

Johannes Karges: Metallkomplexe als Präzisionsmedikamente

„Es ist ein ganz neuer Ansatz, um Metastasen zu behandeln“

Metallkomplexe zählen seit fast 50 Jahren zu den am häufigsten eingesetzten Medikamenten gegen Krebs. Cisplatin und dessen Derivate werden bis heute weltweit in mehr als der Hälfte aller Erstlinien-Chemotherapien verabreicht. Weil sie aber sowohl Krebszellen als auch gesunde Zellen vergiften, erzeugen sie starke Nebenwirkungen. Verglichen mit modernen zielgerichteten Krebstherapien, die in spezifische Signalwege der Tumorentstehung eingreifen oder die Kräfte des patienteneigenen Immunsystems entfesseln, scheinen traditionelle Metallkomplexe in den Augen vieler Mediziner deshalb längst keinen dauerhaften Platz mehr in der Onkologie zu haben. Die Forschung von Johannes Karges könnte sie eines Besseren belehren. Denn der junge Chemiker ist dabei, Metallkomplexe wieder zu Hoffnungsträgern zu machen, indem er sie licht- oder ultraschallgesteuert zu Präzisionswaffen gegen Tumoren entwickelt.

Initialzündung am Imperial College

Metallkomplexe sind Verbindungen, in deren Zentrum ein Metall steht, das von organischen Liganden umgeben ist. In der anorganischen Chemie werden sie bevorzugt als Katalysatoren verwendet. In dieser Rolle kannte Johannes Karges sie nach dem Abschluss seines Bachelorstudiums in Marburg. Bio-Anorganik stand dort nicht auf dem Lehrplan. Die medizinische Bedeutung von Metallkomplexen war ihm deshalb unbekannt. Das änderte sich, nachdem er zu Beginn seines Masterstudiums ein Erasmus-Stipendium zugesprochen bekommen hatte, das er für einen halbjährigen Forschungsaufenthalt am Imperial College in London nutzte. Er schloss sich der Gruppe von Ramon Vilar an, die sich der chemischen Biologie widmet. Sie untersucht unter anderem, wie Metallkomplexe mit viersträngiger DNA interagieren und ob sich daraus Ansätze der Krebstherapie ergeben. Metallkomplexe haben den Vorteil, dass sie meist dreidimensionale Gebilde sind, und damit besser in die Bindungstaschen von Nukleinsäuren oder Proteinen passen als planare organische Kohlenstoffverbindungen. Karges kam die Aufgabe zu, Metallkomplexe zu

synthetisieren und in ihrer biologischen Wirkung zu erproben. „Die Möglichkeit, Metallkomplexe medizinisch anzuwenden, hat mich fasziniert“, erinnert er sich. „Also beschloss ich, weiter in die biomedizinische Richtung zu gehen.“ Der freie Aufbau des Marburger Masterstudiums der Chemie bot ihm dazu beste Gelegenheit. In Vorlesungen und Praktika vertiefte er sich in biologische und pharmazeutische Themen. Seine Masterarbeit, in der er sich mit Design und Synthese eines potentiellen zielgerichteten Wirkstoffes aus der Klasse der Methyltransferase-Inhibitoren beschäftigte, absolvierte er nicht in einem Labor der chemischen Fakultät, sondern am Zentrum für Tumor- und Immunbiologie Marburg.

