

Laudatio
von
Prof. Dr. Jürgen Schölmerich

anlässlich der Verleihung
des Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-
Nachwuchspreises 2015

an
Prof. Dr. Raja Narayana Atreya

Paulskirche, Frankfurt am Main
14. März 2015

Es gilt das gesprochene Wort.

Anrede,

es ist mir eine Ehre und Freude Ihnen heute Herrn Prof. Dr. Atreya und seine Arbeit, die heute mit dem Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Nachwuchspreis 2015 ausgezeichnet wird, vorzustellen.

Wie Sie wissen leben wir Menschen in einer Symbiose mit unseren bakteriellen Bewohnern, die heutzutage als Mikrobiom bezeichnet werden. Ein Großteil dieser Bewohner besiedelt den Intestinaltrakt, also den Darm – hier sind 10-mal mehr Bakterien präsent als unser Körper Zellen aufweist. Angesichts der äonenlangen gemeinsamen Evolution von Wirt und Symbionten besteht eine ausgeprägte Harmonie an der intestinalen Barriere, die diese beiden Populationen trennt. Diese Harmonie wird insbesondere durch Komponenten des angeborenen Immunsystems, das im letzten Jahr Thema der Vergabe des Nachwuchspreises war, sichergestellt. Störungen dieses harmonischen Verhältnisses führen zu Überreaktionen des Körpers, die sich in den sogenannten chronisch entzündlichen Darmerkrankungen äußern, die Ihnen als Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa wahrscheinlich bekannt sind.

Auch wenn das Verständnis der Interaktionen zwischen dem Mikrobiom und dem menschlichen Körper in den letzten Jahren enorm gewachsen ist, ist es bislang schwierig die genannten Störungen derselben zu behandeln. Einen großen Fortschritt bedeutete in den letzten Jahren die Entwicklung von Antikörpern gegen wesentliche Mediatoren der überschießenden Entzündungsantwort, beispielsweise gegen Tumornekrosefaktor. Bedauerlicherweise sind diese Medikamente aber nur bei einem Teil der Patienten erfolgreich, und es wäre angesichts ihrer möglichen Nebenwirkungen und auch ihrer Kosten überaus wünschenswert, wenn eine positive Wirkung beim einzelnen Patienten vorhersagbar würde. Dies wäre dann ein positives Beispiel für die heute viel propagierte und diskutierte sogenannte personalisierte, besser wohl stratifizierende Medizin.

Seit etwa 60 Jahren hat sich die gastrointestinale Endoskopie, also die Betrachtung des Magen-Darm-Trakts von innen mit Hilfe flexibler Endoskope entwickelt. In den 70er und 80er Jahren des letzten Jahrhunderts wurden enorme Fortschritte bzgl. der Technik dieses Verfahrens gemacht, wobei immer eine Kooperation von forschenden Ärzten und innovativen Naturwissenschaftlern zugrunde lag. In den letzten Jahren ist ein erneuter Quantensprung bzgl. der Endoskopie erfolgt. Dieser ermöglichte es strukturelle mikroskopische Veränderungen der Schleimhaut und damit der intestinalen Barriere deutlich besser zu erkennen. Seit Jahren wird auch von einer molekularen Bildgebung gesprochen, die es ermöglichen würde neben Strukturen auch Prozesse abzubilden und damit eine neue Ebene der endoskopischen Bildgebung zu erreichen. Auf diesem Gebiet ist Herr Atreya seit längerer Zeit tätig – einer der bemerkenswertesten Erfolge dieser Entwicklung wird heute mit dem Nachwuchspreis geehrt.

Ich möchte Ihnen zunächst Herrn Atreya kurz vorstellen. Er absolvierte sein Studium der Humanmedizin von 1995-2002 an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Im Anschluss erfolgte seine klinische internistische Weiterbildung von 2003-2007 an der dortigen 1. Medizinischen Klinik. Seine schon während des Studiums durchgeführte Promotionsarbeit zur Rolle des Zytokins Interleukin-6 und der nachgeschalteten Signalwege in der Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen wurde mit summa cum laude bewertet und führte bereits vor dem Staatsexamen

zu einer Publikation in Nature Medicine und zu mehreren Preisen. Auch diese Arbeit mündete in klinischen Anwendungen.

Im Anschluss an die Internistische Weiterbildung vertiefte Herr Atreya seine grundlagenwissenschaftlich orientierte Ausbildung von 2007-2009 im DFG geförderten Graduiertenkolleg „Antigen-spezifische Immuntherapie“ ebenfalls an der Johannes Gutenberg-Universität. Er setzte hier seine Arbeiten zu Pathomechanismen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen fort. 2010 wechselte er dann mit seinem Mentor, Herrn Prof. Markus Neurath, an die Medizinische Klinik I der Universität Erlangen/Nürnberg, wo er seine internistische und gastroenterologische Weiterbildung fortsetzte und eine Arbeitsgruppe „Patientenorientierte Forschung und innovative Therapiestrategien bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen“ aufbaute. Er wurde dort zum Juniorprofessor berufen und beteiligte sich als translational forschender Arzt weiter an der dafür notwendigen Betreuung von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, insbesondere auch in der dafür erforderlichen Abteilung für Endoskopie. Seit Oktober 2013 ist er Oberarzt und leitet den Bereich für chronisch entzündliche Darmerkrankungen an der Klinik. Die Arbeiten seiner Arbeitsgruppe führten zu zahlreichen Publikationen in ausgezeichneten nationalen und internationalen Zeitschriften, unter denen die heute gewürdigte Arbeit noch einmal herausragt.

