

Forscherin mit Erfindergeist: Mehr als 50 Patente hat Katharina Landfester zu Nanokapseln bereits angemeldet. Und es werden noch mehr werden, denn ihr Team verfolgt ständig neue Ideen.



Die Allzweckkapsel

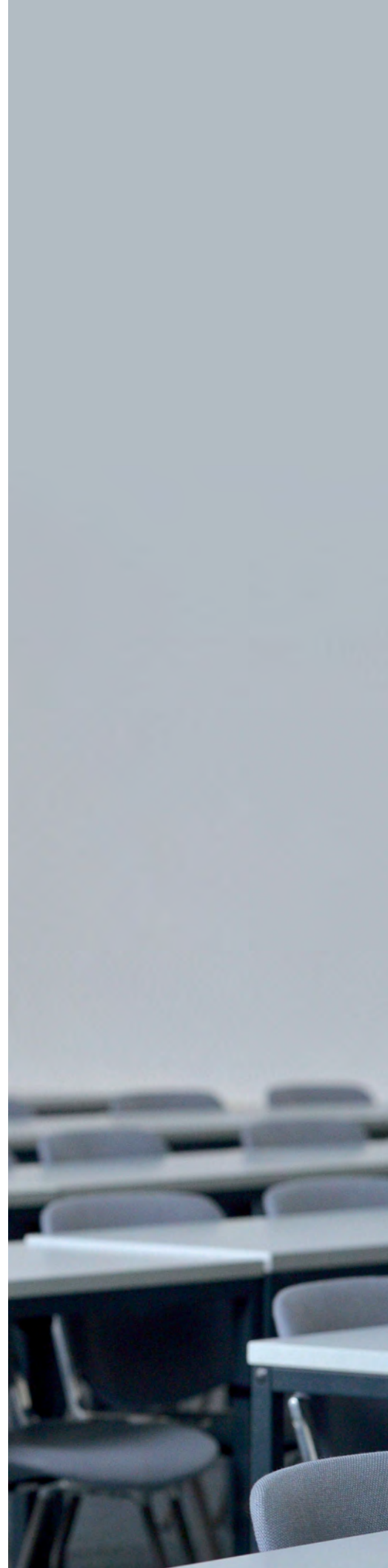
Eine Tür zu zahllosen Anwendungen hat **Katharina Landfester**, Direktorin am **Max-Planck-Institut für Polymerforschung** in Mainz, aufgestoßen. Sie hat eine Technik entwickelt, mit der sich gezielt winzige Container für nahezu beliebige Substanzen herstellen und mit diversen Funktionen ausstatten lassen. Nun arbeitet ihr Team daran, die Nanokapseln als Transporter für Arzneistoffe, als medizinische Sensoren oder für eine Pilzbehandlung im Weinbau zur Anwendung zu bringen.

