

Gifttransport zum Tumor

Medikamente, die Krebszellen effektiv beseitigen, aber kaum Nebenwirkungen mit sich bringen. Das ist das Ziel, das die Gruppe von **Tanja Weil**, Direktorin am **Max-Planck-Institut für Polymerforschung** in Mainz, verfolgt. Die Chemiker bauen Proteine auch mithilfe von winzigen Diamanten zu Wirkstofftransportern für die Nanomedizin aus.

TEXT **PETER HERGERSBERG**

Es klingt erst mal nach einem gründlichen Missverständnis. „Mir waren Polymere immer etwas suspekt“, sagt Tanja Weil, die am Max-Planck-Institut für Polymerforschung promoviert hat – und dort jetzt Direktorin ist. Polymere sind lange, oft netzartige Moleküle, in denen sich kleine chemische Bausteine, unzählige Male wiederholt, aneinanderreihen. Aus diesen Kettenmolekülen bestehen die enorm vielseitigen und haltbaren Kunststoffe, die aus dem Alltag kaum noch wegzudenken sind.

Dass Tanja Weil zunächst trotzdem mit Polymeren fremdelte, hatte nicht zuletzt ästhetische Gründe: „Ich fand, die Schönheit und Präzision der organischen Chemie blieben da ziemlich auf der Strecke.“ Sehr vereinfacht gesagt, mische man in der Polymerchemie zum Beispiel zwei Monomere zusammen und drücke auf den Startknopf, erklärt die Forscherin, die im Jahr 2016 von der Universität Ulm an das Mainzer Institut wechselte. „Dann ist die Reaktion irgendwann zu Ende, und das war’s.“

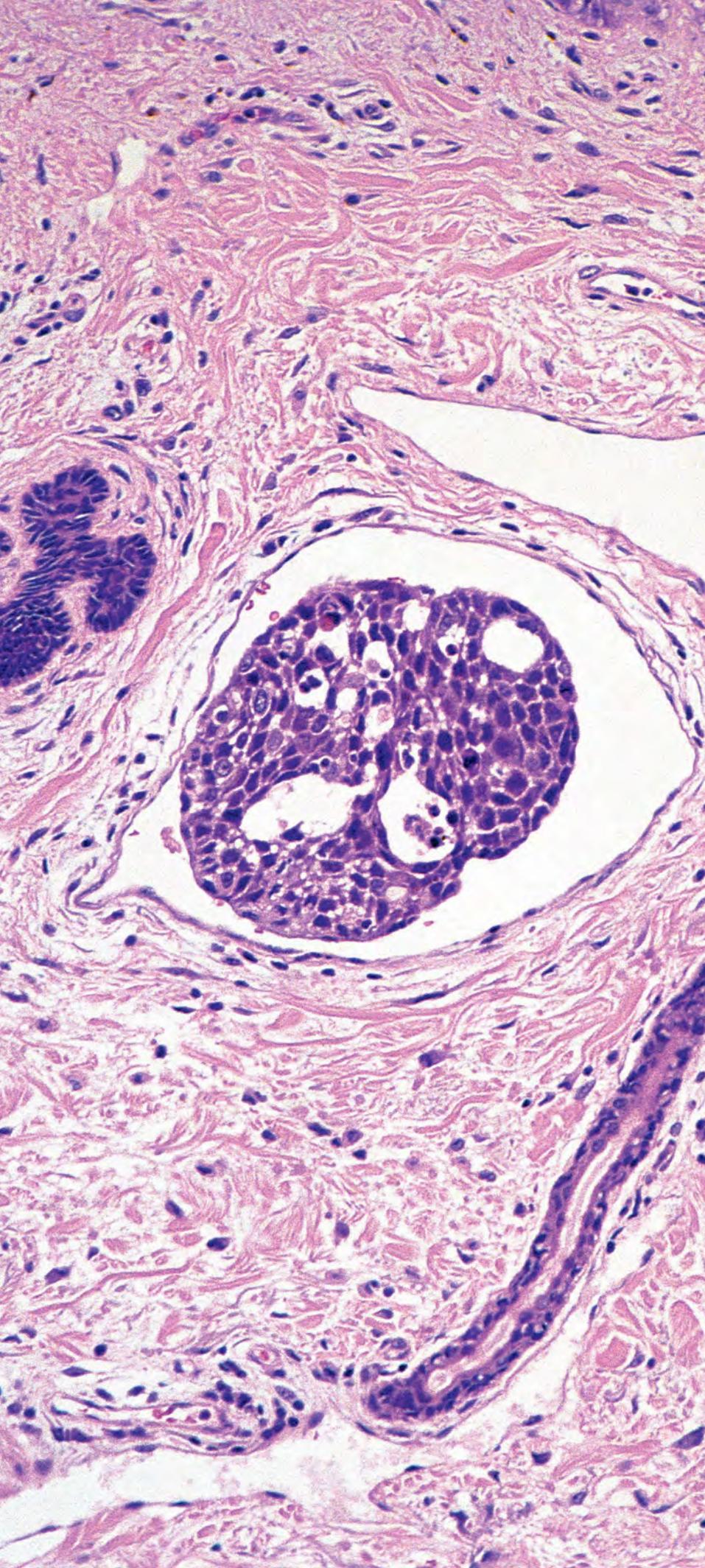
Dabei kommt in den meisten Fällen eine Mischung unterschiedlich langer Kettenmoleküle heraus. Nicht zuletzt deshalb hat Weil in ihrer Promotion auch an einer der wenigen Polymerklassen mit genau definierter Struktur gearbeitet: den sogenannten Dendrimeren – symmetrischen, baumartigen Molekülen, deren Äste aus den gleichen chemischen Grundeinheiten kontrolliert aufgebaut werden.

