

**Dankesrede**

**von**

**Dr. Johannes Karges**

**anlässlich der Verleihung**

**des**

**Paul Ehrlich und Ludwig Darmstaedter-**

**Nachwuchspreises 2024**

**Paulskirche, Frankfurt am Main**

**14. März 2024**

**Es gilt das gesprochene Wort!**

Sehr geehrte Damen und Herren,

Es ist mir eine große Ehre und Freude, zugleich aber auch ein weiterer Ansporn, heute den Paul Ehrlich- und Darmstaedter-Nachwuchspreis entgegennehmen zu dürfen. Ich danke dem Stiftungsrat der Paul-Ehrlich-Stiftung und der Auswahlkommission für den Nachwuchspreis unter der Leitung von Herrn Professor Tampé, die mir diese Auszeichnung zugesprochen haben.

Wie Sie bereits von Herrn Professor Balling gehört haben, beschäftige ich mich mit der Nutzung von metallhaltigen Verbindungen für medizinische Applikationen. Der ein oder andere wird sich nun fragen, was Metalle in der Biologie und Medizin zu suchen haben, da sie doch oft als toxisch gelten. In der Tat können jedoch die Eigenschaften eines Metallkomplexes von medizinischem Vorteil sein. Einer der ersten Metallkomplexe in der Medizin war das Salvarsan. Diese Substanz wurde von Paul Ehrlich zur Behandlung der Syphilis entwickelt. Paul Ehrlich hat mit seiner Herangehensweise an die Wissenschaft einen Meilenstein in der medizinischen Forschung gesetzt. Er stellt ein großes Vorbild für mich dar.

In den 1960er Jahren wurden platinhaltige Metallkomplexe als Chemotherapeutika zur Behandlung von Krebs entdeckt. Bis heute kommen diese Präparate weltweit in rund 50 Prozent aller Chemotherapien zum Einsatz, obwohl ihre Wirksamkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen begleitet wird. Im Sinne von Paul Ehrlich sind es Kugeln, denen noch die Magie fehlt, nur den kranken, nicht aber den gesunden Zellen zu schaden. Aus diesem Grund beschäftigt sich meine Forschungsgruppe mit der Entwicklung von Metallkomplexen, die ihre therapeutische Wirkung präzise nur in den Krebszellen entfalten. Hierzu arbeiten wir an einem doppelten Selektivitätskonzept, indem wir versuchen, die Therapeutika ausschließlich im Tumor anzureichern und dann erst dort durch Bestrahlung mit Licht oder Ultraschall zu aktivieren.

Mein Weg in dieses interdisziplinäre Arbeitsgebiet begann während meines Chemiestudiums in Marburg. In meiner Bachelorarbeit untersuchte ich dort in der Gruppe von Professor Weitzel das Ionisationsverhalten von Molekülen, die mit Lasern bestrahlt werden. Dank eines Erasmus-Stipendiums konnte ich anschließend in der Gruppe von Professor Vilar am Imperial College in London forschen. Dieser beschäftigte sich mit der Entwicklung von Metallkomplexen, welche mit DNA

interagieren für die Krebstherapie. Dieser Ansatz zur Nutzung von metallhaltigen Verbindungen in der Medizin war mir neu. Er faszinierte mich.

Inspiziert von dieser ersten Bekanntschaft mit der bioanorganischen Chemie, machte ich mich während meines Masterstudiums der Chemie in Marburg mehr und mehr mit biologischen und pharmazeutischen Aspekten meines Faches vertraut, so dass ich meine Masterarbeit mit Unterstützung von Professor Diederich am Zentrum für Tumor- und Immunbiologie absolvieren konnte. Ich befasste mich darin mit dem computergestützten Design, der Synthese und der Evaluation neuartiger Wirkstoffe gegen Krebs.

