataoka K, Khademhosseini A, Kopecek J, Kotov NA, Krug HF, Lee DS, Lehr CL, Leong KW, Liang XJ, Lim M, Marzan LML, Ma X, Macchiarelli P, Meng H, Möhwald H, Mulvaney P, Nel AE, Nie S, Nordlander P, Okano T, Oliveira J, Park TH, Reginald M, Penner RM, Maurizio Prato M, Puntès V, Rotello V, Samarakoon A, Schaak RE, Shen Y, Sjoqvist S, Skirtach AG, Soliman MG, Stevens MM, Tang BZ, Tietze R, VanEpps S, Udugama BN, Sung HW, Weil T, Weiss PS, Willner I, Wu Y, Yang L, Yue Z, Zhang Q, Zhang Q, Zhang XE, Zhao Y, Zhou X, Parak WJ: **Diverse Applications of Nanomedicine.** *ACS Nano* 11: 2313 – 2381, 2017

2016

Fink M, Ermert H, Lyer S, Alexiou C: **Sonographic Detection of Magnetic Nanoparticles for Magnetic Drug Targeting Using Coded Magnetic Fields.** 2016 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS), 10.1109/ULTSYM.2016.7728404, 2016

Schutzenberger A, Kunduk M, Dollinger M, Alexiou C, Dubrovskiy D, Semmler M, Seger A, Bohr C: **Laryngeal high-speed videoendoscopy: Sensitivity of objective parameters towards recording frame rate.** *Biomed Res Int*: 4575437, 2016

Maueröder C, Mahajan A, Paulus S, Gosswein S, Hahn J, Kienhofer D, Biermann MH, Tripal P, Friedrich RP, Muñoz LE, Neurath MF, Becker C, Schett GA, Herrmann M, Leppkes M: **Ménage-à-trois: The ratio of bicarbonate to CO₂ and the pH regulate the capacity of neutrophils to form nets.** *Front Immunol*, 7: 583, 2016

Heidkamp GF, Sander J, Lehmann CHK, Heger L, Eissing N, Baranska A, Lühr JJ, Hoffmann A, Reimer KC, Lux A, Söder S, Hartmann A, Zenk J, Ulas T, McGovern N, Alexiou C, Spriewald B, Mackensen A, Schuler G, Schauf B, Forster A, Repp R, Fasching PA, Purbojo A, Cesnjevar R, Ullrich E, Ginhoux F, Schlitzer A, Nimmerjahn F, Schultze JL, Dudziak D: **Human lymphoid organ dendritic cell identity is predominantly dictated by ontogeny, not tissue microenvironment.** *Sci Immunol*, 1, 2016

Wiest I, Alexiou C, Friese K, Mayr D, Freier C, Stiasny A, Betz P, Pöttler M, Tübel J, Goletz S, Weißenbacher T, Dian D, Jeschke U, Kost B: **Clinical Evaluation of Mucin-1 (MUC1) and P16 in Laryngeal Cancer.** *Otolaryngology: Open Access* 6: 4, 2016

Wiest I, Alexiou C, Friese K, Betz P, Tübel L, Goletz S, Dian D, Jeschke U: **Expression of the Tumor-associated Mucin 1 Epitope Analyzed with the Humanized PankoMab-GEX™ Antibody in Malignant and Normal Tissues of the Head and Neck.** *Anticancer Res*, 36: 3179–84, 2016

Silva R, Singh R, Sarker B, Papageorgiou DG, Juhasz J, Roether J, Cicha I, Kaschta J, Schubert D, Chrissafis K, Detsch R, Boccaccini AR: **Soft-matrices based on silk fibroin and alginate for tissue engineering.** *Int J Biol Macromol*, 93: 1420–1431, 2016

Friedrich RP, Zaloga J, Schreiber E, Toth IY, Tombacz E, Lyer S, Alexiou C: **Tissue plasminogen activator binding to superparamagnetic iron oxide nanoparticle-covalent versus adsorptive approach.** *Nanoscale Res Lett*, 11: 297, 2016
 Freier CP, Stiasny A, Kuhn C, Mayr D, Alexiou C, Janko C, Wiest I, Jeschke U, Kost B: **Immunohistochemical evaluation of the role of p53 mutation in cervical cancer: Ser-20 p53-mutant correlates with better prognosis.** *Anticancer Res*, 36: 3131–37, 2016

Stiasny A, Kuhn C, Mayr D, Alexiou C, Janko C, Wiest I, Jeschke U, Kost B: **Immunohistochemical evaluation of e6/e7 hpv oncoproteins staining in cervical cancer.** *Anticancer Res*, 36: 3195–3198, 2016

Pöttler M, Hofmann S, Dürr S, Unterweger H, Wiest I, Zaloga J, Alexiou C, Jeschke U, Janko C: **Effect of BSA-coated Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles on Granulosa Cells.** *Anticancer Res*, 36: 3147–3154, 2016

Muñoz LE, Bilyy R, Biermann MHC, Kienhöfer D, Maueröder C, Hahn J, Brauner JM, Weidner D, Chen J, Scharin-Mehlmann M, Janko C, Friedrich RP, Mielenz D, Dumych T, Lootsik MD, Schauer C, Schett G, Hoffmann M, Zhao Y, Herrmann M: **Nanoparticles size-dependently initiate self-limiting NETosis-driven inflammation.** *Proc Natl Acad Sci USA*, 113: E5856–E5865, 2016

