

Im unserem Dickdarm leben rund zehn Billionen Bakterien. Dass diese Bakterien zum großen Teil nützlich sind, haben die biomedizinischen Wissenschaften seit der Analyse von Antibiotika-Nebenwirkungen in den 1960er Jahren erkannt. Wie diese Bakterien aber der Immunabwehr ihrer Wirtsorganismen entgehen, um ihnen nützliche Botschaften mitzuteilen, blieb lange ein Rätsel. Dennis Kasper hat dieses Rätsel am Beispiel des Darmbakteriums *Bacteroides fragilis* gelöst. Er hat dabei zwei Moleküle entdeckt, mit deren Hilfe diese Darmmikrobe das Immunsystem ihrer Wirte dazu erzieht, weder nützliche Bakterien noch Zellen des eigenen Körpers anzugreifen, also ein gesundes Gleichgewicht zwischen Toleranz und Aggression zu wahren.

B. fragilis schützt sich wie manche anderen Bakterien auch durch eine Kapsel aus Vielfachzuckern (Polysacchariden) vor seiner Umgebung. Während die meisten Bakterien ihre Kapsel mit nicht mehr als einem Vielfachzucker bestücken, produziert *B. fragilis* – wie Kasper entdeckte – acht verschiedene solcher Polysaccharide und kombiniert sie zu immer neuen Mustern. So erscheint es dem Immunsystem seines Wirtes in ständig wechselnden Gewändern, entzieht sich damit dessen Zugriff und kann es gut getarnt beeinflussen. Zu diesem Zweck setzt *B. fragilis* am häufigsten denjenigen seiner acht Kapselzucker ein, dem Kasper den Namen PSA gab.

Ein Darmbakterium bringt unsere Immunabwehr in ein gesundes Gleichgewicht

PSA wird, obwohl es ein Zucker ist, vom Immunsystem als Antigen erkannt. Denn die dendritischen Zellen des Immunsystems, die als Wächter fungieren, nehmen es auf, zerkleinern es und stellen Bruchstücke davon auf ihrer Oberfläche aus. Das wiederum stimuliert die Bildung bestimmter T-Zellen. Diese Entdeckung Kaspers bedeutete den Bruch mit einem Dogma der Immunologie: dass nämlich dieser sogenannte MHC-II-Weg der Antigen-Präsentation für fremde Proteine reserviert sei. Kasper zeigte, dass der Zucker PSA über den MHC-II-Weg im Körper seines Wirtes für ein Gleichgewicht zwischen verschiedenen Arten von T-Zellen sorgt, so dass auch die Entwicklung immunrelevanter Organe wie der Milz koordiniert abläuft. PSA kann dendritische Zellen außerdem so programmieren, dass sie T-Zellen dazu veranlassen, Interleukin-10 zu produzieren, einen der wichtigsten anti-entzündlichen Botenstoffe des Immunsystems.

Mit dem Polysaccharid PSA hilft *B. fragilis* dem Immunsystem seines Wirtes lebenslang, eine gesunde Balance zwischen Entzündung und Toleranz zu wahren. Mit dem Lipidmolekül GSL-Bf717 seiner Membran greift es dagegen nur kurz, aber sehr wirkungsvoll in die Entwicklung des Immunsystems ein. In den Wochen und Monaten nach unserer Geburt hemmt dieses bakterielle Lipid die Vermehrung von natürlichen Killer-T-Zellen (NKT-Zellen). Das sind T-Zellen, die das Immunsystem zu überschießenden Entzündungsreaktionen und Angriffen auf den eigenen Körper verleiten können. Weil es strukturelle Ähnlichkeit mit Molekülen hat, die die NKT-Vermehrung fördern, verdrängt das bakterielle Lipid viele dieser Moleküle von ihrer Bindungsstelle und verhindert damit die Entstehung eines übergroßen NKT-Pools. Erwachsene Mäuse, die als Neugebo-

rene diesem Lipid ausgesetzt waren, haben ein deutlich geringeres Risiko, eine Autoimmunerkrankung wie etwa eine Colitis ulcerosa zu erleiden. Das ist ein wichtiges Argument für die sorgfältige Indikationsstellung einer Anwendung von Antibiotika bei Neugeborenen.