Was hat nun die bereits erwähnte Arbeit „In vivo imaging using fluorescent antibodies to tumor necrosis factor predicts therapeutic response in Crohn's disease“, die ebenfalls in Nature Medicine publiziert wurde für eine Bedeutung? Es ist aus früheren Untersuchungen, auch aus der Arbeitsgruppe von Herrn Atreya bekannt, dass die therapeutisch genutzten Antikörper die membrangebundene Form des Tumornekrosefaktors binden, d. h. dass sie an Zellen andocken die im Rahmen der Entzündungsantwort und der Barriere-Stabilisierung eine Rolle spielen. Ein neues endoskopisches Verfahren, die konfokale Laserendomikroskopie, vermag die Auflösung in den mikroskopischen Level zu erhöhen. Hierbei gelingt es auch in die Tiefe der Mucosa vorzudringen und entsprechende Bilder zu generieren. Dabei wird meist Autofluoreszenz oder intravenös applizierte Fluoreszenz als Hilfsmittel benutzt. Der entscheidende Fortschritt in der Arbeit von Herrn Atreya ist die lokale Applikation eines fluoreszierenden Antikörpers auf endoskopisch sichtbar entzündete Regionen. Der Antikörper, der einem der therapeutisch verwendeten Antikörper entspricht, bindet dann an die membrangebundenen Tumornekrosefaktormoleküle und es ist möglich die fluoreszierenden Zellen zu zählen, die dieses Entzündungsmolekül an ihre Oberfläche tragen. Das Verfahren wurde zunächst ex vivo, also im Reagenzglas, an Biopsien erprobt und dann tatsächlich in einer klinischen Studie an Patienten praktisch erprobt. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer Anzahl von über 20 positiven Zellen pro Bildebene fast quantitativ auf die in der Folge durchgeführte Therapie mit dem Antikörper ansprechen, während dies bei Patienten mit einer geringeren Zahl positiver Zellen in nur 15 % der Fall war. Das bedeutet, dass sich hier ein Therapieansprechen in 85 % und ein fehlendes Ansprechen in 92 % voraussagen ließ. Wie immer in der Biologie und Medizin finden sich keine 100 % Effekte aber doch eine hohe Sicherheit der Beurteilung. Dies galt nicht nur für das klinische Ansprechen sondern auch für die endoskopisch sichtbare Abheilung der Schleimhaut ebenso wie für eine Besserung des histologischen Entzündungsscores, also einer mikroskopischen Beurteilung die als Goldstandard angesehen werden kann. Damit hat Herr Atreya mit seiner Arbeitsgruppe erstmals ein Instrument geschaffen, das die Möglichkeit der Vorhersage der Wirksamkeit einer aufwendigen und auch nicht nebenwirkungsfreien Therapie bei chronischer intestinaler Entzündung erlaubt. Er hat damit die Endoskopie einen Schritt weiter entwickelt. Wie

bereits bei den früheren oben erwähnten Entwicklungsschritten der Endoskopie war eine Zusammenarbeit von innovativen Klinikern und Naturwissenschaftlern, in diesem Falle Pharmazeuten, Voraussetzung des Erfolges.

Wohin könnten die Entwicklungen führen? Das benutzte Prinzip lässt sich natürlich für andere entzündliche Erkrankungen wie beispielsweise der Gelenke oder auch der Haut nutzen. Es kann auch der Charakterisierung von bösartigen Schleimhautläsionen und deren molekularer Signaturen als Grundlage einer gezielten Therapie dienen. Voraussetzung ist natürlich, dass die entsprechenden Moleküle bekannt und entsprechende Antikörper verfügbar sind. Die Daten müssen sicher auch in größeren Studien bestätigt werden, und es müssen regulatorische Fragen geklärt sein bevor diese Verfahren breite Anwendung finden.

Lassen Sie mich schließen mit einem weiteren Blick auf den Preisträger. Wie mir seine Frau, die ebenfalls eine sehr erfolgreiche Wissenschaftlerin auf dem Gebiet chronisch-entzündlicher Erkrankungen und deren immunologischer Grundlagen ist, verraten hat, verbringt Herr Atreya mit seiner Familie regelmäßig Stunden auf der A3 zwischen Erlangen und dem Rhein-Main-Gebiet, nicht um hier Preise zu empfangen sondern um seine hier lebenden Eltern und Geschwister zu besuchen – er ist also ein Familienmensch und demzufolge begeistert von seinem kleinen Sohn Oskar der im Juli ein Jahr alt wird. Er betätigt sich phasenweise auch als Koch, wobei die Künste auf Rührei, Pizza und Züricher Geschnetzeltes beschränkt sind. Schließlich ist er ein großer Fußballfan – allerdings nicht der Frankfurter Eintracht sondern Mainz 05 verbunden. Zu Schulzeiten war sein Berufswunsch Fußballkommentator – es ist also überaus erfreulich, dass sich dies durch Studium und Anregungen in der Mainzer Zeit deutlich gewandelt hat. Verschiedene Arbeiten und Befunde, die nach der heute gewürdigten Publikation erschienen sind bzw. erarbeitet wurden, weisen weitere Wege in die Zukunft der Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen und ich bin sicher, dass Herr Atreya seinen beruflichen Weg weiter so erfolgreich gehen wird. Ich darf Ihnen, Herr Atreya, herzlich gratulieren und wünsche Ihnen für die Zukunft neben wissenschaftlichen Erfolgen Gesundheit und gelegentliche Erfolge beim Kochen und beim Fußball.

Ihnen allen danke ich für Ihre Aufmerksamkeit.