Hornung A, Poettler M, Friedrich RP, Weigel B, Duerr S, Zaloga J, Cicha I, Alexiou C, Janko C: **Toxicity of Mitoxantrone-loaded Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles in a HT-29 Tumour Spheroid Model.** *Anticancer Res* 36: 3093–3101, 2016

Li W, Zaloga J, Ding Y, Liu Y, Janko C, Pischetsrieder M, Alexiou C, Boccaccini AR: **Facile preparation of multifunctional superparamagnetic PHBV microspheres containing SPIONs for biomedical applications.** *Sci Rep*, 6: 23140, 2016

Zaloga J, Pöttler M, Leitinger G, Friedrich RP, Almer G, Lyer S, Baum E, Tietze R, Heimke-Brinck R, Mangge H, Dorje F, Lee G, Alexiou C: **Pharmaceutical formulation of hsa hybrid coated iron oxide nanoparticles for Magnetic Drug Targeting.** *Eur J Pharm Biopharm*, 101: 152–162, 2016

Matuszak J, Baumgartner J, Zaloga J, Juenet M, Eduardo da Silva A, Franke D, Almer G, Texier I, Faivre D, Metselaar JM, Navarro FP, Chauvierre C, Prassl R, Dézsi L, Urbanics R, Alexiou C, Mangge H, Szebeni J, Letourneur D, Cicha I: **Nanoparticles for intravascular applications: Physicochemical characterization and cytotoxicity testing.** *Nanomedicine (Lond)*, 11:597–616, 2016

Wisotzki EI, Friedrich RP, Weidt A, Alexiou C, Mayr SG, Zink M: **Cellular response to reagent-free electron-irradiated gelatin hydrogels.** *Macromol Biosci*, 16: 914–924, 2016

Dürr S, Bohr C, Pöttler M, Lyer S, Friedrich RP, Tietze R, Döllinger M, Alexiou C, Janko C: **Magnetic tissue engineering for voice rehabilitation – first steps in a promising field.** *Anticancer Res*, 36: 3085–3092, 2016

Maueröder C, Chaurio RA, Dumych T, Podolska M, Lootsik MD, Culemann S, Friedrich RP, Bilyy R, Alexiou C, Schett G, Berens C, Herrmann M, Muñoz LE: **A blast without power – cell death induced by the tuberculosis-necrotizing toxin fails to elicit adequate immune responses.** *Cell Death Differ*, 23: 1016–1025, 2016

Singh R, Sarker B, Silva R, Detsch R, Dietel B, Alexiou C, Boccaccini AR, Cicha I: **Evaluation of hydrogel matrices for vessel bioplotting: Vascular cell growth and viability.** *J Biomed Mater Res*, 104: 577–585, 2016

Cicha I, Scheffler L, Ebenau A, Lyer S, Alexiou C, Goppelt-Struebe M: **Mitoxantrone-loaded superparamagnetic iron oxide nanoparticles as drug carriers for cancer therapy: Uptake and toxicity in primary human tubular epithelial cells.** *Nanotoxicology*, 10:557–66, 2016

Cicha I: **Strategies to enhance nanoparticle-endothelial interactions under flow.** *J Cell Biotechnol* 1: 191–208, 2016

2015

Koch M, Freundl AJ, Agaimy A, Kiesewetter F, Künzel J, Cicha I, Alexiou C: **Atypical Fibroxanthoma – Histological Diagnosis, Immunohistochemical Markers and Concepts of Therapy.** *Anticancer Research*, 35: 5717–5736, 2015

Fink M, Nüsslein M, Ermert H, Lyer S, Alexiou C: **Sonographic detection of magnetic nanoparticles for Magnetic Drug Targeting in weak echogenic tissue.** 2015 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS), 10.1109/ULTSYM.2015.0263, 2015

Pöttler M, Staicu A, Zaloga J, Unterweger H, Weigel B, Schreiber E, Alexiou C, Hofmann S, Wiest I, Jeschke U, Janko C: **Genotoxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles in granulosa cells.** *Int J Mol Sci*, 16: 26280–26290, 2015

Matuszak J, Dörfler P, Zaloga J, Unterweger H, Lyer S, Dietel B, Alexiou C, Cicha I: **Shell matters: Magnetic targeting of SPIONs and *in vitro* effects on endothelial and monocytic cell function.** *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 61: 259–277, 2015

Hornung A, Pöttler M, Friedrich RP, Zaloga J, Unterweger H, Lyer S, Nowak J, Odenbach S, Alexiou C, Janko C: **Treatment Efficiency of Free and Nanoparticle-Loaded Mitoxantrone for Magnetic Drug Targeting in Multicellular Tumor Spheroids.** *Molecules* 2015, 20: 18016–18030, 2015

Jennewein J, Matuszak J, Walter S, Felmy B, Gendera K, Schatz V, Nowotny M, Liebsch G, Hensel M, Hardt WD, Gerlach RG, Jantsch J: **Low oxygen tensions found in Salmonella-infected gut tissue boost Salmonella replication in macrophages by impairing antimicrobial activity and augmenting Salmonella virulence.** *Cellular Microbiology*, 17: 1833–47, 2015

Unterweger H, Subatzus D, Tietze R, Janko C, Pöttler M, Stiegelschmitt A, Schuster M, Maake C, Boccaccini AR, Alexiou C: **Hypericin-bearing magnetic iron oxide nanoparticles for selective drug delivery in photodynamic therapy.** *International Journal of Nanomedicine*, 10: 6985–6996, 2015

