

Nanopartikel in der Krebsbekämpfung

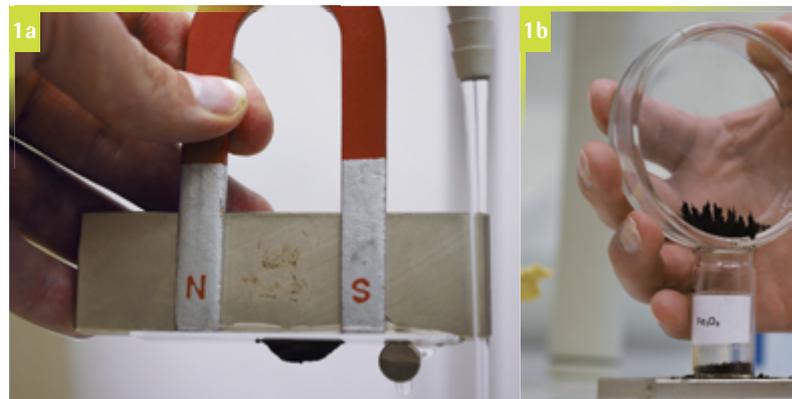
VIELVERSPRECHENDE KONZEPTE IN DIAGNOSTIK UND THERAPIE

Die Krankheit Krebs ist weltweit auf dem Vormarsch. Wissenschaftler vom Institut für Organische und Anorganische Chemie haben ein gemeinsames Projekt initiiert, in dem die spezifischen Eigenschaften von Nanopartikeln zu vielversprechenden therapeutischen und diagnostischen Konzepten geführt haben, die in der Krebstherapie Anwendung finden können.

Einleitung

Nanomaterialien sind aufgrund ihrer exzellenten elektrischen, optischen, magnetischen und katalytischen Eigenschaften für die heutige Forschung von äußerst wichtiger Bedeutung [1]. Ihre sehr kleine Größe ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$) verleiht ihnen im Vergleich zu bekannten Materialien eine verhältnismäßig riesige Oberfläche, die unter anderem diese besonderen Eigenschaften ausmacht. Nanomaterialien auf Basis von Eisenoxiden (Fe_3O_4) finden heute Anwendungen aufgrund ihrer einzigartigen elektrischen und magnetischen Eigenschaften im Bereich der Lithium-Ionen-Batterien, Abwasserbehandlung und der Medizin (siehe *Abbildungen 1a und 1b*). Da sie in etwa der Größe von biologischen Molekülen entsprechen, können sie im menschlichen Körper gezielt an bestimmte Anwendungsgebiete transportiert werden und je nach Aufbau dabei biologische Barrieren wie Zellwände, die Magen-Darm-Wand oder die Blut-Hirn-Schranke überwinden [2]. Aus diesem Grund haben Nanomaterialien neben rein technischen Anwendungen auch den Bereich der Biomedizintechnik und der Medizin erreicht.

In den letzten Jahren kristallisierten sich zwei viel versprechende Einsatzgebiete für solche Materialien heraus. Zum



einen werden Nano-Transportsysteme, so genannte »Nano Delivery Systems« entwickelt, die für die Verteilung von Wirkstoffen im Körper einsetzbar sind. Zum anderen fokussiert sich die Forschung auf die superparamagnetische Eisenoxid-Nanopartikel, die in der Krebstherapie Anwendung finden können [2].

Mit partieller Förderung der Hannover School of Nanotechnology (HSN) und dem Exzellenzcluster REBIRTH haben die Arbeitsgruppen Renz und Kirschning ein gemeinsames Projekt initiiert, das beide medizinische Themen zusammenführen soll. Dabei steht die Entwicklung eines Nano-Transportsystems im Fokus, welches hyperthermische Eigenschaften von superparamagnetischen Nanopartikeln besitzt.

Das Konzept der Hyperthermie in der Krebstherapie

Krebs ist eine der weitverbreitetsten und häufigsten Krankheiten weltweit. Die Entwicklung neuer Methoden und neuer Materialien beziehungsweise Medikamente für die Krebsbekämpfung nimmt einen großen Anteil in der medizinischen und naturwissenschaftlichen Forschung ein. Es besteht ein großes Selektivitätsdefizit bei den meisten aktuellen Therapien, so in der Chemotherapie oder der Radiotherapie. Denn neben Krebszellen werden auch gesunde Zellen mit zum Teil dramatischen Nebenwirkungen angegriffen. Dieses ist auch ein Grund, warum die Heilungschancen für bestimmte Krebsklassen immer noch als gering oder mäßig anzusehen sind.

