



© SPRINGER MEDIZIN ARZTE ZEITUNG

Fünf Forschungsteams im Rennen um den Galenus-Preis '24

Der Galenus-von-Pergamon-Preis, von der Springer Medizin Verlag GmbH gestiftet, wird unter anderem für Forschungsleistungen ausgelobt. In Form einer Medaille und mit 10.000 Euro wird eine Forschungsleistung in der klinischen und/oder experimentellen Pharmakologie gewürdigt, die für den Fortschritt auf dem Gebiet der Arzneimittel- und

Diagnostika-Forschung wegbereitend ist und die außerhalb der pharmazeutischen Industrie an Universitäten oder Forschungsinstitutionen erbracht wurde. Die fünf Forschungsteams und ihre Arbeiten, die wir hier vorstellen, sind 2024 in die Endrunde gekommen. Die Sieger werden bei einem Festakt am 17. Oktober in Berlin bekannt gegeben.

INFEKTIOLOGIE

Inhibition der ELASTASE LasB zur Behandlung von Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa*

HELMHOLTZ-
INSTITUT FÜR
PHARMAZEUTISCHE
FORSCHUNG
SAARLAND

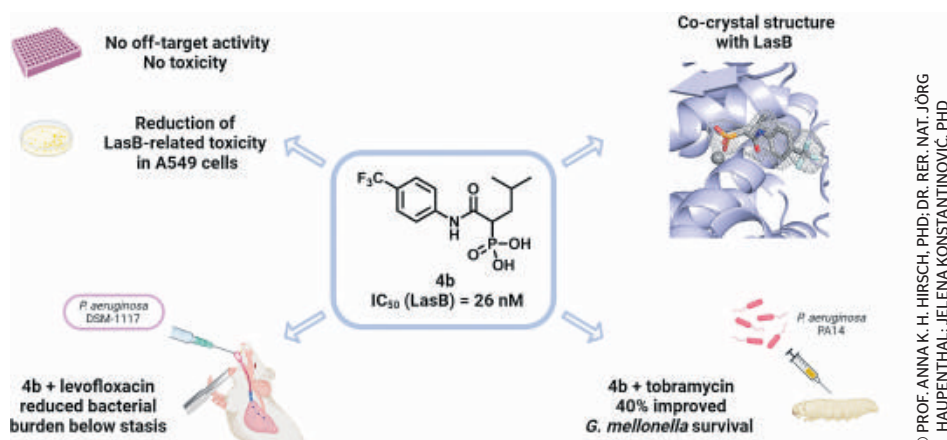
Abteilung
Wirkstoffdesign
und Optimierung

Prof. Dr.
Anna K. H. Hirsch, PhD,
Dr. rer. nat.
Jörg Hauptenthal,
Jelena Konstantinović,
PhD

Antibiotikaresistenzen sind bei der Behandlung vieler bakterieller Infektionen bekanntermaßen ein großes Problem, so auch bei dem gramnegativen Bakterium *Pseudomonas aeruginosa*. Das Team um Professorin Anna K. H. Hirsch suchte deshalb erfolgreich nach alternativen Möglichkeiten zur Bekämpfung dieses Pathogens. Es konnte einen neuen Hemmstoff entwickeln, der den primären Virulenzfaktor des Bakteriums ins Visier nimmt und so dessen Verbreitung im Körper erschwert.

Pseudomonas aeruginosa ist ja ein wichtiger Krankenhauskeim und steht auf der Prioritätenliste für antibiotikaresistente Bakterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Der Erreger kann unter anderem Pneumonien, Infektionen der Harnwege und der Augen sowie Wundinfektionen verursachen. Sein primärer Virulenzfaktor ist die Elastase LasB: Die extrazelluläre Protease kann Elastin und Kollagen abbauen und dem Keim so Zugang zu anderen Gewebeschichten verschaffen.