Zaloga J, Stapf M, Nowak J, Pöttler M, Friedrich RP, Tietze R, Lyer S, Lee G, Odenbach S, Hilger I, Alexiou C: **Tangential flow ultrafiltration allows purification and concentration of lauric acid-/albumin-coated particles for improved magnetic treatment.** *Int J Mol Sci*, 16: 19291–19307, 2015

Zaloga J, Janko C, Agarwal R, Nowak J, Müller R, Boccaccini AR, Lee G, Odenbach S, Lyer S, Alexiou C: **Different Storage Conditions Influence Biocompatibility and Physicochemical Properties of Iron Oxide.** *Nanoparticles*. *Int J Mol Sci*, 16: 9368–9384, 2015

Tietze R, Unterweger H, Dürr S, Lyer S, Canella L, Kudejova P, Wagner FM, Petry W, Taccardi N, Alexiou C: **Boron containing magnetic nanoparticles for neutron capture therapy – An innovative approach for specifically targeting tumors.** *Applied Radiation and Isotopes*, 106: 151–155, 2015

Friedrich RP, Janko C, Pöttler M, Tripal P, Zaloga J, Cicha I, Dürr S, Nowak J, Odenbach S, Slabu I, Liebl M, Trahms L, Stapf M, Hilger I, Lyer S, Alexiou C: **Flow cytometry for intracellular SPION quantification: Specificity and sensitivity in comparison with spectroscopic methods.** *Int J Nanomedicine*, 10: 4185–4201, 2015

Turcu R, Craciunescu I, Garamus VM, Janko C, Lyer S, Tietze R, Alexiou C, Vekas L: **Magnetic microgels for drug-targeting applications: Physical–chemical properties and cytotoxicity evaluation.** *JMMM*, 380: 207–314, 2015

Szekeres M, Illés E, Janko C, Farkas K, Tóth IY, Nesztor D, Zupkó I, Földes I, Alexiou C, Tombácz E: **Hemocompatibility and Biomedical Potential of Poly(Gallic Acid) Coated Iron Oxide Nanoparticles for Theranostic Use.** *J Nanomed Nanotechnol*, 5: 252–275, 2015

Zirngibl M, Fürnrohr B, Janko C, Muñoz L, Voll R, Gregory C, Schett G, Herrmann M: **Loading of nuclear autoantigens prototypically recognized by SLE sera into late apoptotic vesicles requires intact microtubules and MLCK activity.** *Clin Exp Immunol*, 179: 39–49, 2015

Sjöwall C, Zapf J, von Löhneysen S, Magorivska I, Biermann M, Janko C, Winkler S, Bilyy R, Schett G, Herrmann M, Muñoz LE: **Altered glycosylation of complexed native IgG molecules is associated with disease activity of systemic lupus erythematosus.** *Lupus*, 24: 569–581, 2015

Lyer S, Singh R, Tietze R, Alexiou C: **Magnetic Nanoparticles for Magnetic Drug Targeting.** *Biomed Tech*, 60: 465–475, 2015

Lyer S, Tietze R, Unterweger H, Zaloga J, Singh R, Matuszak J, Pöttler M, Friedrich RP, Dürr S, Cicha I, Janko C, Alexiou C: **Nanomaterial Innovation: The SEON-concept for an Improved Cancer Therapy with Magnetic Nanoparticles.** *Nanomedicine (Lond)* 10: 3287–304, 2015

Urschel K, Cicha I: **TNF- α in the cardiovascular system: from physiology to therapy.** *Int J Interferon Cytokine Mediat Res* 7: 9–25, 2015

Cicha I: **Thrombosis: Novel nanomedical concepts of diagnosis and treatment.** *World J Cardiol*, 7: 434–441, 2015

Tietze R, Zaloga J, Unterweger H, Lyer S, Friedrich RP, Janko C, Pöttler M, Dürr S, Alexiou C: **Magnetic Nanoparticle based Drug Delivery for Cancer Therapy.** *BBRC* 468: 463–470, 2015

Koch M, Freundl AJ, Agaimy A, Kiesewetter F, Künzel J, Cicha I, Alexiou C: **Atypical Fibroxanthoma – Histological Diagnosis, Immunohistochemical Markers and Concepts of Therapy.** *Anticancer Res* 35: 5717–5735, 2015

Cicha I, Singh R, Garlich CD, Alexiou C: **Nano-Bio-materials for cardiovascular applications: Clinical perspective.** *J Control Release* 229: 23–36, 2016

2014

Chaurio RA, Muñoz LE, Maueröder C, Janko C, Harrer T, Föhnrohr B, Niederweis M, Bilyy R, Schett G, Herrmann M, Berens C: **The progression of cell death affects the rejection of allogeneic tumors in immune-competent mice – implications for cancer therapy.** *Front Immunol.* 5: 2–12, 2014

Dürr S, Söder S, Rösler W, Schlechtweg P, Schick B, Alexiou C: **Unklarer Tumor im Bereich des Ohrläppchens.** *Laryngorhinootologie* 93: 469–70, 2014

Silva R, Singh R, Sarker B, Papageorgiou DG, Juhasz JA, Roether JA, Cicha I, Kaschta J, Schubert DW, Chrissafis K, Detsch R, Boccaccini AR: **Hybrid hydrogels based on keratin and alginate for tissue engineering.** *J. Mater. Chem. B*, 2: 5441–5451, 2014

Zaloga J, Janko C, Nowak J, Matuszak J, Knap S, Eberbeck D, Tietze R, Unterweger H, Friedrich RP, Dürr S, Heimke-Brinck R, Baum E, Cicha I, Dorje F, Odenbach S, Lyer S, Lee G, Alexiou C: **Development of a lauric acid/albumin hybrid iron oxide nanoparticle system with improved biocompatibility.** *Int J Nanomedicine*, 9: 4847–4866, 2014

