

Zytostatika mit Fernzünder: Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Nachwuchspreis 2024 geht an Johannes Karges

Chemiker der Ruhr-Universität Bochum schaltet ungiftige Vorstufen von Platinpräparaten erst in Krebszellen mit Licht oder Ultraschall scharf

Der Chemiker Dr. Johannes Karges (31) von der Ruhr-Universität Bochum wird mit dem Paul Ehrlich-und-Ludwig Darmstaedter-Nachwuchspreis 2024 ausgezeichnet. Das gab der Stiftungsrat der Paul Ehrlich-Stiftung heute bekannt. Der Preisträger hat entdeckt, wie sich platinhaltige Chemotherapeutika nur im Tumorgewebe anreichern und erst dort aktivieren lassen. Als Trigger dafür nutzt er Licht oder Ultraschall. Präklinisch hat er den Nachweis dieser Verfahren bereits erbracht. Ihre Translation in die klinische Praxis könnte die gravierenden Nebenwirkungen dieser weltweit am häufigsten eingesetzten Krebsmedikamente drastisch verringern und ihre Wirksamkeit deutlich erhöhen.

FRANKFURT. Rund die Hälfte aller Chemotherapien weltweit wird mit Cisplatin und zwei seiner Abkömmlinge vorgenommen. Es handelt sich um Zytostatika, die Krebszellen daran hindern, sich zu teilen. Seit Jahrzehnten zeigen sie gegen einige Krebsarten beeindruckende Erfolge. Allerdings rufen sie schnell Resistenzen hervor. Weil die Platinpräparate auch die Teilung gesunder Körperzellen hemmen, sind sie mit schweren Nebenwirkungen verbunden, die von Übelkeit und Erbrechen über Nieren-, Gehör- und Nervenschädigungen bis hin zur Hemmung der Blutbildung im Knochenmark reichen. Seit langem wird deshalb nach einer Möglichkeit gesucht, diese Zytostatika nur in den Krebszellen wirken zu lassen, die sie vernichten sollen. Dann wären sie im Sinne von Paul Ehrlich Zauberkugeln ähnlich, die ausschließlich die Krankheit kurieren, ohne dem Rest des Körpers zu schaden. Die Forschung von Johannes Karges und seinem Team haben diese Vision wiederbelebt.

Die beiden Ausgangsfragen dieser Forschung waren: Wie können wir das Zytostatikum oder eine Vorstufe davon selektiv im Tumor anreichern? Wie können wir es dort selektiv aktivieren? Die Antwort besteht in der Konstruktion von winzigen Kügelchen (Nanopartikeln), die zu groß sind, um gesundes Gewebe zu durchdringen, aber klein genug, um sich zwischen Krebszellen zu drängen. Gesunde Zellen sind nämlich eng miteinander verfugt, während der Zusammenhang von Tumorgewebe der hohen Teilungsgeschwindigkeit seiner Zellen wegen lückenhaft ist. Die Nanopartikel sind mit eingebauten Empfängern versehen, die durch externe Signale aktiviert werden. Als Empfänger eignen sich Photo- oder Sonosensibilisatoren. Das sind Moleküle, die über die Eigenschaft verfügen, die Energie von aufgenommenem Licht oder Schall in chemische Reaktionen umzusetzen, bei denen Elektronen abgegeben und aufgenommen werden (Redoxreaktionen).

Zusammen mit seinem chinesischen Forschungspartner Prof. Haihua Xiao hat Karges – um im Bild zu bleiben – bisher mit Erfolg zwei Gemische erprobt, die

durch diese Zeitzündler in den Krebszellen zur Explosion gebracht werden können. Im ersten Fall koppelte er den Wirkstoff Oxaliplatin an einen Photosensibilisator und band beide Moleküle in ein fettlösliches Polymer ein. Die Enden dieses Polymers versah er mit wasserlöslichen Peptiden, die als Adresstiketten für den Transport in den Zellkern fungierten. In Selbstorganisation lagerten sich die so entstandenen Ketten zu Kügelchen von 80 Nanometer Durchmesser zusammen. Wenn diese Kügelchen den Kern der Krebszelle erreicht hatten, geschah nichts, solange Dunkelheit herrschte. Aber in dem Moment, in dem sie mit rotem Licht bestrahlt wurden, zerfielen sie und setzten Oxaliplatin und hochaggressiven Sauerstoff frei, was die Krebszellen zerstörte.

Rotes Licht dringt allerdings nicht tiefer als einen Zentimeter in einen Organismus ein. Die meisten Tumoren des Menschen könnte es nicht erreichen. Ultraschallwellen legen im Körper die zehnfache Strecke zurück. Im zweiten Fall berechnete Karges deshalb am Computer, welche Sonosensibilisatoren eine ungiftige Vorstufe (Prodrug) von Cisplatin durch Bestrahlung mit Ultraschallwellen in den giftigen Wirkstoff umwandeln könnten. Er fand heraus, dass Hämoglobin sich dafür am besten eignet, und packte das Biomolekül mit der Prodrug auf die bewährte Weise in Nanopartikel zusammen. Wieder reicherten sich die Partikel selektiv in Krebszellen an. Während sie unter physiologischen Bedingungen stabil blieben, wurde die Prodrug dort nach Beschallung in Gegenwart von Ascorbinsäure innerhalb von wenigen Minuten vollständig in Cisplatin umgewandelt.