In meiner anschließenden Doktorarbeit hatte ich das Glück, all meine verschiedenen Interessen und Kenntnisse integrieren zu können. Denn mein Doktorvater Professor Gilles Gasser erforschte die Lichtaktivierung von Metallkomplexen zur Krebstherapie. Mit einem ERC Grant baute er gerade eine neue Gruppe an der École nationale supérieure de Chimie de Paris auf und ich wurde sein erster Doktorand, wodurch ich viel darüber lernte, wie man ein Labor aufbaut und der eigenen Forschung eine solide Infrastruktur gibt. Das Thema meiner Promotion waren das computergestützte Design, die chemische Synthese und die biologische Evaluation von Komplexen des Metalls Ruthenium für die lichtaktivierte Krebstherapie. Zur tiefergehenden biologischen Testung meiner Metallkomplexe schloss ich mich der Forschungsgruppe von Professor Hui Chao an der Sun Yat-Sen Universität in Guangzhou in China an. Mit den dort gewonnenen Ergebnissen konnte ich meine Promotion in Paris erfolgreich beenden.

Zu Beginn meiner Postdoktorandenzeit bei Professor Seth Cohen an der University of California in San Diego brach die Corona-Pandemie über die Welt hinein. So verlagerte sich mein Forschungsschwerpunkt dort auf die Entwicklung von Metallkomplexen als kovalente und spezifische Inhibitoren der Hauptprotease des Coronavirus'.

Die Auszeichnung mit einem Liebig Stipendium des Fonds der Chemischen Industrie ermöglichte es mir anschließend, meine eigene Forschungsgruppe an der Ruhr-Universität Bochum aufzubauen, wobei mich besonders tatkräftig Professor Nils Metzler-Nolte unterstützte.

Der Fokus meiner Forschungsgruppe ist die Behandlung von Krebserkrankungen mit Metallkomplexen. In diesem Sinne zielen wir auf eine Wiederbelebung des

Konzeptes der Zauberkegel ab, das Paul Ehrlich erstmals formuliert hat. Wir gehen dabei von einem multidisziplinären Ansatz aus, in welchem ich die Forschungserfahrungen meiner früheren Projekte kombiniere, um neuartige Krebstherapeutika zu entwickeln. Wir wollen mit unserem Ansatz, wie gesagt, ein doppeltes Ziel verwirklichen. Metallkomplexe wie zum Beispiel Platinpräparate sollen sich zuerst vor allem oder sogar ausschließlich im Tumorgewebe anreichern, in welchem sie therapeutisch zunächst inaktiv bleiben. Erst nach einer gewissen Inkubationszeit soll das Tumorgewebe dann mit Licht oder mit Ultraschall bestrahlt werden, um die entsprechenden Metallkomplexe therapeutisch aktiv zu schalten. Die externe Bestrahlungsquelle soll dabei je nach Tumortiefe oder Tumorhistologie patientenspezifisch gewählt werden können.

Die zielgenau im Tumor aktivierten Therapeutika würden dann dort eine hohe lokale Wirksamkeit erzeugen ohne drastische Nebenwirkungen mit sich zu bringen. Präklinisch konnten wir in ersten Studien meiner Gruppe mit unseren Kooperationspartnern bereits in verschiedenen Zell- und Tiermodellen erfolgreich nachweisen. Dies zeigt, dass dieser Ansatz funktioniert und zu einer nahezu vollständigen Rückbildung von unheilbar geltenden Tumoren führt.

Wir hoffen nun, diese Forschungsergebnisse bald auf die nächste Stufe der Translation zum Patienten heben und klinisch erproben zu können. Hierzu sind wir auf der regen Suche nach Partnern aus der pharmazeutischen Industrie.

Der Weg der Wissenschaft und Forschung ist für jeden, der ihn geht, mit vielerlei Hindernissen verbunden. Mein herzlicher Dank gilt deshalb all meine Mentoren, allen Wissenschaftlern, mit denen ich die Ehre hatte und habe zusammenzuarbeiten und meiner Forschungsgruppe. Ganz besonders danke ich meiner Familie, die mich immer unterstützt hat, meinen Geschwistern und meiner Freundin Quan. Ohne sie alle wären meine Forschungserfolge nicht möglich gewesen.