Sarker B, Singh R, Silva R, Roether JA, Kaschta J, Detsch R, Schubert DW, Cicha I, Boccaccini AR: **Evaluation of fibroblasts adhesion and proliferation on alginate-gelatin crosslinked hydrogel.** *PLoS One*, 9: e107952, 2014

Wild J, Söhnlein O, Diel B, Urschel K, Garlichs CD, Cicha I: **Rubbing salt into wounded endothelium: sodium potentiates proatherogenic effects of TNF- α under non-uniform shear stress.** *Thromb Haemost.* 112: 183–95, 2014

Schauer C, Janko C, Muñoz LE, Yi Zhao, Kienhöfer D, Frey B, Lell M, Manger B, Rech J, Naschberger E, Holmdahl R, Krenn V, Harrer T, Jeremic I, Bilyy R, Schett G, Hoffmann M, Herrmann M: **Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines.** *Nat Med.* 20: 511–7, 2014

Bermel C, Saalabian AA, Horch RE, Dörrler A, Alexiou C, Lyer S, Neuhuber WL, Arkudas A, Kneser U: **Vascularization of the Dorsal Base of the Second Metacarpal Bone: An Anatomical Study Using C-Arm Cone Beam Computed Tomography.** *Plast Reconstr Surg* 134: 72e–80e, 2014

Rahn H, Alexiou C, Trahms L, Odenbach S: **3-Dimensional quantitative detection of nanoparticle content in biological tissue samples after local cancer treatment.** *JMMM* 360: 92–97, 2014

Matuszak J, Zaloga J, Friedrich RP, Lyer S, Nowak J, Odenbach S, Alexiou C, Cicha I: **Endothelial biocompatibility and accumulation of SPION under flow conditions.** *JMMM*, 380: 20–26, 2014

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: **Development and characterization of magnetic iron oxide nanoparticles with a cisplatin-bearing polymer coating for targeted drug delivery.** *International Journal of Nanomedicine*, 9: 3659–3676, 2014

Turcu R, Craciunescu I, Garamus VM, Janko C, Lyer S, Tietze R, Alexiou C, Vekas L: **Magnetic microgels for drug targeting applications: Physical–chemical properties and cytotoxicity evaluation.** *JMMM* 380: 307–314, 2014

Janko C, Filipović M, Muñoz LE, Schorn C, Schett G, Ivanović-Burmazović I, Herrmann M: **Redox Modulation of HMGB1-Related Signaling.** *Antioxid Redox Signal*: 20: 1075–85. doi: 10.1089/ars.2013.5179, 2014

Cicha I, Garlichs CD, Alexiou C: **Cardiovascular therapy through nanotechnology – how far are we still from bedside?** *Eur. J. Nanomed.* 6: 63–87, 2014

Dürr S, Alexiou C: **Tumorthérapie mit magnetischen Nanopartikeln. Arzneimittel-, Therapie-Kritik & Medizin und Umwelt** (Hans Marseille Verlag GmbH, München) Folge 3: 685–692, 2014

2013

Dürr S, Schmidt W, Janko C, Krämer HP, Tripal P, Eiermann F, Tietze R, Lyer S, Alexiou C: **A novel magnetic field device for inducing hyperthermia using magnetic nanoparticles.** *Biomed Tech* 2013; 58 (Suppl 1): doi:10.1515/bmt-2013-4129, 2013

Tietze R, Duerr S, Lyer S, Taccardi N, Wasserscheid P, Canella L, Wagner F, Petry W, Alexiou C: **Phantom studies of neutron capture of boron containing magnetic nanoparticles.** *Biomedical Engineering – Biomedizinische Technik*: 58 (Suppl 1): 4045, 2013

Sarter K, Janko C, André S, Muñoz LE, Schorn C, Winkler S, Rech J, Kaltner H, Lorenz HM, Schiller M, Andreoli L, Manfredi AA, Isenberg DA, Schett G, Herrmann M, Gabius HJ: **Autoantibodies against galectins are associated with antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus.** *Glycobiology*, 23: 12–22, 2013

Chaurio R, Janko C, Schorn C, Maueröder C, Bilyy R, Gaipal U, Schett G, Berens C, Frey B, Muñoz LE: **UVB-irradiated apoptotic cells induce accelerated growth of co-implanted viable tumor cells in immune competent mice.** *Autoimmunity* 46: 317–22, 2013

Muñoz LE, Maueröder C, Chaurio R, Berens C, Herrmann M, Janko C: **Colourful death: six-parameter classification of cell death by flow cytometry-dead cells tell tales.** *Autoimmunity*, 46: 336–41, 2013

Mattecka S, Bock C, Vogt B, Yapici G, Schrödl W, Janko C, Schindler R, Sheriff A: **CRP and SAP from different species have different membrane ligand specificities.** *Autoimmunity* 46: 347–50, 2013

Janko C, Muñoz L, Chaurio R, Maueröder C, Berens C, Lauber K, Herrmann M: **Navigation to the graveyard-induction of various pathways of necrosis and their classification by flow cytometry.** *Methods Mol Biol.*1004: 3–15, 2013

Horch RE, Boos AM, Quan Y, Bleiziffer O, Detsch R, Boccaccini AR, Alexiou C, Sun J, Beier JP, Arkudas A: **Cancer research by means of tissue engineering – is there a rationale?** *J. Cell. Mol. Med.* 17: 1197–1206, 2013