KETTENMOLEKÜLE ALS VEHIKEL FÜR WIRKSTOFFE

Der Wildwuchs, der damals in den Reagenzgläsern von Polymerchemikern herrschte, war aber nicht nur unschön, er vertrat sich auch nicht mit den Anwendungen, die Tanja Weil für Polymere mehr und mehr in den Blick nahm. Sie wollte die Kettenmoleküle als Vehikel für medizinische Wirkstoffe einspannen, etwa dafür, Zellgifte zielgenau zu einem Tumor zu manövrieren. Diese Form der Nanomedizin würde innerhalb der Krebszellen möglichst großen

Schaden anrichten, im restlichen Körper aber keinen. Wenn Kettenmoleküle jedoch unterschiedlich lang sind, werden sie auch mit unterschiedlich viel Wirkstoff beladen. „Allerdings gibt es mittlerweile vielversprechende neue Syntheseansätze, um das zu ändern“, sagt Tanja Weil. Denn es sei essenziell, Polymere für die Medizin kontrolliert und reproduzierbar mit einem Wirkstoff zu beladen, erklärt die Forscherin: „Ein Patient möchte jeden Tag eine Pille mit der gleichen Dosis.“

Profitieren könnten von einer Therapie, die sich gezielt gegen Krebszellen richtet, zum Beispiel Leukämiepatienten: „Mit der Standardtherapie, die seit den 1960er- bis 1970er-Jahren gegen akute Formen der Leukämie eingesetzt wird, bügeln wir grob über alle blutbildenden Zellen“, sagt Michaela Feuring-Buske, die als Professorin an der Klinik für Innere Medizin III und am Institut für Experimentelle Tumorforschung des Universitätsklinikums Ulm neue Therapieansätze gegen Leukämie entwickelt. Sie arbeitet mit Weil schon seit



deren Zeit als Professorin in Ulm zusammen. Der therapeutische Schuss mit der Schrotflinte auf alle Zellen, die sich schnell teilen, trifft auch gesunde Zellen – mit entsprechenden Nebenwirkungen: Haarausfall, Übelkeit, ein Rückgang roter und weißer Blutkörperchen und sogar Schädigungen des Herzmuskels sowie des zentralen Nervensystems, um nur einige zu nennen. „Eine Krebstherapie spezifischer zu gestalten, ist daher zeitgemäß und sehr attraktiv“, sagt die Ulmer Medizinerin.