Bisherige LasB-Inhibitoren richteten sich gegen ein Zink-Ion im katalytischen Zentrum der Protease, wiesen jedoch chemische Instabilitäten auf. Professorin Anna K. H. Hirsch und ihr Team konnten nun Wirkstoffe mit einer neuen Zink-



Für neue sogenannte „Pathoblocker“, die das Enzym LasB im Krankenhauskeim *Pseudomonas aeruginosa* hemmen, konnte nun der In vivo Konzeptnachweis erbracht werden.

bindenden Gruppe – einem Phosphonat – entwickeln (ACS Cent. Sci. 2023, 9: 2205–2215). Die Substanzen wiesen eine erhöhte inhibitorische Aktivität und ein herausragendes pharmakologisches Profil auf: keine Toxizität, gute Löslichkeit, hohe Spezifität und Stabilität.

Das Team um Hirsch konnte in vitro und in vivo zeigen, dass sich die durch LasB verursachte Toxizität gegen menschliche Zellen durch die Substanzen verringern lässt, selbst in Gegenwart des pulmonalen Surfactant, was eine

Anwendung in der Lunge ermöglicht: Eine tracheale Administration führte zu wirksamen Mengen in der Bronchialflüssigkeit.

In einem murinen Lungeninfektionsmodell reduzierten die Substanzen die Menge an extrazellulärem LasB und die Bakterienlast, insbesondere in Kombination mit Levofloxacin. Die Phosphonate könnten somit in Zukunft ein wichtiger Schritt im Kampf gegen antibiotikaresistente *Pseudomonaden* werden.

© PROF. ANNA K. H. HIRSCH, PHD; DR. RER. NAT. JÖRG HAUPTENTHAL; JELENA KONSTANTINOVIC, PHD

IMMUNONKOLOGIE

Durch Einzelzell-Sequenzierungs-basierte Algorithmen entwickelte CAR-T-Zellen können spezifisch AML-Blasten erkennen

KLINIKUM DER
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

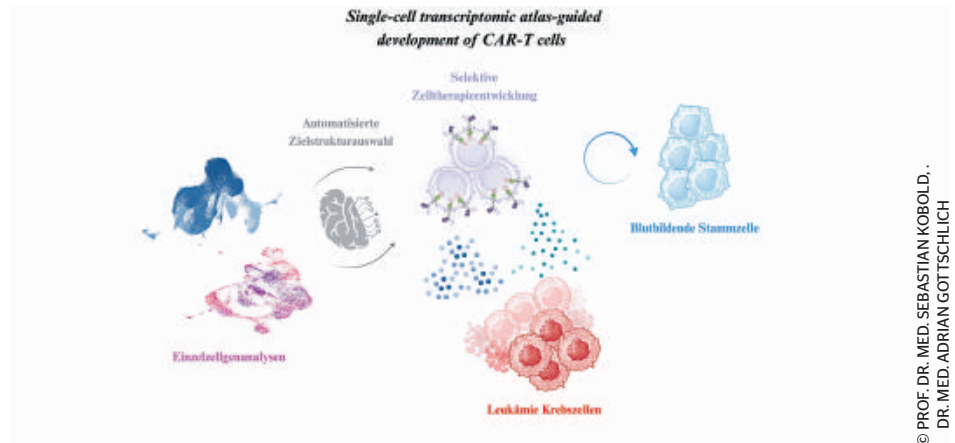
Abteilung für
Klinische
Pharmakologie

Prof. Dr. med.
Sebastian Kobold,
Dr. med.
Adrian Gottschlich

Bei Patientinnen und Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) spielen zielgerichtete Immuntherapien bisher nur eine untergeordnete Rolle, da viele der ubiquitär auf AML-Zellen exprimierten Zielantigene auch auf gesunden hämatopoetischen Stammzellen exprimiert werden und Immuntherapien deshalb schwere Nebenwirkungen verursachen können. Mittels der von dem Team um Professor Sebastian Kobold und Dr. Adrian Gottschlich neu entwickelten, KI-gesteuerten, Einzelzell-Sequenzierungs-basierten Algorithmen konnten bisher unbekannte AML-Antigene identifiziert werden (Nat Biotechnol 2023, 41: 1618-1632).