Dürr S, Tietze R, Lyer S, Janko C, Schreiber E, Mann J, Turcu R, Gitter K, Odenbach S, Vasylyev S, Herrmann M, Peukert W, Alexiou C: **Characterizations of drug carrying magnetic nanoparticles for tumor therapy: biological outcome and first immunological aspects.** *Magneto hydrodynamics,* 49: 191–198, 2013

Alexiou C: **Nanomedizin.** *HNO* 61: 197–201, 2013

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: **Efficient drug-delivery using magnetic nanoparticles – biodistribution and therapeutic effects in tumour bearing rabbits.** *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine,* 9: 961–971, 2013

Janko C, Dürr S, Muñoz LE, Lyer S, Chaurio R, Tietze R, von Löhneysen S, Schorn C, Herrmann M, Alexiou C: **Magnetic Drug Targeting Reduces the Chemotherapeutic Burden on Circulating Leukocytes.** *Int. J. Mol. Sci.:* 14, 7341–7355, 2013

Janko C, Jeremic I, Biermann M, Chaurio R, Schorn C, Muñoz LE, Herrmann M: **Cooperative binding of Annexin A5 to phosphatidylserine on apoptotic cell membranes.** *Phys Biol. Dec;* 10(6): 065006. doi: 10.1088/1478–3975/10/6/065006, 2013

Cicha I, Lyer S, Alexiou C, Garlichs CD: **Nanomedicine in diagnostics and therapy of cardiovascular diseases: beyond atherosclerotic plaque imaging.** *Nanotechnol Rev* 2: 449–472, 2013

Dürr S, Janko C, Lyer S, Tripal P, Schwarz M, Zaloga J, Tietze R, Alexiou C: **Magnetic nanoparticles for cancer therapy.** *Nanotechnol Rev* 2: 395–409, 2013

Schwarz M, Dörfler A, Engelhorn T, Struffert T, Tietze R, Janko C, Tripal P, Cicha I, Dürr S, Alexiou C, Lyer S: **Imaging modalities using magnetic nanoparticles – overview of the developments in recent years.** *Nanotechnol Rev* 2: 381–394, 2013

Sarker B, Lyer S, Arkudas A, Boccaccini AR: **Collagen/silica nanocomposites and hybrids for bone tissue engineering.** *Nanotechnol Rev* 2: 427–447, 2013

Bigdeli AK, Lyer S, Detsch R, Boccaccini AR, Beier JP, Kneser U, Horch RE, Arkudas A: **Nanotechnologies in tissue engineering.** *Nanotechnology Review* 2: 411–425, 2013

Alexiou C: **Biomedical nanotechnologies.** *Nanotechnol Rev* 2: 379–379, 2013

Biermann M, Maueröder C, Brauner JM, Chaurio R, Janko C, Herrmann M, Muñoz LE: **Surface code-biophysical signals for apoptotic cell clearance.** *Phys Biol.:* 10: 065007. doi: 10.1088/1478–3975/10/6/065007, 2013

2012

Wiest I, Alexiou C, Kuhn C, Schulze S, Kunze S, Mayr D, Betz P, Jescke U, Dian D: **Expression of different carbohydrate tumour markers and Gelactins 1 and 3 in normal squamous and malignant epithelia of the upper aerodigestive tract.** *Anticancer Res* 32: 2023–2030, 2012

Dürr S, Lyer S, Mann J, Janko C, Tietze R, Schreiber E, Herrmann M, Alexiou C: **Real-time Cell Analysis of Human Cancer Cell Lines after Chemotherapy with Functionalized Magnetic Nanoparticles.** *Anticancer Res* 32: 1983–1990, 2012

Dürr S, Tietze R, Lyer S, Alexiou C: **Nanomedizin in der HNO-Heilkunde – ein Ausblick; Nanomedicine in Otorhinolaryngology – Future Prospects.** *Laryngo-Rhino-Otol* 91: 6–12, 2012

Tietze R, Lyer S, Dürr S, Alexiou C: **Nanoparticles for cancer therapy using magnetic forces.** *Nanomedicine* 7: 1–10, 2012

2011

Alexiou C, Tietze R, Schreiber E, Lyer S: **Pharmakotherapie mittels Nanomedizin. Magnetische Nanopartikel für Hyperthermie und Drug Delivery: Neue Chancen für die Krebsbehandlung.** *Der Onkologe* 17: 405–412, 2011

Tietze R, Rahn H, Lyer S, Schreiber E, Mann J, Odenbach S, Alexiou C: **Visualization of superparamagnetic nanoparticles in vascular tissue using XpCT and histology.** *Histochem Cell Biol,* 135: 153–158, 2011

Alexiou C, Tietze R, Schreiber E, Jurgons R, Richter H, Trahms L, Rahn H, Odenbach S, Lyer S: **Cancer therapy with drug loaded magnetic nanoparticles – magnetic drug targeting.** *JMMMM,* 323: 1404–1407, 2011

2010

Lyer S, Tietze R, Trahms L, Rahn H, Odenbach S, Alexiou C: **Cancer therapy with magnetic nanoparticles visualized with MRI, X-ray-tomography, Magnetorelaxometry and Histology.** Proceedings of the first international workshop on Magnetic Particle Imaging, Magnetic Nanoparticles, Particle Science, Imaging Technology and Clinical Applications: 177–183, 2010