Plötzlich in Paris

Nun waren seine biologischen Kenntnisse weit genug gediehen, um sie mit dem in London gewonnenen Wissen über Metallkomplexe und den Erkenntnissen aus seiner Bachelorarbeit zu verknüpfen. Darin hatte er mit Lasern experimentiert, die im unvorstellbar schnellen Takt von 10^{-15} Sekunden pulsen. An der Universität von Zürich forschte zu dieser Zeit Gilles Gasser daran, Laser auf Metallkomplexe zu richten, um photodynamische Krebstherapien weiterzuentwickeln. Das waren die Multidisziplinarität und Originalität, die Karges suchte. Wenn er bei Gasser promovierte, so hoffte er, dann würden sich die verschiedenen Puzzleteile seiner bisherigen Ausbildung zu einem Ganzen fügen. Kaum hatte er sich aber bei Gasser beworben, teilte dieser ihm mit, dass er Zürich verlassen werde und eine eigene Gruppe für anorganische chemische Biologie gründen werde, ohne schon zu wissen wo. „Ich bin von Ihrer Forschung begeistert, ich folge Ihnen überallhin“, antwortete Karges. Und fand sich kurz darauf als Gassers erster Doktorand an der *Chimie ParisTech* wieder, in fast leeren Räumen, so dass er den Aufbau eines neuen Labors aktiv mitgestaltend von der Pike auf kennenlernte.

Rotlicht für Ruthenium

Photodynamische Krebstherapien beruhen auf der Wirkung von Photosensibilisatoren. Diese Moleküle werden im Tumorgewebe angereichert, das dann gezielt mit Licht bestrahlt wird. Weil sie in der Lage sind, die Energie des aufgenommenen Lichts chemisch umzusetzen, um äußerst reaktionsfreudigen Sauerstoff zu erzeugen, können sie die Krebszellen zerstören. Als Photosensibilisatoren kommen meist Porphyrine zum Einsatz, organische Substanzen, die schlecht wasserlöslich und wenig stabil sind. Das am häufigsten verwendete Therapeutikum dieser Art ist eine Mischung aus mehr als 80 verschiedenen Porphyrinen. Um deren begrenzte Einsatzmöglichkeiten zu verbessern und sie in reinerer Form therapeutisch nutzbar zu

machen, machte sich Johannes Karges in seiner Doktorarbeit daran, neuartige Photosensibilisatoren auf der Basis von Metallkomplexen zu entwickeln. Dabei konzentrierte er sich auf eine Klasse von Komplexen des Übergangsmetalls Ruthenium. „Diese Verbindungen erwiesen sich als sehr biokompatibel, zeigten kaum Nebenwirkungen und hatten vor allem eine ganz starke Photophysik.“ Die Aufnahme von Lichtenergie befähigte sie also dazu, die Bildung von Sauerstoffradikalen zu katalysieren und damit Tumorzellen zu töten. Rutheniumkomplexe waren in ihrer Wirksamkeit vor Karges‘ Promotion jedoch dadurch limitiert, dass sie nur kurzwelliges Licht absorbierten, dieses blaue Licht aber nur etwa einen Millimeter tief unter die Haut dringt. „Deshalb habe ich am Computer Ruthenium-Komplexe entworfen, die langwelliges Rotlicht absorbieren.“ Dem Design folgten die Synthese, die photophysikalische Charakterisierung und dann die ersten Tests in Kulturen von Krebszellen. Ein halbjähriger Doktorandenaustausch zwischen den Gruppen von Gilles Gasser in Paris und Hui Xiao von der Sun Yat-Sen Universität in Guangzhou gab Karges die Gelegenheit, seine vielversprechendsten Rutheniumkomplexe in China in Tierversuchen zu prüfen. „Wir haben dort Mäuse mit Tumoren untersucht, die als unheilbar galten. Wenn wir sie mit photodynamisch aktivierten Ruthenium-Komplexen behandelten, bildeten sich die Tumoren deutlich zurück.“¹