Um diese Antigene therapeutisch nutzbar zu machen, nutzte die Arbeitsgruppe das Prinzip der CAR (Chimärer Antigenrezeptor)-T-Zelltherapie, bei dem ein spezifischer, künstlich hergestellter Rezeptor Antigene auf der Oberfläche von Zielzellen erkennt und dort andockt.

Sie entwickelte gegen die neu identifizierten AML-Zielstrukturen gerichtete CAR-T-Zellen, die sich in einer Vielzahl von AML-Modellen in vitro und in vivo als hocheffizient erwiesen, insbesondere auch in Patienten-relevanten primären In-vitro- und In-vivo-Versuchen (zum



Einzelzell-Sequenzierungs-gesteuerte Entwicklung von Zelltherapien: Hochauflösende Einzelzellgenanalysen (li.) dienen als Basis für einen automatisierten Zielstrukturauswahl-Algorithmus (mitte li., grau). Dynamische Anpassung der Auswahlkriterien ermöglicht die Identifizierung von möglichen Zielantigenen, die vor allem auf Leukämie Krebszellen (unten, rot), jedoch nicht auf blutbildenden Stammzellen (re., blau) zu finden sind. Neu entwickelte Zelltherapien (mitte re., violett) erkennen selektiv Leukämie Krebszellen (rot), beeinflussen jedoch nicht die Erneuerungskapazität der blutbildenden Stammzellen (blau).

Beispiel mittels Patienten-abgeleiteter Xenograftmodelle, PDX).

Als Ergebnis konnte eine klare Diskriminierung von AML-Blasten und gesunden hämatopoetischen Zellen gezeigt werden: Während die aktuell in klinischen Studien untersuchten CAR-T-Zellen (anti-CD33-CAR-T-Zellen) zu einer

fast vollständigen Depletion der gesunden Blutbildung führen können, blieben hämatopoetische Stammzellen, welche in Kultur mit den neu entwickelten CAR-T-Zellen gebracht wurden, weitestgehend verschont. Diese CAR-T-Zellen könnten in Zukunft einen Weg darstellen, AML-Betroffene effektiver zu behandeln.

IMMUNOLOGIE

Freie DNA verursacht Schwächung des Immunsystems nach Schlaganfall

UNIVERSITÄT
DUISBURG-ESSEN

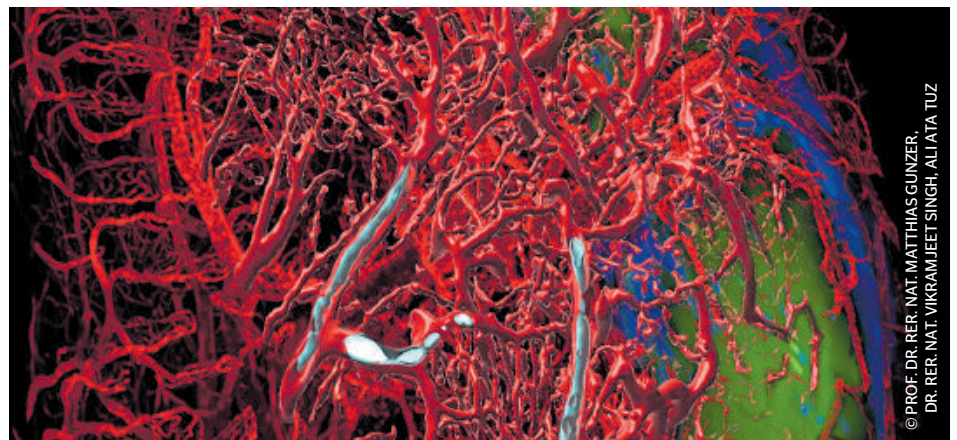
Institut für
Experimentelle
Immunologie und
Bildgebung

Prof. Dr. rer. nat.
Matthias Gunzer,
Dr. rer. nat.
Vikramjeet Singh,
Ali Ata Tuz

Schlaganfälle führen häufig zu Todesfällen durch Infektionen in Folge einer allgemeinen Immunschwäche nach der Hirnschädigung. Der Zusammenhang zwischen Schlaganfall und Immunschwäche war bisher unklar. Ein Team um Professor Matthias Gunzer konnte jetzt eine der molekularen Ursachen aufklären und dabei Neutrophil Extracellular Traps (NET) sowohl als Biomarker als auch als therapeutisches Target in diesem Prozess etablieren.