Nanoskalige Eisenoxide ($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Fe}_2\text{O}_3$) (*Abbildung 1c*) besitzen einige einzigartige

Fähigkeiten. Neben ihren magnetischen Eigenschaften zeigen sie Superparamagnetismus [3]. Dieser erlaubt das schnelle Erhitzen der Nanopartikel in einem externen elektromagnetischen Wechselfeld. Dieses indirekte Heizen wird auch als induktives Heizen bezeichnet; man findet es zum Beispiel beim Induktionsherd in der häuslichen Küche. Diese Nanopartikel finden seit

einiger Zeit unter dem Begriff Hyperthermie Anwendung in der Krebstherapie. Hierbei handelt es sich um ein Verfahren, bei dem über induktive Erwärmung des Nanopartikels das Tumorgewebe unter thermischen Stress gesetzt wird. Dieses sensibilisiert die Tumorzellen für die Chemotherapie oder aber leitet den programmierten Zelltod ein.

Ein neues Konjugatkonzept für die onkologische Forschung: Chemotherapie und Hyperthermie

Für die Verbesserung der bisherigen Ansätze in der Krebstherapie wird derzeit die Entwicklung so genannter »Wirkstoff-Konjugate« stark vorangetrieben. Solche Konjugate bestehen aus drei Komponenten:

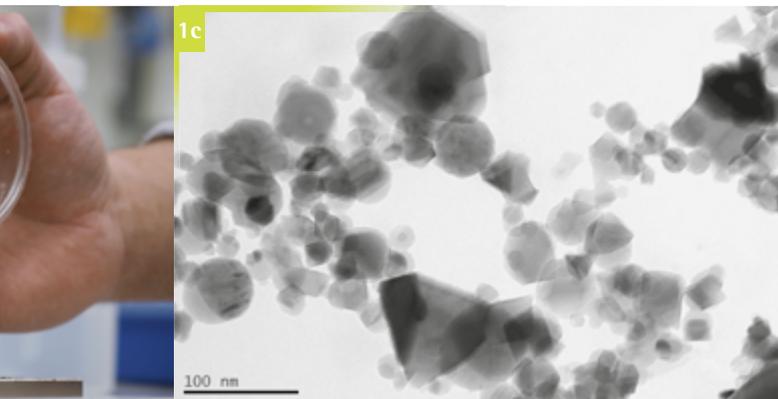
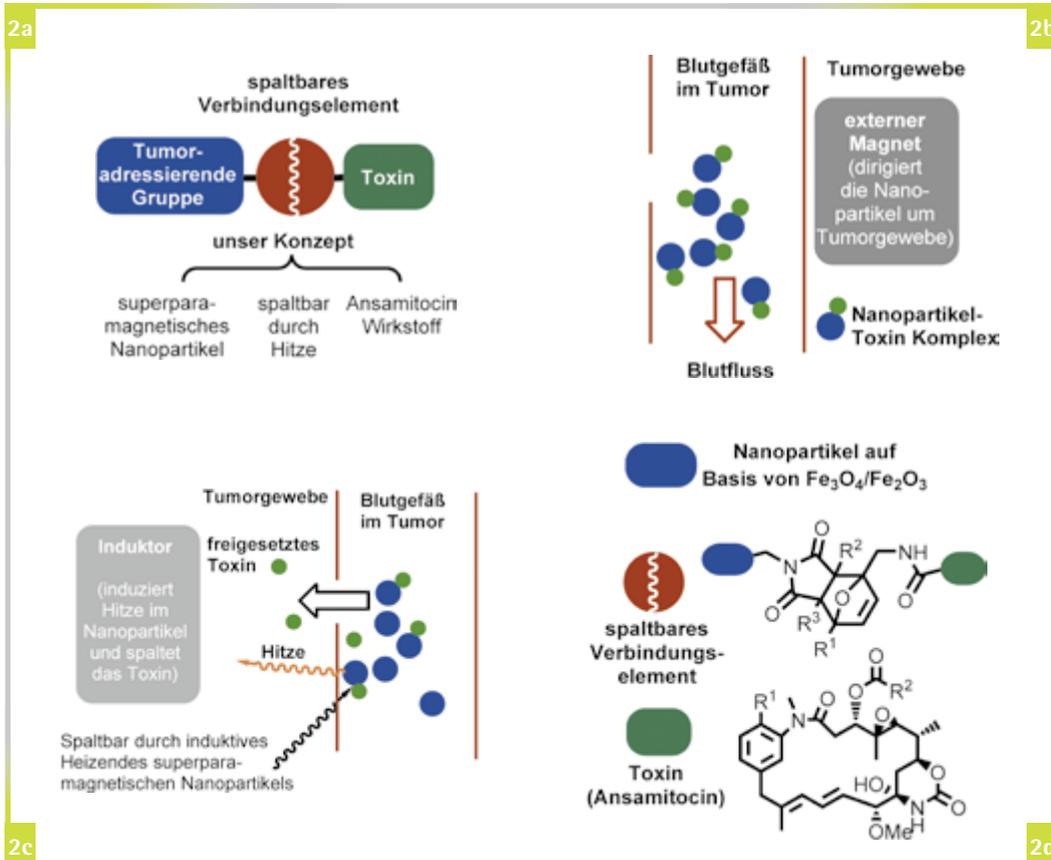


