

Full Article (PDF, EN): www.tum.de/faszination-forschung-30

Cancer Treatment Without Collateral Damage

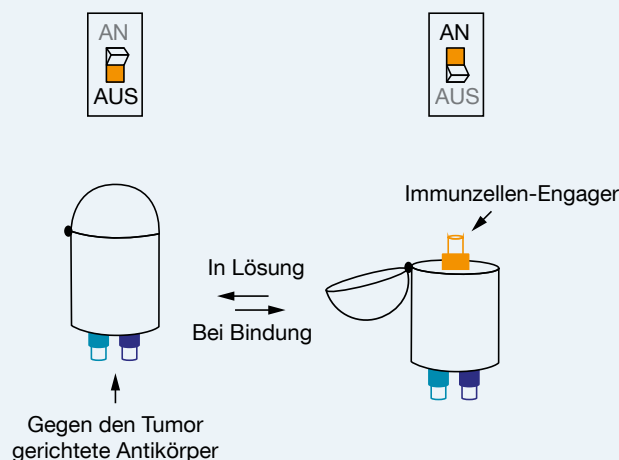
E

Targeted attack on cancer cells without harming healthy ones: The start-up Plectonic has developed a nano-switch made from DNA that enables targeted antibody immunotherapies. □

Krebs behandeln ohne Kollateralschaden

Für viele Patienten sind die herkömmlichen Krebstherapien lebensrettend. Wenn jedoch gesunde Zellen in die Schusslinie geraten, bedeutet dies für die Patienten oftmals eine erhebliche Einschränkung ihrer Lebensqualität. Hier kommt das Start-up Plectonic mit einer bahnbrechenden, neuen Methode ins Spiel: DNA-Nanoschalter, mit deren Hilfe das körpereigene Immunsystem gezielt Krebszellen bekämpfen kann, ohne dabei gesunde Zellen zu schädigen.

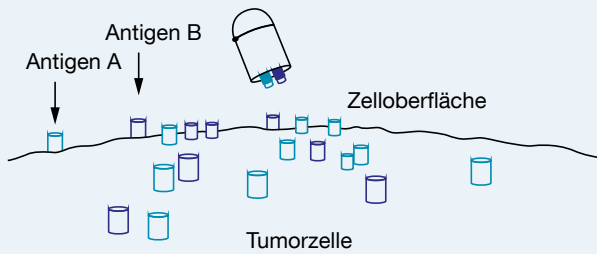
Link

www.plectonic.com

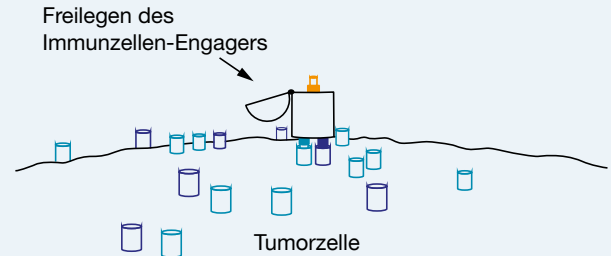
Der aus DNA bestehende Nanoschalter LOGIBODY wird nur aktiviert, wenn ein Antikörper an eine Zielzelle mit zwei verschiedenen Antigenen bindet.

Bereits zu Beginn hatte das Start-up-Unternehmen Plectonic hochgesteckte Ziele – aber auch einen langen Weg vor sich, um diese zu erreichen. „Aus einem Biophysiklabor heraus die Immuntherapie gegen Krebs revolutionieren zu wollen, gleicht der Gründung eines Formel-1-Teams, wenn alles, was man hat, ein Führerschein ist“, sagt Dr. Klaus Wagenbauer, einer der Mitbegründer des Unternehmens. Er lernte seine Partner, Dr. Jonas Funke und Dr. Benjamin Kick, an der TUM im Labor von Prof. Hendrik Dietz' Labor kennen, wo sie an verschiedenen Promotionsprojekten im Bereich DNA-Origami forschten. Dieser Ansatz nutzt die Fähigkeit der DNA zur Selbstassemblierung, Faltung und Codierung von Informationen. So lassen sich winzig kleine molekulare Vorrichtungen erzeugen, die bestimmte Aufgaben erfüllen können. Am Ende ihrer Doktorarbeit suchten die drei Wissenschaftler nach einer praktischen Anwendung für DNA-Origami. „Uns kam schon recht bald die Idee, dass die Technologie medizinisch nutzbar sei, denn DNA-Origami ist wie geschaffen dafür. Wichtig ist aber, für welche Art der therapeutischen Anwendung man sie nutzt. Man kann damit Arzneistoffe gezielt an bestimmten Stellen freisetzen, aber unsere Idee, zielgerichtete Immuntherapien gegen Krebs zu realisieren, schafft einen echten Vorteil gegenüber bisherigen Therapien“, sagt Funke.