Patientinnen und Patienten mit Schlaganfall erleiden eine bis dato unerklärliche Immunschwäche mit Abfall an zirkulierendem Immunglobulin A (IgA). Das Team konnte zugrunde liegende Mechanismen in einem Mausmodell aufklären und in Menschen bestätigen (Nat Cardiovasc Res 2024, 3: 525-540).

Auch Mäuse zeigten nach einem Schlaganfall reduzierte IgA-Spiegel, später auch IgG-Verlust mit verringerter Immunantwort. Eine IgA-Quelle sind Peyer-Plaques (PP) – Lymphfollikel im Dünndarm. Es zeigte sich, dass PP-B-Zellen nach einem Schlaganfall zunächst ihren normalen Metabolismus verloren und dann apoptotisch wurden. Durch den Verlust an B-Zellen atrophierten die Peyer-Plaques. Als Ursache konnten große Mengen freier DNA im Blut nach einem Schlaganfall identifiziert werden.



3D-Fluoreszenz-Ultramikroskopie von speziellem Darmgewebe bzw. Peyer-Plaques einer Maus, das besonders viele Immunglobulin-produzierende Plasmazellen enthält: Blutgefäße sind rot dargestellt, Immunzellen erscheinen grün (B-Zellen) bzw. blau (T-Zellen). Ein ischämischer Schlaganfall oder Herzinfarkt löst die Bildung von Gefäßthromben (grau) aus. Durch die anschließende Mangel durchblutung sterben die Immunzellen ab.

Freie DNA wird bei Infektionen von neutrophilen Granulozyten als NETs sezerniert, um Pathogene zu neutralisieren. Wie sich jedoch zeigte, verursacht auch die sterile Entzündung nach einem Schlaganfall eine NET-Freisetzung. Tatsächlich konnte ein neuartiger Wirkstoff, der die NET-Freisetzung blockiert, die PP-Atrophie verhindern. NETs konnten somit als Auslöser für die Immunsuppression nach

einem Schlaganfall identifiziert werden – auch bei Menschen.

Pilotversuche zum Abbau der NET-DNA konnten einen IgA-Abfall auch in Menschen verhindern. Somit wären NETs sowohl Biomarker als auch therapeutisches Target. Eine zukünftige Therapie könnte die Freisetzung von NETs verhindern, damit es nach einem Schlaganfall nicht auch noch zu einem Immunverlust kommt.