Abbildung 1
A. Nanopartikel auf Basis von Eisenoxiden (hier: Fe_3O_4) werden aufgrund ihrer magnetischen Eigenschaften von einem Magneten angezogen; **B.** Befinden sich die Partikel in einem Magnetfeld, so richten sich diese entsprechend aus; **C.** Aufnahme von Nanopartikeln durch Transmissions-Elektronen-Mikroskopie (TEM).

Abbildung 2
A. Konjugat-Konzept in der chemotherapeutischen Behandlung von Krebs, bestehend aus einer Tumor-adressierenden Gruppe (zum Beispiel Antikörper), einem spaltbaren Verbindungselement und einem Toxin; **B.** Dirigierung der superparamagnetischen Nanopartikel-Toxin Konjugate zum Tumorgewebe über einen externen Magneten; **C.** Erzeugung durch Wärme durch Induktion und vor Ort Freisetzung des Toxins durch Spaltung des Verbindungselements; **D.** Aufbau der Konjugate bestehend aus induktiv erwärmbaren Nanopartikel, thermisch spaltbaren Verbindungselement (Linker) und Toxin auf Basis von Ansamitocin; **E.** Induktionsspule für Laboranwendungen.



1. einer Tumor-adressierenden Gruppe,
2. einem spaltbaren Verbindungselement und
3. dem antitumoralen Wirkstoff, dem Toxin (Abbildung 2a).

Diese Konstrukte sind in der Lage, das Toxin zielgerichtet und selektiv zu den Tumorzellen zu führen. Hierbei stellt die tumoradressierende Gruppe quasi eine Leitsonde dar. Während der freie Wirkstoff eine sehr hohe zytotoxische Aktivität aufweisen muss, dürfen diese kompletten Konjugate diese Eigenschaft nicht besitzen, damit sie ohne Schädigung des Körpers bis zum Tumorgewebe gelangen können. Im Februar 2013 wurde das erste industriell entwickelte Konjugat (*Trastuzumab emtansine*) für die klinische Nutzung gegen Brustkrebs zugelassen [4]. Es enthält einen tumorspezifischen Antikörper