Die Chemikerin Tanja Weil dürfte die Motivation, Transporter für Arzneistoffe zu entwickeln, auch aus ihrer Zeit beim Pharmaunternehmen Merz mitgenommen haben. Dort leitete sie verschiedene Bereiche – und forschte nebenbei eigenständig am Max-Planck-Institut für Polymerforschung. Nanofrachter, die einen Wirkstoff gezielt dorthin bringen, wo er gebraucht wird, gehören bislang zwar nicht zum Standardprogramm von Pharmaunternehmen. Aber daran, dass sie sich etablieren, arbeitet Tanja Weil mit ihren Kollegen, seit sie ganz in die akademische Forschung zurückgekehrt ist.

Die Anforderungsliste an einen zielgerichteten Wirkstofftransporter ist lang: Er braucht nicht nur einen geschützten Laderaum für den Wirkstoff, er muss auch eine Art Adresszettel tragen, um zu seinem Ziel zu finden. Zudem muss sich der Wirkstofffrachter tarnen, um den Wächtern des Immun-

Ziel der Nanoattacke: Mainzer Max-Planck-Forscher wollen Zellgifte mit Proteinfrachtern unter anderem in Zellen von Brustkrebstumoren (violett) schleusen.

systems zu entgehen. Schön wären auch noch Markierungen, mit denen sich der Weg der Fracht verfolgen lässt. Und das alles muss natürlich für den Körper verträglich sein. Diesen Anforderungskatalog können die meisten Materialien kaum erfüllen.

PROTEINE ALS PRÄZISE POLYMERE

Tanja Weil und ihre Mitarbeiter haben deshalb eine neue Idee entwickelt. Sie habe sich gefragt, ob man die präzisen Biopolymere wie etwa Proteine als herkömmliche Polymere verwenden kann, sagt die Chemikerin. Im Körper treten Proteine in verschiedenen räumlichen Formen auf, doch meist eher knobblig, mit Beulen und Dellen. Durch diese räumliche Struktur und die chemischen Eigenschaften seiner Oberfläche wird jedes Eiweißmolekül zu einem

Spezialisten. Manche von ihnen heften sich an andere Proteine, um mit ihnen gemeinsam Aufgaben zu erledigen. Andere arbeiten kleinere Moleküle zu einer im Organismus gerade benötigten Substanz um oder transportieren sie zu einer bestimmten Stelle.

Entwirrt handelt es sich bei einem Protein jedoch immer um ein Kettenmolekül mit einer exakt festgelegten Länge, das sich in definierter Reihenfolge aus 21 verschiedenen Aminosäurebausteinen zusammensetzt. Da ist absolute Präzision gefragt, weil sich nur eine spezielle Kette von Aminosäuren zu dem Gebilde verknäult, das im Organismus den ihm zugeordneten Job erledigt.