TEXT **TOBIAS HERRMANN**

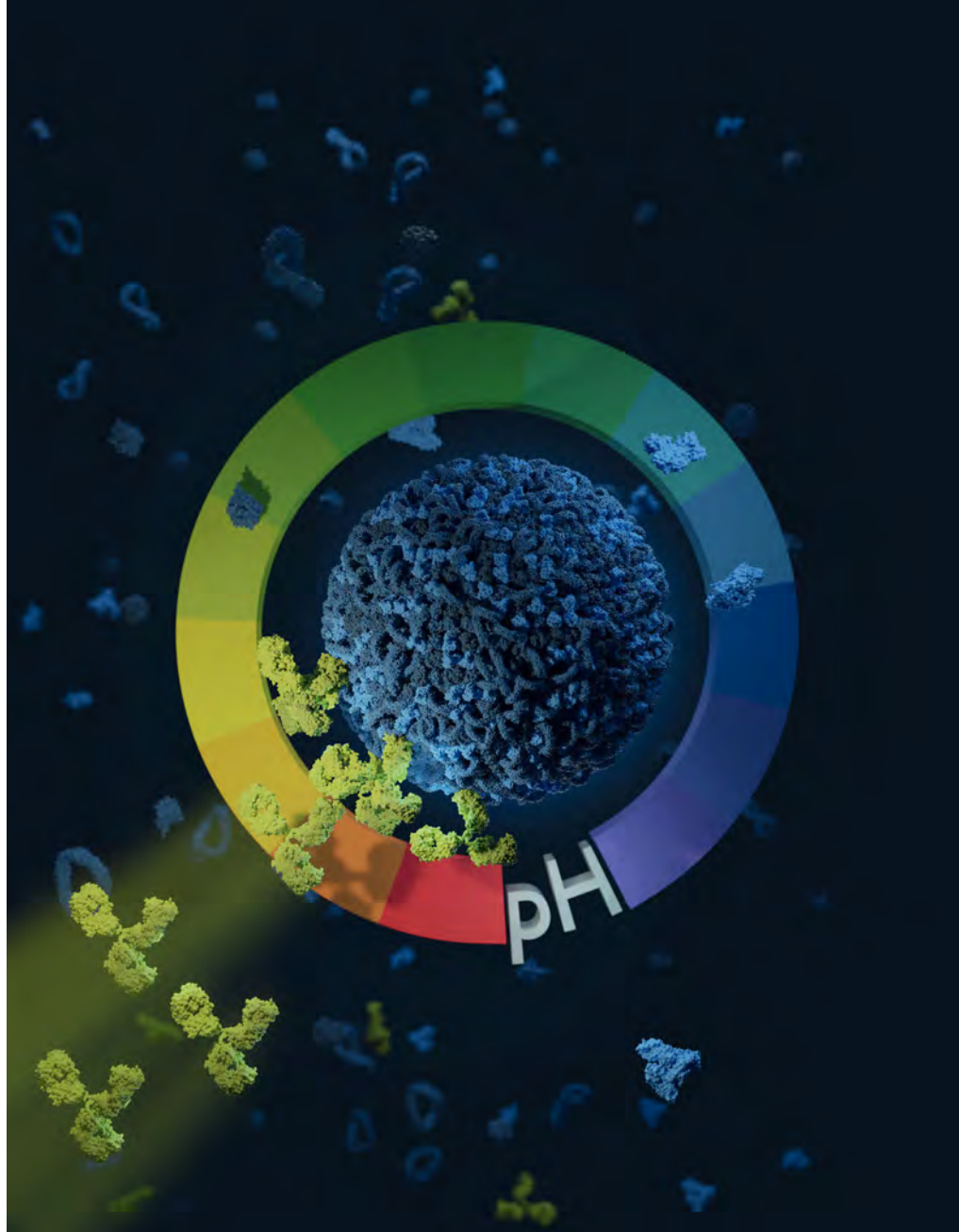
Als Katharina Landfester zum ersten Mal ein Gläschen mit der milchigen Flüssigkeit in der Hand hielt, ahnte sie noch nicht, was da drinsteckt. In dem Gefäß schwappte eine Mixtur, die so unscheinbar ist wie ihr Name und mit Milch nicht nur das Aussehen teilt: eine Miniemulsion. Milch ist dafür ein prima Beispiel. In einer großen Menge Wasser verteilen sich winzige Fetttropfchen, die nicht zuletzt von Proteinen und Fetten in der Schwebelage gehalten werden. Doch eine Miniemulsion aus dem Labor von Katharina Landfester kann mehr als die Milch. Aus ihren Tröpfchen stellt das Team der Chemikerin Nanokugeln und -kapseln her und konstruiert auf diese Weise Vehikel für alles Mögliche: Die Teilchen können Medikamente durch den Körper transportieren oder medizinisch relevante Daten aus dem Organis-

mus liefern. Sie sind aber auch für die Schädlingsbekämpfung in der Landwirtschaft und für diverse technische Anwendungen nützlich.