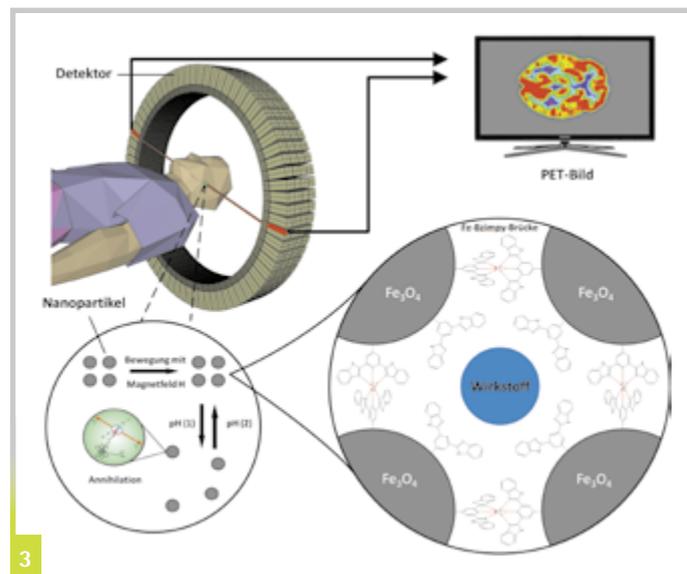
Der Einsatz von superparamagnetischen Nanopartikeln (Abbildung 1c) ermöglicht nun die Entwicklung weiterer, noch vielversprechenderer Chemotherapeutika, die derzeit an den Forschungszentren LNQE und BMWZ der Leibniz Universität bearbeitet werden.

Für die medizinische Behandlung verfolgt das Konzept die Beladung dieser heizbaren Nanopartikel mit hochaktiven Toxinen wie den aus Bakterien gewonnenen Ansamitocinen (Abbildung 2d) [5]. Im Sinne der oben beschriebenen Konjugate werden Nanopartikel und Toxin über ein spaltbares Verbindungselement verbunden. Der Spaltmechanismus wird durch induktiv erzeugte Hitze ausgelöst, also beim Anlegen des externen Induktionsfeldes (Abbildung 2c und 2e). Tumorzellen sind gemeinhin sensitiver gegenüber Stresssituationen als die thermo-

tels eines externen Magneten möglich ist (Abbildung 2b). Die in den Konjugaten eingesetzten Eisenoxid-Nanopartikel sollen nach erfolgter Therapie im Körper vollständig abgebaut oder ausgeschieden werden können. Es handelt sich hierbei also um die konzeptionelle Kombination zweier Therapieverfahren, der Chemotherapie und der Hyperthermie.

Verbesserte Diagnose durch Nanopartikel mit PET und MRT

Abbildung 3
Biokompatible magnetische Nanopartikel sind Teil einer Käfigstruktur und können aufgrund eines unterschiedlichen pH-Spiegels freigegeben werden. Die Diagnose erfolgt mit einer Kombination aus MRT und PET [9].



als Leitsonde, welches an bestimmte tumortypische Rezeptoren andocken kann und dann zusammen mit dem gebundenen Toxin gemäß eines trojanisches Pferdes in die Tumorzelle internalisiert wird, wo nach Spaltung das freie Toxin seine tödliche Wirkung entfaltet.

resistenteren, gesunden Zellen und werden bei Temperaturen von 42 °C geschädigt. Die selektive Schädigung wird dadurch erhöht, dass die gezielte Anreicherung der »Wirkstoff-Nanopartikel-Konjugate« innerhalb des Tumorgewebes, zum Beispiel durch Führung dieser durch die Blutbahn mit-

Neben den hier im Vordergrund stehenden Therapieverfahren können auch diagnostische Methoden zur Visualisierung und Lokalisierung des Tumors im Körper mit Hilfe der magnetischen Eigenschaften der Nanopartikel erfolgen. Dabei kann die Kombination aus den bereits verbreiteten Positronenemissionstomographie (PET) und Magnetresonanztomographie (MRT) erstmalig hochqualitative Fusionsbilder liefern. Dem PET-spezifischen Problem der nicht ausreichenden Lokalisation des betroffenen Gewebes kann der Einsatz von superparamagnetischen Eisen-Nanopartikeln entgegenwirken, da sie aufgrund ihrer Eigenschaften zu einem wesentlich besseren Weichteilkontrast im MRT führen [6]. Die Nanopartikel sind dabei Teil einer Käfigstruktur, die sich aus den pH-sensitiven Eisen-Bzimpy-Brücken und den ⁶⁸Gallium-DOTA-Verbindungen zusammensetzen und gängige Krebstherapeutika einschließen



Prof. Dr. Franz Renz

Jahrgang 1968, lehrt seit 2008 am Institut für Anorganische Chemie der Leibniz Universität Hannover. Mitglied der NASA Mars Exploration Rover Mission. Seine Forschungsschwerpunkte sind Koordinationschemie, multistabile Zustandsänderungen, Eisen-Verbindungen und die Mößbauer-Spektroskopie. Kontakt: franz.renz@acd.uni-hannover.de