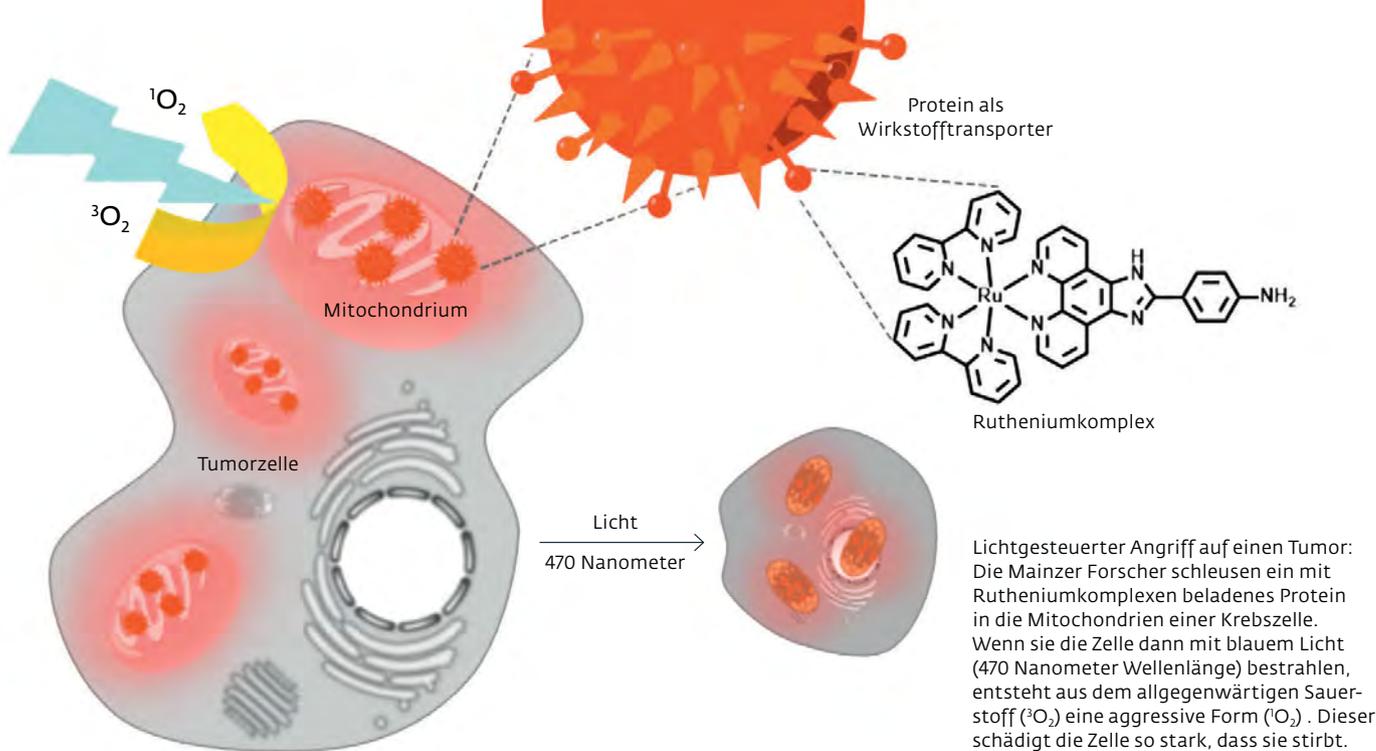
Die Eigenschaften der Aminosäuren werden durch charakteristische molekulare Gruppen – Chemiker sprechen von Funktionen – bestimmt. Manche dieser wirken wie chemische Haken und Ösen, an denen sich andere Mole-

küle befestigen lassen, zum Beispiel die eines Wirkstoffs. Genau das machen Tanja Weil und ihre Mitarbeiter. Einige aussichtsreiche Kandidaten für Tierstudien, die potenzielle Wirkstoffe zunächst durchlaufen, haben sie inzwischen entwickelt – eine Teamleistung, betont Tanja Weil. Die findigsten Lösungen für ein Problem ergäben sich oft erst, wenn eine Gruppe bei einem Becher Kaffee in ihrem Büro diskutiere.

Das war auch so bei der ersten Hürde, die Weils Gruppe auf dem Weg zum Proteinfahrer für medizinische Wirkstoffe zu nehmen hatte: Um Proteine wie herkömmliche Polymere einzusetzen, muss man die verknäulten Aminosäureketten erst einmal entwirren. Dabei müssen Bindungen gelöst werden, die zwischen weit auseinanderliegenden Gliedern der Kettenmoleküle bestehen und das Protein in seine biologisch aktive Form falten. Die stärkeren chemischen Bindungen zwischen den einzelnen Gliedern der Aminosäurekette sollen jedoch intakt bleiben, um das Polymer nicht zu zerlegen. Was Biochemiker Denaturierung nennen, ist nichts anderes als das, was beim Braten eines Spiegeleis geschieht: Die Wärme bricht die Verknüpfungen auf, die dem Eiweißmolekül seine dreidimensionale Struktur geben. Die entfalteten Proteine flocken aus – das Ei gerinnt. Für jede Anwendung außer auf dem Teller sind die Eiweiße damit wertlos: „Man bekommt sie dann nie wieder in Lösung“, sagt Yuzhou Wu, die in Weils Abteilung eine Forschungsgruppe leitet und inzwischen Professorin an der Huazhong-Universität für Wissenschaft und Technik im chinesischen Wuhan ist.

Orchestriert die Teamleistung: Wenn Tanja Weil und ihre Mitarbeiter Proteine zu Nanotransportern für medizinische Wirkstoffe umfunktionieren, formuliert sie oft die Probleme – die Lösungen finden sich bei Diskussionen in der Gruppe.