Rahn H, Lyer S, Tietze R, Richter H, Alexiou C, Eberbeck D, Wiekhorst F, Trahms L, Beckmann F, Odenbach S: **SR μ CT and MRX analysis of ferrofluid accumulation in bovine arteries: a step further in the understanding of Magnetic Drug Targeting.** Physics Procedia 9: 258–261, 2010

Lyer S, Tietze R, Jurgons R, Struffert T, Engelhorn T, Schreiber E, Dörfner A, Alexiou C: **Visualisation of Tumour Regression after Local Chemotherapy with Magnetic Nanoparticles – A Pilot Study.** Anticancer Res 30 : 1553 – 1558, 2010

Alexiou C, Tietze R, Schreiber E, Lyer S: **Pharmakotherapie mittels Nanomedizin. Magnetische Nanopartikel für Hyperthermie und Drug Delivery.** Neue Chancen für die Krebsbehandlung. Bundesgesundheitsblatt, 53: 839 – 845, 2010

Tietze R, Schreiber E, Lyer S, Alexiou C: **Mitoxantrone loaded superparamagnetic nanoparticles for drug targeting: a versatile and sensitive method for quantification of drug enrichment in rabbit tissues using HPLC-UV.** Journal of Biomedicine and Biotechnology, 2010: 8 pages, 2010

Hertel V, Bozzato A, Alexiou C: **Unilateral neck mass, dysphagia and dyspnea.** HNO 58:818 – 822, 2010

Wiest I, Alexiou C, Mayr D, Schulze S, Kuhn C, Kunze S, Büttner M, Betz P, Jeschke U: **Expression of the carbohydrate tumor marker Sialyl Lewis a (Ca19 – 9) in squamous cell carcinoma of the larynx.** Anticancer Res. 30:1849–53, 2010

Mantsopoulos K, Schwarz S, Psychogios G, Zenk J, Alexiou C: **Unclear parapharyngeal mass.** HNO 58: 708 – 712; 2010

2009

Mantsopoulos K, Psychogios G, Hartmann A, Koch M, Alexiou C: **Vagusneurinoma as a differential diagnose of a cervical tumor: report of a case.** Laryngorhinootologie. 88: 729 – 731, 2009

Birk S, Michaeli P, Kapsreiter M, Iro H, Alexiou C: **Dislocation of voice prostheses: Interdisciplinary management of diagnostics and treatment.** HNO, 1126 – 1130, 2009

Rahn H, Lyer S, Richter H, Gomez-Morilla I, Alexiou C, Eberbeck D, Wiekhorst F, Trahms L: **SR μ CT and MRX analyses of ferrofluid agglomeration in bovine arteries – a step further in the understanding of Magnetic Drug Targeting.** WC 2009, IFMBE Proceedings 25: 484 – 487, 2009

Lyer S, Tietze R, Jurgons R, Richter H, Wiekhorst F, Schwarz K, Trahms L, Alexiou C: **Distribution of Magnetic Nanoparticles after Magnetic drug Targeting in an ex vivo Bovine Artery Model.** WC 2009, IFMBE Proceedings 25: 484 – 487, 2009

Richter H, Wiekhorst F, Schwarz K, Lyer S, Tietze R, Alexiou C, Trahms L: **Magnetorelaxometric quantification of magnetic nanoparticles in an artery model after ex vivo Magnetic Drug Targeting.** Physics in Medicine and Biology, 54: N417 – 424, 2009

Rahn H, Gomez-Morilla I, Jurgons R, Alexiou C, Eberbeck D, Odenbach S: **Tomographic examination of magnetic nanoparticles as drug carriers.** JMMM 321: 1517 – 1520, 2009

Tietze R, Jurgons R, Lyer S, Schreiber E, Wiekhorst F, Eberbeck D, Richter H, Steinhoff U, Trahms L, Alexiou C: **Quantification of drug-loaded magnetic nanoparticles in rabbit liver and tumor after in vivo administration.** JMMM, 321: 1465 – 1468, 2009

Lyer S, Tietze R, Jurgons R, Richter H, Wiekhorst F, Schwarz K, Trahms L, Alexiou C: **Distribution of magnetic nanoparticles after Magnetic Drug Targeting in an ex vivo bovine artery model.** 11th International Congress of the IUPESM. Medical Physics and Biomedical Engineering, World Congress: p. 63, 2009

Danksagung

Wir danken der Else Kröner-Fresenius-Stiftung (Bad Homburg v. d. H.) für die Förderung der W3-Stiftungsprofessur für Nanomedizin am Universitätsklinikum Erlangen und konsekutiver Einzelprojekte.

Des Weiteren danken wir der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), der Europäischen Union (EU), dem Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (BMWi), dem Bayerischen Staatsministerium für Umwelt und Verbraucherschutz, dem Bayerischen Staatsministerium für Wirtschaft, Landesentwicklung und Energie, der Stiftung Deutsche Krebshilfe (Bonn), der Wilhelm Sander-Stiftung (München), der Manfred Roth-Stiftung (Fürth), der Staedtler Stiftung (Nürnberg), der Dr. Robert Pflieger-Stiftung (Bamberg), der Margarete Ammon-Stiftung (München), der Dr. Georg und Lu Zimmermann-Stiftung (Thannhausen), der Forschungsstiftung Medizin am Universitätsklinikum Erlangen, dem Universitätsbund Erlangen-Nürnberg e.V., dem Verein zur Förderung des Tumorzentrums der Universität Erlangen-Nürnberg e.V., der Universität Bayern e.V., der Emerging Fields Initiative der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg und dem ELAN-Programm der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg für die Förderung von Verbund- und Einzelprojekten.