Ihre in Zellkulturen gewonnenen Erkenntnisse konnten Karges und Xiao in Versuchen mit Mäusen eindrucksvoll bestätigen. In beiden beschriebenen Fällen verschwanden die Tumore der Tiere, denen die Nanopartikel injiziert worden waren, nach externer Bestrahlung mit Rotlicht oder mit Ultraschall innerhalb kurzer Zeit fast vollständig.

Dr. rer. nat. Johannes Karges studierte von 2011 bis 2016 Chemie an der Philipps-Universität in Marburg und am Imperial College in London. Als Doktorand forschte er auf dem Gebiet der Bioanorganik an der École Nationale Supérieure de Chimie de Paris und an der Sun Yat-Sen-Universität in Guangzhou in China. Nach seiner Promotion arbeitete er von 2020 bis 2022 als Postdoktorand an der University of California, San Diego, in La Jolla. Seit November 2022 leitet er als Liebig Fellow des Fonds der Chemischen Industrie seine eigene Forschungsgruppe an der Ruhr-Universität Bochum.

Der Preis wird – zusammen mit dem Hauptpreis 2024 – am 14. März 2024 um 17 Uhr vom Vorsitzenden des Stiftungsrates der Paul Ehrlich-Stiftung in der Frankfurter Paulskirche verliehen.

Bilder des Preisträgers **und ausführliche Hintergrundinformation** „Ferngesteuerte Zauberkekeln“ zum Download auf: www.paul-ehrllich-stiftung.de

Weitere Informationen

Pressestelle Paul Ehrlich-Stiftung

Joachim Pietzsch

Tel.: +49 (0)69 36007188

E-Mail: j.pietzsch@wissenswert.com

www.paul-ehrlich-stiftung.de

Der 2006 erstmals vergebene **Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Nachwuchspreis** wird von der Paul Ehrlich-Stiftung einmal jährlich an einen in Deutschland tätigen Nachwuchswissenschaftler oder eine in Deutschland tätige Nachwuchswissenschaftlerin verliehen, und zwar für herausragende Leistungen in der biomedizinischen Forschung. Das Preisgeld von 60.000 € muss forschungsbezogen verwendet werden. Vorschlagsberechtigt sind Hochschullehrer und Hochschullehrerinnen sowie leitende Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen an deutschen Forschungseinrichtungen. Die Auswahl der Preisträger erfolgt durch den Stiftungsrat auf Vorschlag einer achtköpfigen Auswahlkommission.

Die **Paul Ehrlich-Stiftung** ist eine rechtlich unselbstständige Stiftung, die treuhänderisch von der Vereinigung von Freunden und Förderern der Goethe-Universität verwaltet wird. Ehrenpräsidentin der 1929 von Hedwig Ehrlich eingerichteten Stiftung ist Professorin Dr. Katja Becker, Präsidentin der Deutschen Forschungsgemeinschaft, die auch die gewählten Mitglieder des Stiftungsrates und des Kuratoriums beruft. Vorsitzender des Stiftungsrates der Paul Ehrlich-Stiftung ist Professor Dr. Thomas Boehm, Direktor am Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik in Freiburg, Vorsitzender des Kuratoriums ist Professor Dr. Jochen Maas, Geschäftsführer Forschung & Entwicklung, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Prof. Dr. Wilhelm Bender ist in seiner Funktion als Vorsitzender der Vereinigung von Freunden und Förderern der Goethe-Universität zugleich Mitglied des Stiftungsrates der Paul Ehrlich-Stiftung. Der Präsident der Goethe-Universität ist in dieser Funktion zugleich Mitglied des Kuratoriums.

Die forschungsstarke und international ausgerichtete **Goethe-Universität** ist Mitglied der „German U15“, dem Zusammenschluss der 15 forschungsstärksten medizinführenden Universitäten Deutschlands, und eine der größten Arbeitgeberinnen in der Metropole Frankfurt am Main. Zusammen mit der TU Darmstadt und der Universität Mainz bildet die Goethe-Universität die bundesländerübergreifende strategischen Allianz Rhein-Main-Universitäten (RMU). 1914 als Stiftungsuniversität mit Mitteln der Frankfurter Bürgerschaft gegründet, genießt sie ein hohes Maß an Autonomie, eingebettet in ein hoch partizipatives und förderndes Umfeld.

Die wissenschaftliche Stärke der Goethe-Universität in den sechs profilgebenden Forschungsbereichen begründet sich auf ihre interdisziplinär fokussierten Ansätze in den Geistes-, Sozial-, Wirtschafts-, Natur- und Lebenswissenschaften und der Medizin. Durch ihre Lehre, Forschung, den Transfer von Technologie und Wissen in der Interaktion mit der Gesellschaft trägt die Goethe-Universität gemeinsam mit regionalen, nationalen und internationalen Partnerinnen und Partnern zur Bewältigung der Herausforderungen des 21. Jahrhunderts bei und wirkt als Impulsgeberin für eine fortschrittliche Entwicklung in Gesellschaft, Politik und Wirtschaft. Sie qualifiziert ihre Studierenden in einem ganzheitlich konzipierten, forschungsorientierten Bildungsprozess zu verantwortungsbewussten, weltoffenen Bürgerinnen und Bürgern und präsentiert sich als moderne Arbeitgeberin.

www.goethe-universitaet.de

Herausgeber: Der Präsident der Goethe-Universität **Redaktion:** Joachim Pietzsch / Dr. Markus Bernards, Referent für Wissenschaftskommunikation, Abteilung PR & Kommunikation, Theodor-W.-Adorno-Platz 1, 60323 Frankfurt am Main, Telefon 069 798-12498, Fax 069 798-763-12531, bernards@em.uni-frankfurt.de