Vor allem durch die Untersuchungen, die Yuzhou Wu anstellte, als sie mit Tanja Weils an der Universität Singapur forschte, hat die Gruppe einen Weg gefunden, die Proteine zu denaturieren, ohne dass sie ausflocken. „Bevor oder kurz nachdem wir sie entfalten, pflöpfen wir wasserlösliche Komponenten, etwa Polyethylenglycol, an bestimmte Aminosäurebausteine“, erklärt Yuzhou Wu. „So halten wir die denaturierten Proteine in Lösung.“

Polyethylenglycol, kurz Peg, macht das Eiweiß jedoch nicht nur wasserlöslich, es setzt ihm gleichzeitig eine Tarnkappe auf: Der Charme des Proteintransporters beruht auch darauf, dass er biologisch abbaubar ist. Das sollte aber nicht geschehen, ehe der Arzneifrachter sein Ziel erreicht hat. Und so trifft es sich gut, dass die Peg-Anhängsel die Immunzellen täuschen: Die körpereigenen Ordnungskräfte erkennen das entfaltete Protein zunächst nicht, wodurch es länger in der Blutbahn zirkuliert und erst mit Verzögerung als Fremdkörper beseitigt wird.

Auf solche gut getarnten Nanotransporter haben Yuzhou Wu und andere Mitarbeiter in Tanja Weils Gruppe bereits verschiedene Wirkstoffe gepackt, zum Beispiel Doxorubicin – ein Wirkstoff gegen die akute myeloische Leukämie, an der vor allem ältere Menschen erkranken. Da das Zellgift starke Nebenwirkungen hat, wollten die Mainzer Chemiker es gern mit einem Protein

direkt zu den Tumorzellen transportieren. In diesem Fall setzen sie als Nanofrachter auf das Serumalbumin (HSA) aus dem menschlichen Blut. „Wir beladen HSA in dem Schritt mit Doxorubicin, den wir am präzisesten kontrollieren können, nämlich direkt nach der Denaturierung“, sagt Yuzhou Wu.

WIRKSTOFFTRANSPORT IN DIE ORGANELLEN DER ZELLEN

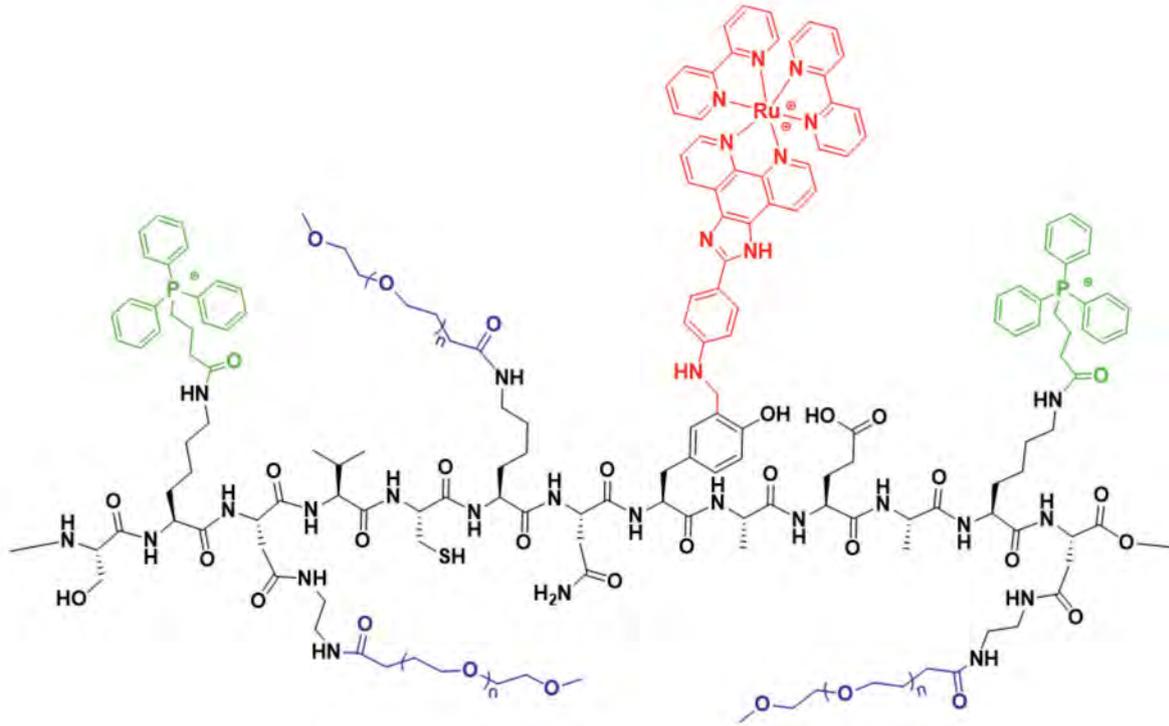
Die Wirkstoffmoleküle hängen die Forscher an Thiolgruppen, schwefelhaltige Baueinheiten der Aminosäure Cystein. „Und da alle HSA-Moleküle die gleiche Anzahl an zugänglichen Thiolgruppen besitzen, trägt jedes Proteinmolekül anschließend etwa 27 Wirkstoffmoleküle“, sagt Yuzhou Wu. Abweichungen gibt es nur, wenn im Reaktionsgemisch kein Wirkstoffmolekül zu einer Thiolgruppe findet.