Darüber hinaus danken wir auch den zahlreichen Einzelspendern (unter anderem Herrn Ralf Meister, München; Familie Urban und Herrn Hack, Rüssenbach/Ebermannstadt) für ihre Unterstützung.

Ferner danken wir allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Sektion für Experimentelle Onkologie und Nanomedizin (SEON), der Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Erlangen und der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, den studentischen Hilfskräften, Gastdozenten und Gastwissenschaftlern und allen nationalen und internationalen Kooperationspartnern für ihr Engagement und ihre Unterstützung.

Acknowledgments

We thank the Else Kröner-Fresenius-Stiftung (Bad Homburg v. d. H.) for the promotion of the W3-Endowed Professorship for Nanomedicine at the Universitätsklinikum Erlangen and funding of consecutive individual projects.

We also thank the German Research Foundation (DFG), the Federal Ministry of Education and Research (BMBF), the European Union (EU), the Federal Ministry for Economic Affairs and Energy (BMWi), the Bavarian State Ministry for the Environment and Consumer Protection, the Bavarian State Ministry for Economic, Land Development and Energy, Deutsche Krebshilfe (Bonn), the Wilhelm Sander-Stiftung (Munich), the Manfred Roth-Stiftung (Fürth), the Staedtler Stiftung (Nuremberg), the Dr. Robert Pflieger-Stiftung (Bamberg), the Margarete Ammon-Stiftung (Munich), the Dr. Georg und Lu Zimmermann-Stiftung (Thannhausen), the Forschungsstiftung Medizin am Universitätsklinikum Erlangen, the Universitätsbund Erlangen-Nürnberg e. V., Verein zur Förderung des Tumorzentrums der Universität Erlangen-Nürnberg e. V., the Universität Bayern e. V., the Emerging Fields Initiative of the Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, the ELAN program of the Medical Faculty of the Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg for the promotion of collaborative and individual projects. In addition, we also thank the numerous individual donors (including Mr. Ralf Meister, Munich, Family Urban and Mr. Hack, Rüssenbach/Ebermannstadt) for their support.

We also thank all of our staff at the Section of Experimental Oncology and Nanomedicine (SEON), of the Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, of the Universitätsklinikum Erlangen and of the Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, student assistants, visiting professors and scientists and all national and international partners for their dedication and continuing support.

Wir danken

We thank





finanziert durch
Bayerisches Staatsministerium für
Umwelt und Verbraucherschutz



Bayerisches Staatsministerium für
Gesundheit und Pflege



Bayerisches Staatsministerium für
Wirtschaft, Landesentwicklung und Energie



GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Gefördert durch:



Bundesministerium
für Wirtschaft
und Energie

aufgrund eines Beschlusses
des Deutschen Bundestages

Abbildungsnachweis

Photo Credits

Titelfoto [Cover photo](#)

David Hartfiel, © Andrea Geiss - stock.adobe.com, fotolia/Gorodenkoff Productions OU,

Anestis Aslanidis, Bernd Böhner, © Blue Planet Studio - stock.adobe.com, David Hartfiel, E&L medical systems GmbH, Friedrich Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, © fotolia/ToheyVector, Elke A. Jung-Wolff, Glasow Erlangen, MBFZ toolcraft GmbH, Landeskrankenhaus-Universitätsklinikum Graz, © peterschreiber.media, Jarun Ontakrai, Physikalisch-Technische Bundesanstalt Berlin, Universitätsklinikum Erlangen, © S. Karger AG, DOI: 10.1159/isbn.978-3-8055-9819-4, Siemens AG, SEON, Harald Sippel.

SCHREIBWEISE

Zur besseren Lesbarkeit verwenden wir bei der Bezeichnung von Personengruppen die männliche Form; selbstverständlich sind dabei die weiblichen Mitglieder eingeschlossen.

RECHTE

Alle Rechte an Texten, Abbildungen und Illustrationen bleiben vorbehalten. Kopien und Nachdrucke (auch auszugsweise) sind – außer zur rein privaten Verwendung – nur nach ausdrücklicher schriftlicher Erlaubnis durch den Herausgeber gestattet. Das Werk einschließlich seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt.

Impressum

HERAUSGEBER

Universitätsklinikum Erlangen
Hals-Nasen-Ohren-Klinik – Kopf- und Halschirurgie
Sektion für Experimentelle Onkologie und Nanomedizin (SEON)
Prof. Dr. Christoph Alexiou
Glückstraße 10 a, 91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 85-33142 · Fax.: +49 9131 85-34808
E-Mail: christoph.alexiou@uk-erlangen.de
URL: www.hno-klinik.uk-erlangen.de/seon-nanomedizin/

V. I. S. D. P.:

Prof. Dr. Christoph Alexiou, Leiter der Sektion für Experimentelle Onkologie und Nanomedizin (SEON) an der Hals-Nasen-Ohren-Klinik – Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Erlangen

REDAKTION

Ilona Hörath (Erlangen)
Manuela Gögl, Tina Niedermaier

GESTALTUNG

Gerd Beck (Nürnberg)

LEKTORAT

Die Kelly GmbH (Bonn)

DRUCK

Offizin Scheufele, Druck und Medien GmbH + Co. KG (Stuttgart)

STAND

14. August 2019

AUFLAGE

500 Exemplare

Imprint

PUBLISHED BY

Universitätsklinikum Erlangen
Department of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery
Section of Experimental Oncology and Nanomedicine (SEON)
Prof. Dr. Christoph Alexiou
Glückstraße 10 a, 91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 85-33142 · Fax.: +49 9131 85-34808
E-Mail: christoph.alexiou@uk-erlangen.de
URL: www.hno-klinik.uk-erlangen.de/seon-nanomedizin/

EDITORIAL STAFF

Ilona Hörath (Erlangen)
Manuela Gögl, Tina Niedermaier

DESIGN

Gerd Beck (Nürnberg)

PROOFREADING

Die Kelly GmbH (Bonn)

PRINT AND PROCESSING

Offizin Scheufele, Druck und Medien GmbH + Co. KG (Stuttgart)

LAST UPDATED

14. August 2019

CIRCULATION

500 Exemplare

Reproduction of the text or parts of it only with the permission of the editor or author.