ONKOLOGIE

Ferroptose: Eine neue, therapeutisch adressierbare Form des Zelltods

HELMHOLTZ
ZENTRUM MÜNCHEN

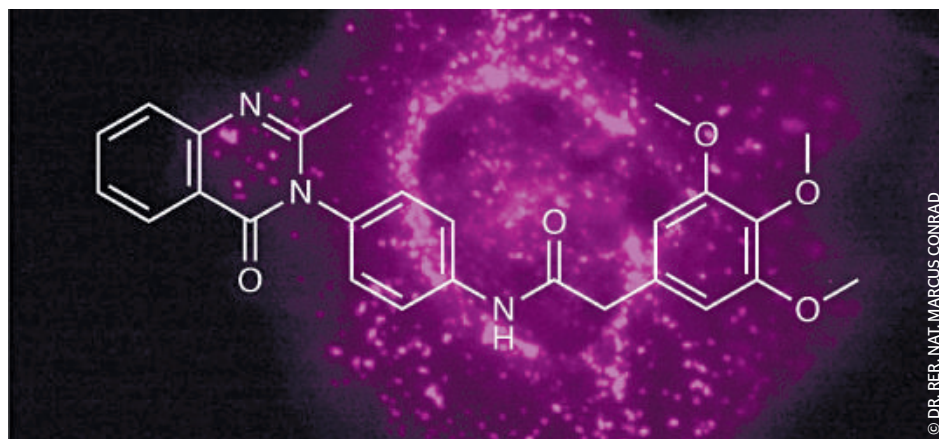
Institut für
Metabolismus und
Zelltod

Dr. rer. nat.
Marcus Conrad

In den letzten 20 Jahren wurde die Ferroptose als neuer Zelltodmechanismus entdeckt. Dr. Marcus Conrad ist seitdem an der Aufklärung der Mechanismen sowie der Rolle in verschiedenen Erkrankungen beteiligt. Mit der Entdeckung der Liproxstatine konnte er zeigen, dass die Hemmung der Ferroptose in der Behandlung von degenerativen Erkrankungen wirksam ist. Umgekehrt sind viele Tumoren zelltod- und therapieresistent. Die gezielte Aktivierung der Ferroptose könnte hier einen Durchbruch erzielen.

Ferroptose ist eine Form des regulierten, nichtapoptotischen Zelltods, der durch oxidativen Stress induziert wird. Zentrales Element ist die eisenabhängige Peroxidierung von mehrfach ungesättigten Fettsäuren in Zellmembranen, was zur Ruptur der Plasmamembran und zum Zelltod führt. Die Glutathionperoxidase 4 (GPX4) reduziert Peroxide in Zellmembranen und ist zentraler Teil der zellulären Abwehr.

2019 identifizierte Dr. Marcus Conrad ein zweites System, bestehend aus der Oxidoreduktase Ferroptosis Suppressor Protein-1 (FSP1), das extramitochondriales Ubichinon-10 (Coenzym Q10) reduziert und als lipophiles Antioxidans Lipidradikale „abfängt“. Dies verhindert deren schädliche Wirkung auf Fettsäuren



Gezeigt ist eine Zelle, die GFP-markiertes FSP1 exprimiert und mit dem FSP1-Inhibitor icFSP1 behandelt wurde. Dadurch wird eine Relokalisierung und Phasentrennung von FSP1 induziert, was letztlich zum Tod der Zellen durch Ferroptose führt (adaptiert und modifiziert nach Nakamura et al., Nature 2023).

in Zellmembranen. Das Team um Dr. Marcus Conrad belegte zudem die essenzielle Rolle von FSP1 im Vitamin-K-Metabolismus, der ebenfalls anti-ferroptotisch wirkt (Nature 2022; 608: 778–783).

Interessanterweise entwickeln viele maligne Tumoren bei der zellulären Reprogrammierung eine intrinsische Empfindlichkeit gegenüber Ferroptose. Das Team suchte in einem phänotypi-

schon Screen nach einem FSP1-Inhibitor, um Ferroptose gezielt auszulösen. Dabei identifizierte es icFSP1, ein 3-Phenyl-Chinazolinon, und klärte seinen Wirkmechanismus auf (Nature 2023; 619: 371–377). icFSP1 löst die intrazelluläre Relokalisierung von FSP1 aus, was zu einer Phasentrennung von FSP1 führt, ähnlich der Trennung von Wasser und Öl. Erste In-vivo-Versuche zeigten eine Tumorsuppression durch icFSP1.