Und die geballte Wirkstoffladung auf dem Protein ist effektiv, wie erste Tests zeigen. In Kulturen von verschiedenen Leukämiezellen tötete bereits eine vergleichsweise kleine Menge an Doxorubicin-beladenen Biopolymeren die Hälfte der Tumorzellen. Und in einer Studie über insgesamt zwölf Wochen, in der Mäusen zu Beginn unterschiedlich behandelte Krebszellen injiziert wurden, bestätigte sich die Wirkung. Während Mäuse im Mittel 69 Tage überlebten, wenn die Leukämiezellen nur mit Doxorubicin behandelt

worden waren, lebten nach der gesamten Laufzeit der Studie noch alle Tiere, in deren Tumorzellen die Forscher die mit Zellgift beladenen Proteinfrachter geschickt hatten.

Mittlerweile verfolgt Tanja Weils Gruppe einen Ansatz, um den Gifttransport zu Tumorzellen noch effektiver zu gestalten. Entstanden ist die Idee dazu, nachdem ein Projekt nicht so erfolgreich verlaufen war, wie die Wissenschaftler gehofft hatten. Sabyasachi Chakraborty, der in Weils Gruppe als Postdoktorand forscht, hatte einen HSA-Frachter mit etwa zehn Komplexen von Ruthenium bepackt. An diesem Edelmetall wird mit Lichtenergie eine aggressive Form des Sauerstoffs produziert. Außerdem versahen die Forscher den Rutheniumkomplex mit einem menschlichen Hormon, das gezielt an Rezeptoren auf Tumorzellen bindet.

„In Zellkulturen haben wir dann beobachtet, dass die Nanotransporter tatsächlich in Tumorzellen gehen und ihre Toxizität ansteigt, wenn wir sie mit Licht bestrahlen“, erklärt der Chemiker. „Die Kombination mit dem Hormon machte sie zudem spezifisch für Krebszellen.“ Doch im Vergleich zur Behandlung mit reinen Rutheniumkomplexen wirkte der Nanotransporter, der gezielt in die Tumorzellen geschickt wurde, nur unwesentlich besser. „Da waren wir schon enttäuscht“, gesteht Sabyasachi Chakraborty. Die Mainzer Chemiker fanden sich damit nicht ab und fragten



sich, woran es lag, dass ihre Fracht nicht stärker wirkte. Und wie sich das ändern lassen könnte.

In einer Teamsitzung stand irgendwann der entscheidende Vorschlag im Raum: Man solle doch versuchen, den Wirkstoff gezielt in bestimmte Organellen der Zelle zu transportieren, statt ihn bloß in eine Tumorzelle zu schleusen und dort sich selbst zu überlassen. Als vielversprechendes Ziel für einen solchen Angriff hatten die Chemiker dann schnell die Mitochondrien, die Kraftwerke der Zellen, ausgemacht: Sie vermuteten, diese würden besonders empfindlich auf die aggressive Form des Sauerstoffs reagieren. Also programmierte Sabyasachi Chakraborty die Frachter darauf, Mitochondrien anzu-steuern – ein passendes molekulares Adressschild fand er in einer Art Katalog, den Biochemiker bereits für die gezielte Navigation zu den verschiedenen Organellen zusammengestellt hatten.