Prof. Dr. Andreas Kirschning

Jahrgang 1960, lehrt seit dem Jahr 2000 am Institut für Organische Chemie der Leibniz Universität Hannover. Seine Forschungsschwerpunkte sind die medizinisch ausgerichtete Naturstoffchemie, biomedizinische Biopolymere und synthetische Technologien (Mikroreaktionstechnik und induktives Heizen). Kontakt: andreas.kirschning@oci.uni-hannover.de



M. Sc. Christoph Krüger

Jahrgang 1987, studierte Chemie an der Leibniz Universität in Hannover mit Auslandsaufenthalt in Japan und promoviert seit 2012 am Institut für Anorganische Chemie an der LUH. Seine Forschungsschwerpunkte sind mononukleare Eisenkoordinationsverbindungen mit schaltbaren magnetischen Eigenschaften. Kontakt: christoph.krueger@acd.uni-hannover.de



M. Sc. Katja Seidel

Jahrgang 1988, studierte Chemie an der Technischen Universität Braunschweig und promoviert seit August 2013 am Institut für Organische Chemie der Leibniz Universität Hannover. Im Rahmen ihrer Dissertation beschäftigt sie sich mit der Entwicklung neuer Wirkstoff-Nanopartikel-Konjugate. Kontakt: katja.seidel@oci.uni-hannover.de

können (Abbildung 3). Solche Strukturen können spezifische Medikamente als Trägermaterial transportieren und den Wirkstoff gezielt im kranken Tumorgewebe freisetzen. Anstelle von ^{68}Ga kann beispielsweise das ^{213}Bi Isotop als Radiotherapeutikum verwendet werden, da es als Alpha-Strahler eine geringe Wirkungsreichweite hat. Die Freisetzung des Therapeutikums erfolgt durch den Zerfall der Käfigstruktur, der durch den pH-Unterschied im kranken Gewebe ausgelöst wird. Durch den erhöhten Stoffwechsel liegt der pH-Wert innerhalb von 5,8–7,5 (je nach Tumorgröße und -art) – im Vergleich dazu befindet sich der pH-Wert des gesunden Gewebes im Bereich von 7–8,06 [7, 8]. Mittels MRT können die freigesetzten magnetischen Nanopartikel detektiert und visualisiert werden sowie

eine gleichzeitige Diagnose und Therapie ermöglichen.

Zusammenfassung und Ausblick

Mit Hilfe der besonderen Eigenschaften von superparamagnetischen Nanopartikeln auf Basis von Eisenoxiden wurden im Laboratorium für Nano- und Quantenengineering (LNQE), Zentrum für Festkörperchemie und Neue Materialien (ZFM) und im Zentrum für Biomolekulare Wirkstoffe (BMWZ) vielversprechende therapeutische und diagnostische Konzepte entwickelt, die in der Krebstherapie Anwendung finden können. Der Exzellenz-Cluster REBIRTH öffnet die Ausweitung der Untersuchungen auf medizinische Bereiche an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH).

Literatur

- [1] X. Liu, Z. Zhong, Y. Tang, B. Liang, *Journal of Nanomaterials* 2013, 902538.
- [2] A. Grobe, C. Schneider, M. Rekić, V. Schetula, *Nanomedizin – Chancen und Risiken*, 2008.
- [3] A. Lu, E. L. Salabas, F. Schüth, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 1222–1244.
- [4] A. Ballantyne, S. Dhillon, *Drugs* 2013, 73, 755–765.
- [5] A. Kirschning et al., *Synlett* 2012, 10, 1416–1426.
- [6] W. Hiddemann, C. Bartram, *Die Onkologie Teil 1*, 2. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2009.
- [7] I. F. Tannock, D. Rotin, *Perspectives in Cancer Research* 1989, 49, 4373–4384.
- [8] L. E. Gerweck, S. Vijayappa, S. Kozin, *Mol Cancer Ther.* 2006, 5(5), 1275–1279.
- [9] J. Langner, *Development of a Parallel Computing Optimized Head Movement Correction Method in Positron Emission Tomography*. Master of computer science thesis, University of Applied Sciences Dresden and Research Center Dresden-Rossendorf 2003, 4, 97.