Vierdimensionale Cisplatin-Kontrolle

Mit kluger Konsequenz ging Karges in Zusammenarbeit mit Xiao den nächsten Schritt: Er verpackte eine ungiftige Vorstufe des Krebsmedikamentes Cis-Platin in Nanopartikel und injizierte sie Mäusen, die an einem Darmtumor litten. Die Nanopartikel waren zu groß, um gesundes Gewebe zu durchdringen, dessen Zellen eng miteinander verfugt sind, aber klein genug, um sich zwischen die Krebszellen zu drängen, deren Zusammenhang wegen ihres sehr schnellen Wachstums lückenhaft ist. Die selektiv im Tumor angereicherte Vorstufe wandelte er anschließend nicht durch Licht, sondern mit der Energie fokussierten Ultraschalls in das aktive Medikament um. Selbst langwelliges Licht kommt nämlich bei seiner Passage durch einen Organismus kaum weiter als einen Zentimeter, während Ultraschallwellen darin die zehnfache Strecke zurücklegen. So konnten sie eines Tages auch im Menschen die meisten Tumoren erreichen. Auf diese Weise gelang es Karges und Xiao, die Gabe des hochwirksamen Zellgifts Cisplatins räumlich und zeitlich exakt steuern - mit dem Ergebnis, dass die Darmtumore der Mäuse verschwanden. Diesen spektakulären Erfolg erzielte Johannes Karges mit seiner ersten eigenen Arbeitsgruppe an der Ruhr-Universität Bochum.²

Rhenium gegen SARS-CoV-2

Als Postdoktorand hatte er zuvor an der Universität von Kalifornien in San Diego die Eignung von Metallkomplexen als Enzyminhibitoren erforscht. Die zunächst offene Frage, welchem Enzym er sich vorrangig widmen sollte, klärte sich schnell. Denn Karges kam kurz vor Ausbruch der Pandemie in Kalifornien an. So konzentrierte er sich auf die Entwicklung eines Rhenium-Komplexes zur Hemmung der Protease des neuen Coronavirus, einen Ansatz, dessen prinzipielle Machbarkeit er belegen konnte. Mit einem Liebig-Stipendium des Verbandes der chemischen Industrie ausgestattet, kehrte Karges im Herbst 2022 nach Deutschland zurück. In Bochum schloss er sich der Abteilung für bioanorganische Chemie an. Deren Leiter Nils Metzger-Nolte hatte ihm angeboten, ihn mit seinen Ressourcen beim Aufbau einer Nachwuchsforschungsgruppe zu unterstützen.

Aktivierung der Immunabwehr gegen Metastasen

Ein Hauptprojekt dieser Gruppe zielt darauf ab, möglichst alle Krebszellen von Krebspatienten zu vernichten, also nicht nur den Primärtumor, sondern auch alle Metastasen, die sich daraus stammend im Körper verbreitet haben. Karges verfolgt den Plan, diese Zellen einen immunogenen Zelltod (ICD) sterben zu lassen. Diese Art von Zelltod ruft eine Immunantwort hervor, die nicht nur die sterbende Krebszelle betrifft, sondern sich auf alle ähnlich aussehenden Zellen erstreckt. Das liegt daran, dass die sterbende Zelle auf ihrer intakt bleibenden Membran schadensassoziierte molekulare Muster (DAMPs) ausstellt. Diese DAMPs locken einerseits Phagozyten an, die die sterbende Zelle fressen, und führen andererseits über ihre Wechselwirkung mit antigenpräsentierenden Zellen zur Rekrutierung von T-Killerzellen gegen alle anderen Krebszellen im Körper, die zu erkennen geben, dass sie ein ähnliches Problem haben wie die eben untergehende. Die Induktion eines sowohl lokal als auch systemisch wirkenden ICD wird als Mittel der Krebstherapie seit einigen Jahren erprobt, auch durch die Kombination von Platin-Komplexen mit immunstimulierenden Checkpoint-Inhibitoren. Karges ist mit seiner Gruppe dabei zu zeigen, dass es ohne Checkpoint-Inhibitoren möglicherweise besser geht. Dafür verknüpft er Metallkomplexe wie Cisplatin mit chemischen Adresssignalen, so dass sie aus dem Zellkern, wo sie sich normalerweise aufhalten, ins Endoplasmatische Retikulum (ER) wandern.

Heilsamer Stress durch aggressiven Sauerstoff?