Als die Forscher den Transporter nun auf die Mitochondrien der Krebszellen ansetzten, war die Wirkung durchschlagend: 200-mal stärker als der reine Wirkstoff wirkte das Zellgift, wenn es mit einem Nanotransporter dorthin geschleust wurde. Für jeden der zehn Wirkstoffkomplexe auf dem Frachter bedeutet das eine 20-fach erhöhte Toxizität. „Das war schon toll“, sagt Tanja Weil. Dass schon kleinste

Wirkstoffmengen Tumorzellen effektiv bekämpfen, wenn sie nur an den richtigen Ort in der Krebszelle gelangen, könnte der Krebsmedizin einen großen Fortschritt bringen. Auch die Ulmer Medizinprofessorin Michaela Feuring-Buske hofft, dass sich auf diese Weise die Nebenwirkungen von Medikamenten deutlich verringern lassen. Das gilt womöglich nicht nur für die Substanz, die bei Licht mit der heilsamen Zerstörung bösartiger Zellen beginnt, sondern auch für andere Wirkstoffe.

DIAMANTEN ALS BIOLOGISCHE NANOSENSOREN

Dass ein Arzneistoff quasi auf Knopfdruck erst anspringt, wenn er an seinem Zielort beleuchtet wird, ist für die Forschung praktisch – für die medizinische Anwendung eher nicht. Denn das Licht, das den aggressiven Sauerstoff freisetzt, dringt nicht weit in den Körper ein. Die Krebszellen im Knochenmark, die den Körper mit unbrauchbaren Blutkörperchen fluten, lassen sich so nicht bekämpfen.

Gemeinsam mit den Medizinern der Ulmer Uniklinik hat Tanja Weil aber auch dafür eine mögliche Anwendung gefunden: Nach einer anfänglichen Chemotherapie können Patienten mit einer myeloischen Leukämie zur Konsolidierung der Therapie mit ei-

ner Stammzelltransplantation behandelt werden. Wenn sich dafür kein geeigneter Spender findet, werden dem Patienten die Stammzellen selbst entnommen. Die lichtgesteuerte Therapie würde sich eignen, diese von Krebszellen zu befreien. Voraussetzung für den Erfolg des Vorgehens ist, dass das Medikament die bösartigen Zellen stärker schädigt als die gesunden.

Als die Mainzer und Ulmer Wissenschaftler das untersuchten, erlebten sie eine Überraschung: „Wir sahen einen Trend, dass der proteingebundene Rutheniumwirkstoff bevorzugt Krebszellen schädigt“, sagt Tanja Weil. Und zwar, ohne dass die Forscher sie mit komplizierten Adressschildern gezielt zu den Krebszellen dirigierten. „Das konnten wir zunächst nicht erklären, und die Mediziner hatten auch keine Ahnung“, bekennt die Chemikerin. Auch bei diesem Rätsel brachte eine Teamsitzung die Forscher auf eine Spur. Der folgen sie gerade und könnten dabei einen neuen Ansatz für eine gezielte Krebstherapie entdecken.

Den dürfte auch ein weiteres Projekt bieten, das Weils Gruppe zurzeit intensiv bearbeitet: Gemeinsam mit Physikern der Universität Ulm wollen die Wissenschaftler Diamanten als biologische Nanosensoren einsetzen. „Ich habe Diamanten immer eher langweilig gefunden“, sagt Tanja Weil. „Die sind to-

Links Zu einem vielseitigen Nanotransporter hat Tanja Weils Team ein Serumalbumin-Protein (schwarz) ausgebaut. Das Eiweiß, von dem hier nur ein Teil zu sehen ist, kommt im menschlichen Blut vor. Daran haben die Forscher verschiedene Anhängsel befestigt: Polyethylenglycol (blau) macht das Protein wasserlöslich und schützt es vor einem raschen Abbau im Körper. Der Rutheniumkomplex (rot) erzeugt bei Licht eine aggressive Form des Sauerstoffs, die als Zellgift wirkt. Die Triphenylphosphin-Gruppen (grün) navigieren den Wirkstofffrachter in die Mitochondrien, wo das Zellgift besonders gut wirkt.