Die Geschichte der multifunktionalen Teilchen beginnt im Jahre 1997. Als Nachwuchsforscherin arbeitet Katharina Landfester damals in der Abteilung von Markus Antonietti, Direktor am Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung in Potsdam-Golm. Dort forscht sie an Kolloiden und entwickelt die ersten Prototypen der Miniemulsions-Tröpfchen. Dabei begegnet sie jedoch einigen Hindernissen: „Da war klar, dass wir uns die physikalisch-chemischen Prozesse in den Miniemulsionen einmal genau angucken müssten“, so Landfester: Würde sie diese genau verstehen, ließen sich, gesteuert über die Zusammensetzung der Miniemulsionen, vielleicht gezielt vielfältige Nanoteilchen produzieren. >



Eine Frage des Milieus: In einer sauren Lösung, also bei niedrigem pH-Wert, heften sich Antikörper (gelb) an Nanotransporter (blau), ohne Schaden zu nehmen. Bei vorhergehenden Versuchen, eine Verbindung durch eine chemische Aktivierung herzustellen, verloren die Antikörper ihre Funktion.



2003 entwickelte Landfester – mittlerweile Professorin an der Universität Ulm – ein Verfahren, um Emulsionen zu erzeugen, in denen alle Tröpfchen fast gleich groß sind. Das funktionierte sowohl bei Emulsionen von öligen Tröpfchen in einer wässrigen Umgebung als auch bei Mixturen von Wassertropfen in Öl. Zu einem vielseitigen Produktionsmittel für Nanoteilchen machte die Wissenschaftlerin die Emulsionen, indem sie an der Oberfläche der Tröpfchen chemische Reaktionen stattfinden ließ. So gelang es ihr erstmals, stabile Nanokapseln für unterschiedliche Zwecke herzustellen. Oder wie Landfester es formuliert: „Dadurch konnten wir praktisch alles verkapseln.“

Wichtigstes Element der Nanokugeln ist die Schale, erklärt die Chemike-

rin: „Die Hülle, die nur etwa zehn Nanometer dick ist, muss absolut dicht sein, damit die verkapselte Substanz nicht rausdiffundiert. Sobald es aber gewollt ist, muss sich die Schale zuverlässig öffnen lassen.“ Als Öffner setzen die Forscherinnen und Forscher dabei je nach Bedarf auf Enzyme, eine Änderung der Temperatur oder des pH-Werts oder eine Bestrahlung mit UV-Licht.

IM KÖRPER BRAUCHEN DIE KAPSELN TARNKAPPE UND NAVI

Seit 2008 verfeinert Landfester die chemischen Tricks, die aus den Nanokapseln Zauberkugeln machen, in Mainz, wohin sie als Direktorin ans Max-Planck-Institut für Polymerforschung berufen wurde. In dieser Zeit entwickelte sie die

winzigen Kapseln mit ihren Kollegen für eine Vielzahl potenzieller Anwendungen weiter. Drei Ideen sind dabei derzeit besonders Erfolg versprechend: ein Arzneimitteltransporter, ein Thermometer für Zellen und eine Weinrebenimpfung.

An den Nanokapseln, die einen medizinischen Wirkstoff gezielt an einem Krankheitsherd abliefern sollen, wird vielleicht am ehesten deutlich, welche Chancen das Rezept bietet, mit dem sich die Nanocontainer nach Wunsch kreieren lassen. So ließe sich die Dosis dort deutlich erhöhen, wo das Mittel benötigt wird, während der restliche Körper viel weniger abbekäme, sodass die Nebenwirkungen deutlich milder ausfielen. Gerade bei Krebsmedikamenten, bei deren Dosierung oft zwischen dem Schaden am Tumor und dem Schaden im üb-

rigen Organismus abgewogen werden muss, ist das ein wesentlicher Vorteil.

Einige Hürden auf dem Weg zu einem Krebsmedikament, das dank der gezielten Wirkstofflieferung effektiver und verträglicher zugleich ist, haben die Mainzer Forscher um Katharina Landfester bereits genommen. Zusammen mit einem Team um Volker Mailänder, der zum einen Arzt an der Uniklinik Mainz ist und zum anderen am Max-Planck-Institut forscht, tüfteln sie seit einigen Jahren an den Kapseln. So haben sie den Nanopartikeln eine Tarnkappe verschafft, damit sich diese – unbehemmt von Immunzellen – im menschlichen Körper bewegen können. Dafür haben sie die Oberfläche der Kapseln mit Proteinen überzogen, die Immunzellen oder Makrophagen nicht als fremd erkennen. Und um sicherzustellen, dass die Kapseln nur in die Zielzellen eindringen, haben sie ihnen eine Art Navigationsgerät eingebaut.