Stress im ER ist nämlich eine Hauptursache des immunogenen Zelltodes. Stress heißt in diesem Fall: Es wird eine große Menge reaktiver Sauerstoffarten gebildet, die die

Transportvorgänge und die Proteinfaltung im ER empfindlich stört. „Wenn wir Metallkomplexe im ER zu Katalysatoren der Bildung von aggressivem Sauerstoff machen, dann brauchen wir nur ganz geringe Mengen davon, um zum Beispiel durch Lichtbestrahlung einen immunogenen Zelltod auszulösen“, sagt Karges. „Das Immunsystem kann dann im ganzen Körper angreifen, nicht nur dort, wo wir unser Chemotherapeutikum haben.“ Dass dieses Konzept funktioniert, habe er mit seiner Gruppe nachgewiesen, die Publikation darüber sei bereits angenommen worden: „Wir haben Mäuse mit mehreren als unheilbar geltenden Tumoren ausgestattet und gesehen, dass sich alle zurückbildeten, auch wenn wir nur einen einzigen dieser Tumoren mit unserer Verbindung behandeln.“ Welches Metall dafür am besten geeignet ist, sei noch nicht klar. Diese Art von Forschung stecke wirklich noch in den Kinderschuhen. „Es ist ein ganz neuer Ansatz, um Metastasen zu behandeln“, resümiert Karges. „Er hat hohes Potential, aber ob er irgendwann zum Ziel führt, kann ich noch nicht sagen.“³

Ein Globetrotter mit klarem Kompass

Dass er dieses Ziel nicht aus den Augen verlieren und es mit Ausdauer verfolgen wird, ist indes gewiss - auch weil er die Fähigkeit, andere für ein gemeinsames Ziel zu begeistern und sie auf dem Weg dorthin mitzunehmen, früh ausgeprägt hat. In dem abgelegenen 1000-Seelen-Dorf in der Rhön, wo er aufgewachsen ist, baute er eine kirchliche Jugendgruppe auf, die er jahrelang leitete. In Marburg fungierte er später als Botschafter des Erasmus-Programms. „Ohne mein eigenes Erasmus-Stipendium stünde ich heute nicht da, wo ich bin“, sagt er. „Jeder sollte mindestens eine solche Auslandserfahrung machen, um die Sichtweisen anderer Menschen besser zu verstehen und auf neue Ideen für seine Forschung zu kommen.“ In seiner eigenen Karriere hat sich Johannes Karges von fremden Ideen immer wieder inspirieren lassen und an jedem Ort, an den es ihn verschlug, die Herausforderung angenommen, etwas völlig Neues dazuzulernen. Aus gutem Grund begrüßte ihn der Fachbereich Chemie der Ruhr-Universität im vergangenen November mit den Worten: „Eine Reise um die Welt. Nächster Halt: Bochum“. Es wird nicht der letzte Halt gewesen sein. Seine Reise zu einer unbefristeten Professur unterstützt die Aventis Foundation mit einem Life Sciences Bridge Award.

Text: Joachim Pietzsch, Wissenswort

¹ J. Karges, S. Kuang, F. Maschietto, O. Blacque, I. Ciofini, H. Chao, G. Gasser, Rationally Designed Ruthenium Complexes for 1- and 2-Photon Photodynamic Therapy, *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 3262.

² G. Liang, T. Sadhukhan, S. Banerjee, D. Tang, H. Zhang, M. Cui, N. Montesdeoca, J. Karges, H. Xiao, Reduction of Platinum(IV) Prodrug Hemoglobin Nanoparticles with Deeply-Penetrating Ultrasound Radiation for Tumor-Targeted Therapeutically Enhanced Anticancer Therapy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *63*, e202301074.

³ L. Zhang, N. Montesdeoca, J. Karges, H. Xiao, Immunogenic Cell Death Inducing Metal Complexes for Cancer Therapy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202300662.