Tun Sie Gutes

Innovation in der Nanomedizin kostet Geld und ist auch auf private Initiativen angewiesen.

Helfen Sie mit, unsere Grundlagenforschung voranzutreiben und neuartige Diagnose- und Therapiemöglichkeiten in die klinische Anwendung zu bringen.

Werden Sie Förderer, Mäzen oder Zustifter.

Jeder Betrag, den Sie spenden, hilft und wird von der Forschungsstiftung Medizin um einen bestimmten Prozentsatz aufgestockt.

Unterstützen Sie SEON.

Spenden Sie deshalb an die

Do good

Innovation in nanomedicine is cost intensive and relies in part on private support.

Help us translate our work in basic research into novel diagnostic and therapeutic procedures available in clinics.

Become a sponsor, patron or benefactor.

Any amount helps and is matched in part by the Forschungsstiftung Medizin.

Support SEON.

Contact us. If you have any questions, please reach out to Prof. Dr. Christoph Alexiou.



**Forschungs-
Stiftung
Medizin**
am Universitätsklinikum Erlangen



FAU FRIEDRICH-ALEXANDER
UNIVERSITÄT
ERLANGEN-NÜRNBERG
MEDIZINISCHE FAKULTÄT



**Universitätsklinikum
Erlangen**



BANKVERBINDUNG
Forschungsstiftung Medizin am Universitätsklinikum Erlangen:
Sparkasse Erlangen
IBAN DE 69 763 500 000 000 062 000
VERWENDUNGSZWECK Nanomedizin Prof. Alexiou

Treten Sie mit uns in Kontakt. Bei Fragen steht Ihnen Prof. Dr. Christoph Alexiou gerne zur Verfügung.



2009 – 2019 10 YEARS SEON

Innovation Award of the German University Medicine e. V.



2009

Anton von Tröeltsch Prize of the German Society for Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery e. V.

START
of Nanotoxicology Research



Organization of the Nano World Cancer Day

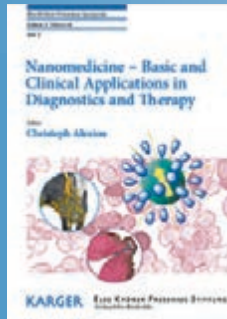
2014

2012

 Else Kröner-Fresenius Stiftung

Establishment of the Else Kröner-Fresenius-Endowed Professorship

2010



Organization of the Else Kröner-Fresenius-Symposium in Pommersfelden

2011



Launch of the angiography system

START
of Regenerative Nanomedicine Research DFG SPP 1681

START
of Cardiovascular Nanomedicine Research



Integration into the DFG Cluster of Excellence Engineering of Advanced Materials (EAM)



Funding within Excellence Center for Medical Technology (BMBF Excellence Cluster)

START

Development of pharmaceutical nanoparticle manufacturing at the University Pharmacy

Visit of Physics Nobel Prize winner Gerd Binnig



2015

2016



First grant from the Manfred Roth-Stiftung

Scientific Lecture Series

Nanotoxicology

Organizing the International Symposium on

**Cardiovascular
Nanomedicine**

START

of Molecular
Communication and
Immuno-oncology
Research

2017

2018

START

Digitalization
in Preclinical Research

START

of Experimental Infection
Research



Project partner
in the DFG-SFB/TRR 225
Biofabrication

Introduction of robot-controlled
magnetic field guidance



2019



Nanomedizin hat Zukunft. Sie eröffnet in der Onkologie, bei kardiovaskulären Erkrankungen oder Infektionserkrankungen neue Möglichkeiten der Diagnose und Therapie. Magnetische Nanopartikel gelten dabei als vielversprechend: Beladen mit Medikamenten, befördern sie den Wirkstoff zielgerichtet dorthin, wo zum Beispiel ein Tumor nebenwirkungsarm bekämpft werden soll.

Auf dem Weg von der nanomedizinischen Grundlagenforschung in die klinische Anwendung hat die Sektion für Experimentelle Onkologie und Nanomedizin (SEON) innerhalb von zehn Jahren große Erfolge erzielt. Die Bilanz ist beeindruckend: Aus Deutschlands erster Professur für Nanomedizin entwickelte sich eine international renommierte Einrichtung für richtungsweisende interdisziplinäre und translationale Forschung.

Nanomedicine has potential. It opens up new possibilities for diagnosis and therapy in oncology, and in cardiovascular or infectious diseases. Magnetic nanoparticles seem to be promising: loaded with drugs, they deliver active substances to where a tumor needs treatment with little side effects.

On the way from basic nanomedical research to clinical application, the Section of Experimental Oncology and Nanomedicine (SEON) has achieved great success over 10 years. The results are impressive: Germany's first professorship for nanomedicine has developed into an internationally renowned institution for trend-setting interdisciplinary and translational research.