INNERE MEDIZIN

Aktivierung von Mitochondrien vermittelt entzündungshemmende Wirkung von Glukokortikoiden

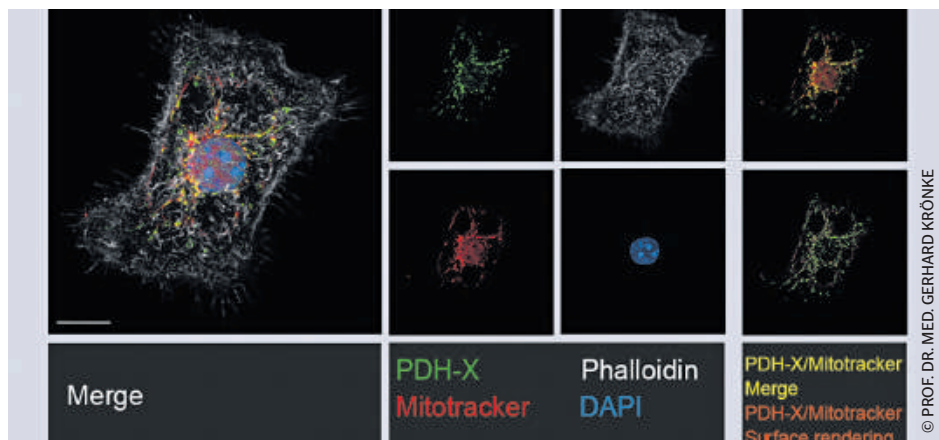
CHARITÉ –
UNIVERSITÄTS-
MEDIZIN BERLIN

Medizinische Klinik
mit Schwerpunkt
Rheumatologie
und Klinische
Immunologie

Prof. Dr. med.
Gerhard Krönke

Die durch Glukokortikoide (GC) induzierten Nebenwirkungen sind gut erforscht. Die molekularen Grundlagen der antiinflammatorischen Wirkung dieser Stoffklasse sind jedoch weniger gut verstanden. Die Arbeitsgruppe um Professor Gerhard Krönke konnte nun einen direkten Effekt von Glukokortikoiden auf Mitochondrien in Immunzellen nachweisen, der auf einer Aktivierung des Citratzyklus beruht und welcher für die anti-inflammatorischen Effekte dieser Stoffklasse entscheidend ist.

Glukokortikoide sind bekanntermaßen aufgrund ihrer anti-inflammatorischen Wirkung zentraler Bestandteil der Therapie vieler chronisch-entzündlicher Erkrankungen. Der zugrunde liegende molekulare Wirkmechanismus ist jedoch teilweise unklar. Die Arbeitsgruppe um Professor Gerhard Krönke untersuchte den Einfluss von Glukokortikoiden auf inflammatorische Makrophagen. Diese nutzen Mitochondrien nicht primär zur Energiegewinnung, sondern zur Synthese von Nukleotiden und Aminosäuren. Unter dem Einfluss von Glukokortikoiden erfolgte eine Umprogrammierung dieser metabolischen Prozesse und eine paradoxe Reaktivierung des mitochondrialen Citratzyklus in inflammatorischen Makrophagen.



Das Bild zeigt den Einfluss von Glukokortikoiden auf die Morphologie und Zusammensetzung von Mitochondrien als Kraftwerke der Zellen.

Durch Untersuchungen an GC-Rezeptor-Mutanten zeigte sich, dass hierbei nicht genomische Effekte von Glukokortikoiden ausschlaggebend sind. Über eine direkte Interaktion des GC-Rezeptors mit dem Pyruvat-Dehydrogenase-Enzymkomplex wurde nicht nur der Citratzyklus, sondern auch die nachgeschaltete Produktion des anti-inflammatorischen Metaboliten Itakonit durch das Enzym Aconitat-Decarboxylase 1 (ACOD1) aktiviert.

Über Hypoxie-vermittelte Hemmung des Citratzyklus bzw. Untersuchung von

ACOD1-defizienten Mäusen, konnte das Team um Professor Gerhard Krönke belegen, dass diese Glukokortikoid-vermittelte Itakonit-Produktion wesentlich zur antiinflammatorischen Wirkung von Glukokortikoiden beiträgt. Dies wurde in murinen und menschlichen Zellen sowie in präklinischen Mausmodellen bestätigt (Nature 2024; 629: 184–192).

Diese Untersuchungen können für die Entwicklung neuer Gruppen von nebenwirkungärmeren anti-inflammatorischen Pharmaka wegberreitend sein.