Die Erforschung der molekularen Sprache, in der unser Mikrobiom und unser Immunsystem miteinander kommunizieren, steht noch ganz am Anfang. Dennis Kasper ist es gelungen, das Tor zu diesem neuen Forschungsfeld aufzustoßen. Die anti-entzündliche Wirkung der von ihm entdeckten „*B. fragilis*-Wörter“ ist nicht lokal auf den Darm begrenzt. Sie zeigt sich auch systemisch. GSL-Bf717 beugt nicht nur chronischen Darmentzündungen vor, sondern auch allergisch bedingten Krankheiten wie Asthma. Kaspers Erkenntnisse über PSA wiederum haben die Erforschung der Signalachse zwischen Darm und Hirn beflügelt. So gibt es überzeugende Hinweise, dass PSA der Zer-

setzung der Myelinhüllen von Nervenfasern bei experimenteller Multipler Sklerose (MS) entgegenwirkt. Dank der jahrzehntelangen beharrlichen Arbeit von Dennis L. Kasper – er erforscht *B. fragilis* seit fast 50 Jahren – können Zusammenhänge zwischen Darmmikrobiom und Immunsystem erstmals kausal und nicht mehr nur assoziativ hergestellt werden.

Ferngesteuerte Zauberkekeln gegen den Tumor Spektakulär sind auch die Forschungsergebnisse des 50 Jahre jüngeren Nachwuchspreisträgers Johannes Karges. Er hat entdeckt, wie sich platinhaltige Chemotherapeutika nur im Tumorgewebe anreichern und erst dort aktivieren lassen. Rund die Hälfte aller Chemotherapien weltweit wird mit platinhaltigen Medikamenten 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 Platinpräparate auch die Teilung gesunder Körperzellen hemmen, sind sie zudem mit schwersten Nebenwirkungen verbunden. 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 Zauberkekeln ähnlich, die ausschließlich die Krankheit kurieren, ohne dem Rest des Körpers zu schaden.

Karges verfolgt dazu ein Konzept doppelter Selektion. Erstens konstruiert er zytostatikahaltige Nanopartikel, die sich selektiv im Tumor anreichern, weil sie zu groß sind, um gesundes Gewebe zu durchdringen, aber klein genug, um sich zwischen Krebszellen zu drängen. Gesunde Zellen sind nämlich eng miteinander verflochten, während der Zusammenhang von Tumorgewebe der hohen Teilungsgeschwindigkeit seiner Zellen wegen lückenhaft ist. Diese Nanopartikel versieht Karges zweitens mit Empfängern, die er durch externe Signale aktivieren kann. Solche Empfänger können Photo- oder Sonosensibilisatoren sein. 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 Prof. Haihua Xiao aus Guangzhou hat Karges bisher mit Erfolg zwei Nanopartikel-Zubereitungen erprobt. Im ersten Fall koppelte er den Wirkstoff Oxaliplatin an einen Photosensibilisator. Wenn diese Partikel 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 koppelte Karges deshalb einen Sonosensibilisator mit einer ungiftigen Vorstufe von Cisplatin. In Gegenwart von Ascorbinsäure konnte diese Vorstufe, nachdem sie sich im Tumor angesammelt hatte, durch Beschallung innerhalb von wenigen Minuten vollständig in Cisplatin umgewandelt werden. Ihre in Zellkulturen gewonnenen Erkenntnisse konnten

Karges und Xiao in Versuchen mit Mäusen bestätigen. Die Tumore der Tiere, denen die Nanopartikel injiziert worden waren, verschwanden nach externer Bestrahlung mit Rotlicht oder mit Ultraschall innerhalb kurzer Zeit fast vollständig. Die Translation dieser Erkenntnisse in die klinische Praxis könnte die gravierenden Nebenwirkungen der weltweit am häufigsten eingesetzten Krebsmedikamente drastisch verringern und ihre Wirksamkeit deutlich erhöhen.

Beide Preisträger, sagte Prof. Thomas Boehm, der Vorsitzende des Stiftungsrates der Paul Ehrlich-Stiftung, im Anschluss an die Übergabe der Preise, forschten so herausragend in der Nachfolge Paul Ehrlichs, dass dieser sie bestimmt auch persönlich als Laureaten vorgeschlagen hätte.

Joachim Pietzsch

Herausragende Forscher in den Fußstapfen Paul Ehrlichs



Der unter der Ägide der Freunde und Förderer der Goethe-Universität von der Paul Ehrlich-Stiftung ausgelobte Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis ist die renommierteste Auszeichnung, die in Deutschland für medizinische Forschung verliehen wird. Den mit 120.000 Euro dotierten Preis nahm in der Frankfurter Paulskirche in diesem Jahr der Arzt und Immunologe Prof. Dennis L. Kasper (81) von der Harvard Medical School entgegen. Er hat die ersten Wörter der biochemischen Sprache entdeckt, mit der Darmbakterien unserem Immunsystem zu einer gesunden Entwicklung verhelfen. Den mit 60.000 Euro dotierten Nachwuchspreis erhielt der Chemiker Dr. Johannes Karges (31) von der Ruhr-Universität Bochum für die Entwicklung eines Verfahrens zur ferngesteuerten Tumortherapie.