Zu diesem Zweck versahen die Forschenden die Kapselhülle mit Antikörpern, welche die Nanokapseln zum gewünschten Ziel lotsen sollen. Just an diesem Schritt waren die Wissenschaftler aber zunächst gescheitert. Mailänder erinnert sich gut an die Schwierigkeiten: „Wir wollten den Antikörper chemisch an den Nanotransporter binden. Bei diesem als Targeting bezeichneten Prozess wird die Oberfläche des Nanotransporters zunächst chemisch aktiviert, sodass der Antikörper an den Carrier andocken kann.“ Dieser Vorgang hatte jedoch stets zur Folge, dass der Antikörper verändert oder zerstört wurde – in jedem Fall also seine Wirkung verlor. Schließlich fanden die Forscher aber eine Lösung, wenn auch eher zufällig. „Um messen zu können, wie effektiv der Antikörper an die Kapsel bindet, machten wir ein Kontrollexperiment, bei dem wir die Oberfläche des Transporters nicht aktivierten, sondern Nanocarrier und Antikörper in einer

Pufferlösung mischten.“ An eine nicht aktivierte Oberfläche könne der Antikörper nicht binden und sollte durch verschiedene Waschvorgänge einfach entfernt werden – dies die These der Wissenschaftler.

Zu ihrem großen Erstaunen erbrachte die vermeintliche Negativkontrolle jedoch ein besseres Ergebnis als der eigentliche Versuch. Und das lag nicht an Fehlern des Experiments: „Entgegen allen bisherigen Erkenntnissen bindet der nicht aktivierte Nanocarrier die Antikörper offensichtlich stärker an sich als der modifizierte“, erklärt Volker Mailänder. „Wir standen vor einem Rätsel.“

IN MÄUSEN FUNKTIONIEREN DIE NANOTRANSPORTER SCHON

Des Rätsels Lösung fand das Team in der leicht sauren Pufferlösung, in der sich die Antikörper leicht entfalteten und dadurch fest an den Nanotransporter hefteten. Diese Verbindung hielt selbst in Medien mit hohen Anteilen an anderen Proteinen – so auch im Blut. Der chemisch aktivierte Carrier-Antikörper-Komplex dagegen verlor dort fast vollständig seine Wirkung.

Nachdem sie auch diese Hürde genommen hatten, testeten die Forscher ihre Medikamententransporter erstmals in lebenden Organismen – mit Erfolg. „In Mäusen haben wir mit den Nanotransportern bereits einige Substanzen zum gewünschten Ort transportiert“, sagt Landfester, „und dort auch freigesetzt.“ Den zweiten Schritt übernehmen dabei in erster Linie Enzyme. „Wir gestalten die Kapselhülle meistens so, dass sie nur von Enzymen aufgebrochen werden kann, die in den Zielzellen vorhanden sind“, sagt Landfester. Außerdem öffnen sich manche Nanotransporter nur bei passendem pH-Wert, der etwa in Krebszellen anders ist als in gesundem Gewebe. Ver-

kapselt haben die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler bislang etwa entzündungshemmende Wirkstoffe und Medikamente, die gezielt Immunzellen triggern sollen. Durch diese Impfung soll das Immunsystem Krebs effektiver bekämpfen können. Bis Ärztinnen und Ärzte diese Nanotherapie in der Praxis anwenden können, sind zwar noch diverse Tests, Verfeinerungen und schließlich klinische Studien nötig. Langfristig aber könnten die Nano-U-Boote von Volker Mailänder und Katharina Landfester manche Behandlung wirkungsvoller und verträglicher machen.