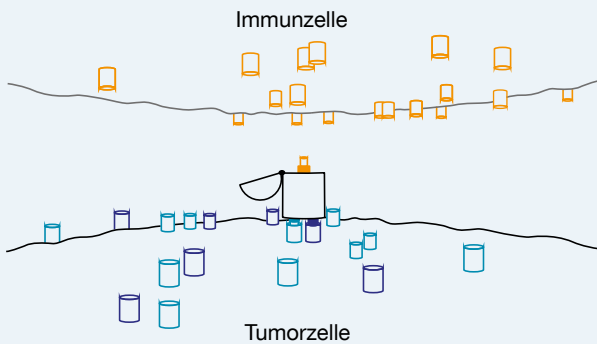
Ein Hauptproblem bei einigen heutigen Immuntherapien besteht darin, dass sie Tumorzellen anhand lediglich eines einzigen Antigens erkennen. Häufig weisen aber gesunde Zellen dieses Antigen ebenfalls auf, und dann zerstört die Behandlung nicht nur Krebszellen, sondern



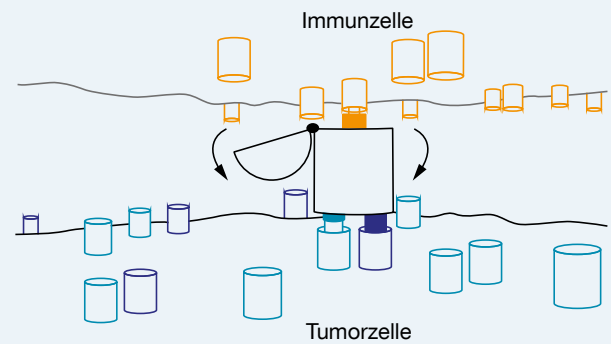
1. Bindung an ein tumor-spezifisches Antigen-Muster



2. Der Schalter wird aktiviert und verändert seine Form



3. Immunzellen werden zur betroffenen Zelle befohlen (Immunzellen-Engaging)



4. Die Tumorzelle wird zerstört

auch gesunde Zellen. Und genau das ist so innovativ an der LOGIBODY-Technologie, die das Gründertrio Wagenbauer, Funke und Kick mit Unterstützung ihres Mentors und Plectonic-Mitbegründers Dietz entwickelte: Der aus DNA gebaute LOGIBODY-Nanoschalter soll sich nur anschalten, wenn sich ein Antikörper an eine Zielzelle mit zwei unterschiedlichen Antigenen bindet. „Wir nennen die Lösung ‚Schalter‘, denn genau wie beim Anschalten einer Lampe soll ein Arzneistoff am Ort des Tumors angeschaltet, also aktiviert werden“, erklärt Kick.

Zwei anstelle von nur einem Antigen anzusteuern macht also den Unterschied – denn beide Antigene zusammen sind ein unverwechselbarer Fingerabdruck der Tumorzelle. Bindet also ein gegen einen Tumor gerichteter Antikörper an eine Zelle, die nur eines der zwei erforderlichen Antigene aufweist, bleibt der Schalter aus. Bindet der Antikörper dagegen an eine Zelle mit beiden Antigenen, wird der Schalter aktiviert und verändert seine Form. Damit wird ein weiterer Antikörper zugänglich, dieser befiehlt den körpereigenen Immunzellen, konkret den Killer-T-Zellen, an die betroffene Zelle zu binden und sie zu zerstören. Dank des LOGIBODY-Schalters werden also Tumorzellen, die bisher unter dem Radar des Immunsystems geblieben waren, erkannt und getötet, ohne dass gesunde Zellen ins Kreuzfeuer geraten.

Finanziert durch die GO-Bio-Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), die Else-Kröner-Fresenius-Stiftung sowie dem Preisgeld aus dem

m4 Award des Bayerischen Staatsministeriums für Wirtschaft, Landesentwicklung und Energie, nahm das Forscherteam bereits eine Reihe wichtiger Meilensteine. Zunächst zeigten sie in Zellkulturen, dass ihre Origami-Strukturen an Antikörper auf Tumorzellen binden und Killer-T-Zellen zu den Krebszellen hin befehlen. Zu ihrer großen Freude konnten sie auch demonstrieren, dass die Mechanismen auf lebende Mäuse übertragbar sind. „Wir sind Hendrik Dietz sehr dankbar – er ist nicht nur ein super Mitgründer, sondern ließ uns in seinem Labor arbeiten. Das gehört zum Munich Institute for Biomedical Engineering (MIBE), einem der Integrativen Forschungsinstitute der TUM, und deshalb bedanken wir uns auch bei MIBE-Geschäftsführer Bernhard Gleich für die tolle Unterstützung“, sagt Funke. Jetzt haben die drei große Pläne für die Zukunft ihres Unternehmens, in dem aktuell 15 Menschen arbeiten. Umsetzen werden sie diese mit einer Förderung durch die Bundesagentur für Sprunginnovationen (SPRIND). Das Gründerteam hat bereits einen aus seiner Sicht äußerst vielversprechenden Leitkandidaten für die Behandlung einer bestimmten Blutkrebs-Variante, sie verfügen über einen stabilen Herstellungsprozess für ihre LOGIBODY-Technologie und sie planen in den nächsten Jahren einen Zulassungsantrag bei der US-amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde FDA. Danach, so ihre Hoffnung, können sie ihr Verfahren zur Behandlung fester Tumoren einsetzen. „Klingt einfach!“, sagt Kick mit einem Lächeln. ■

Sarah Puschmann