Rechts Christiane Seidler, Wenhui Dong und Tanja Weil (von links) nehmen Lösungen von proteinbeschichteten Nanodiamanten in Augenschein. Durch gezielte Verunreinigungen mit Fremdatomen leuchten die Diamanten in unterschiedlichen Farben. Sie ermöglichen es, Wirkstofftransporte in Zellkulturen zu verfolgen.



tal hart und schön als Schmuckstein, aber sonst materialchemisch nicht wirklich interessant, da sie sich nur schwer kontrolliert funktionalisieren lassen.“ Doch dann kamen Fedor Jelezko und Martin Plenio, zwei Ulmer Physiker, in Weils Büro vorbei. Die drei Wissenschaftler diskutierten, was Diamanten können. Durch Defekte, winzige Fehlstellen, an denen im Kohlenstoffgitter andere Atome wie etwa Stickstoff sitzen, lassen sie sich unter anderem als Nanosensoren für die Strukturaufklärung beispielsweise in einer besonders sensitiven Kernspintomografie einsetzen. „Die vielfältigen Möglichkeiten fand ich dann schon sehr spannend“, sagt Tanja Weil.

Also entschlossen sich die drei Wissenschaftler, zusammen an den diamantenen Nanosensoren zu forschen. „Denn erstens: Wir waren uns alle sympathisch, und zweitens: Wir waren überzeugt, dass wir durch unsere fachübergreifende Kompetenz einen wissenschaftlichen Unterschied machen können“, sagt Tanja Weil. Für sie bestand dieser Unterschied vor allem darin, dass es Diamantsensoren erlauben würden, den Weg von wirkstoffbeladenen Biopolymeren im Körper und womöglich gar in einer Zelle zu verfolgen. „Deshalb wäre es interessant, im Kernspintomografen gucken zu können, ob unsere mit Nanodiamanten

versehenen Biopolymere im Patienten dorthin gehen, wo wir sie haben wollen“, sagt die Forscherin.

EIN SYNERGY GRANT ÜBER GUT ZEHN MILLIONEN EURO

Die Begeisterung, mit der die Forscherin von diesem Projekt erzählt, teilten mögliche Geldgeber anfangs nicht. Die immer gleiche Antwort auf die Förderanträge, die sie gemeinsam mit ihren Partnern gestellt hatte: Es sei viel zu unsicher, ob sich das Vorhaben um-

setzen lasse. Irgendwann war der Frust groß. Schließlich entschlossen sich die Forscher zu einem letzten Versuch: Sie bewarben sich um einen Synergy Grant des Europäischen Forschungsrats ERC – und ergatterten unter 800 Anträgen eine von elf Förderungen über gut zehn Millionen Euro. Damit arbeiten die Mainzer und Ulmer Forscher nun an Transportern für die Nanomedizin, die Wirkstoffe nicht nur gezielt zu einem Tumor manövrieren, sondern sich dabei auch genau beobachten lassen. ◀

AUF DEN PUNKT GEBRACHT

- Proteine lassen sich als Biopolymere von genau definierter Länge und Zusammensetzung mit medizinischen Wirkstoffen beladen und gezielt zu Tumorzellen steuern.
- Wenn solche Nanotransporter Zellgifte in Organellen wie etwa die Mitochondrien schleusen, könnte die Effektivität einer Krebstherapie enorm steigen.
- Von Nanodiamanten versprechen sich die Forscher nachweisbare Wirkstofftransporter, deren Weg im Körper sich bis in die Zellen verfolgen lässt.

GLOSSAR

Biopolymer: Ein Kettenmolekül, das von einem Organismus synthetisiert wird. Biopolymere sind neben Proteinen auch Polysaccharide und die DNA.

Chemische Funktion: Der Teil eines Moleküls, der die Eigenschaften und das Verhalten in chemischen Reaktionen prägt.

Nanomedizin: Anwendung der Nanotechnologie in der Medizin.