Die Nanokapseln könnten aber nicht nur die Therapie verbessern, sondern auch die biomedizinische Forschung und die Diagnose von Krankheiten. Zu diesem Zweck entwickelte Katharina Landfester gemeinsam mit Stanislav Balouchiev einen dualen Nanosensor, der die Temperatur sowie den Sauerstoffgehalt einer Zelle in Echtzeit misst. Zwei Informationen, die für die Medizin von großem Interesse sind. Egal ob Proteinsynthese, DNA-Reparatur oder Signalmoleküle, die an Rezeptoren andocken – all diese biochemischen Prozesse, die permanent und tausendfach in jeder Zelle ablaufen, können nur erfolgreich sein, wenn die Temperatur stimmt und der Zelle das richtige Maß an Sauerstoff zur Verfügung steht. Abweichungen von den Werten können mit Krankheiten verbunden sein. Entsprechende Messungen verbessern also das Verständnis, was dabei falsch läuft, und ermöglichen auch eine Diagnose der Krankheit.

Für beide Messungen spielen Farbstoffe, die in Nanokugeln aus einer Mischung von Öl und Wachs zu einem Krankheitsherd transportiert werden, eine entscheidende Rolle. Die Farbstoffe werden durch rotes Licht, das auch in tiefere Körperschichten eindringt, zum Leuchten angeregt. Bei der Tempe-

raturmessung hängt die Farbe des Lichts, das sie abgeben, davon ab, wie gut sich die Farbstoffmoleküle in den wachshaltigen Nanokugeln bewegen können. Diese werden nämlich gerade im physiologisch relevanten Bereich zwischen 35 und 42 Grad zusehends weicher, sodass sich die Farbstoffmoleküle in wärmerer Umgebung häufiger nahe kommen. Da ein Molekül bei solch einem Zusammentreffen Energie vom anderen aufnimmt und dann energiereicheres Licht abgibt, leuchten die Farbstoffmoleküle bei einer höheren Temperatur des untersuchten Gewebes eher gelb als rot. Damit können sie als Nanothermometer eingesetzt werden.

Zum Sauerstoffsensor werden die Nanokugeln, weil sie Farbstoffmoleküle enthalten, die eine genau bekannte, in der Kugel selbst enthaltene Menge an aktiviertem Sauerstoff an sich bin-

den, wenn sie mit Licht angeregt werden. Das Konzentrationsgefälle, das so entsteht, wird ausgeglichen, indem Sauerstoff von außen in die Zelle diffundiert. Je mehr Sauerstoff in der Kapselumgebung vorhanden war, desto schneller füllt sich die Kapsel nun wieder mit Sauerstoff. Wie das Thermometer haben die Wissenschaftler auch ihren Sauerstoffmesser zuvor geeicht. Daher wissen sie, wie schnell dieser Prozess bei einer bestimmten Konzentration in der Umgebung vonstattengeht. So können sie aus der Zeit, in der sich die Kapsel wieder mit Sauerstoff füllt, auf die Sauerstoffkonzentration in der Zelle schließen.

Die Nanokapseln bestehen aus biologisch verträglichen Komponenten und sind so für die Zelle selbst ungefährlich. Diese Eigenschaft geht jedoch mit einem bedeutenden Nachteil ein-

Foto: Christian Schneider / MPI für Polymerforschung

Ein Mitarbeiter aus Frederik Wurms Arbeitsgruppe bohrt ein Loch in einen Rebstock und befestigt daran einen Plastikbecher mit einigen Millilitern eines Cocktails, der Nanokapseln mit einem Fungizid gegen die Esca-Pilze, gefürchtete Schädlinge für Weinreben, enthält.



her: Innerhalb weniger Stunden werden sie von Enzymen abgebaut. In Zellkulturen funktioniert der duale Nanosensor schon recht gut, dort könnte er einmal dazu beitragen, beispielsweise die Effektivität von Arzneistoffen zu untersuchen. Kürzlich nahmen die Forscher zudem erste Versuche mit Mäusen vor. Bevor sie die Methode in menschlichem Gewebe testen können, ist aber auch noch einiges an Forschung und Tüftelei nötig. Katharina Landfester bezeichnet den Ansatz daher auch als „etwas visionär“.

NANOKÖDER MIT FUNGIZID FÜR LIGNIN FRESSENDE PILZE

Schon sehr nah an der Praxis ist hingegen eine Anwendung jenseits der Medizin: eine Behandlung von Weinreben gegen Pilzbefall. Sie könnte Winzern

helfen, ihren größten Widersacher zu überwinden: Esca. So wird eine Gruppe von Pilzen genannt, die sich durch den Stamm der Weinreben fressen und diesen dadurch zersetzen – was den Weinbauern Jahr für Jahr einen immensen finanziellen Schaden bereitet.

Die Pilze fallen mit wahren Heißhunger über das Lignin her, einen Hauptbestandteil des Rebstocks. Das nutzen Forschende um Frederik Wurm, Gruppenleiter in Katharina Landfesters Abteilung, aus: Mithilfe der Miniemulsionstechnik stellen sie winzige Kapseln aus Lignin her und befüllen diese mit Fungiziden. Für die Behandlung bohren sie ein Loch in den Stamm und befestigen daran einen kleinen Plastikbehälter, der einige Milliliter Suspension der für die Pilze giftigen Nanoköder enthält. Der Cocktail läuft anschließend in den Rebstock. Dort werden die Esca-Pilze von der ligninhaltigen Hülle der Nanokapseln angelockt und knabbern daran. „Damit schaufeln sie sich das eigene Grab“, sagt Frederik Wurm. Denn sobald sie die Kapsel geöffnet haben, entweicht der Wirkstoff, der ihnen zum Verhängnis wird.

Bisher wurden Fungizide einfach auf die Reben gesprüht. Diese Behandlung wirkte jedoch nicht lange und musste daher regelmäßig wiederholt werden – was zur Folge hatte, dass Fungizidrückstände in den Trauben nachgewiesen werden konnten. Und selbst bei wiederholten Anwendungen bekämpfte das aufgesprühte Pflanzenschutzmittel Esca nicht effektiv.

Die Methode des Mainzer Teams beseitigt den Pilz dagegen zuverlässig und nachhaltig, und das obwohl dabei deutlich weniger von dem Fungizid eingesetzt wird als bei der Spritzbehandlung. „Die ersten Versuche haben wir vor fünf Jahren gemacht, und den Weinreben, die wir damals behandelt haben, geht es nach wie vor gut“, sagt der Wissenschaftler. Und weil das Pflanzenschutzmittel sparsam angewendet wurde, fanden sich in den Trauben auch kei-

nerlei Spuren der Fungizide. Ein weiterer Pluspunkt der Nanopilzkur: Sie ist ein Beispiel für Upcycling, denn das Lignin für die Nanokapseln fällt bei der Papierherstellung ab.

Bei Weinbauern und Agrochemie-Unternehmen stößt die Methode gleichermaßen auf reges Interesse. Mit mehreren Firmen liefen bereits Gespräche über eine mögliche Zusammenarbeit, sagt Wurm. Aber auch eine eigene Ausgründung sei denkbar. Im Moment führen die Wissenschaftler noch verschiedene Tests durch, streben aber eine baldige Vermarktung des Produkts an. Die Esca-Pilze könnten dann buchstäblich ihre Henkersmahlzeit erhalten.

„WIR HABEN NOCH JEDE MENGE IDEEN“

Die Behandlung von Weinreben, Nanosensoren und Arzneimitteltransporter sind nur die neuesten Beispiele für die vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten der Nanokapseltechnik. Katharina Landfester und ihre Kolleginnen und Kollegen entwickelten unter anderem bereits einen Korrosionsschutz für Flugzeuge; Klebstoffe, die je nach Wunsch ihre Klebfähigkeit erlangen und wieder verlieren, und eine Druckerfarbe, mit der sich elektrisch leitfähige Polymere drucken lassen. Rund 50 Patente hat Katharina Landfester in Zusammenhang mit den Nanokapseln bereits eingereicht – die ersten noch in den späten 1990er-Jahren. In ihrer Max-Planck-Zeit wurde sie dabei stets von den Patent-Experten von Max-Planck-Innovation unterstützt. Und einige Patente für Entwicklungen, die Landfester in Ulm machte, wurden später in die Max-Planck-Gesellschaft überführt. Und Katharina Landfesters Team dürfte Patent-Experten bei Max-Planck-Innovation wohl auch in Zukunft immer wieder beschäftigen: „Wir haben noch jede Menge Ideen, was wir mit den Nanokapseln anstellen könnten“, sagt die Forscherin. ◀

Foto: Christian Schneider / MPI für Polymerforschung

