

Heilen mit Gold

Die Pharmabranche sucht permanent nach neuen Wirkstoffen gegen Krankheiten. Das Potenzial der anorganischen Chemie wird dabei trotz der Vielfalt an Verbindungen und Materialien noch kaum berücksichtigt. Das könnte sich mit den vielversprechenden Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Prof. Angela Casini an der TUM ändern. Ihre Forschungsarbeit legt den Grundstein für bisher unbekannte Therapien und neue Strategien der Medikamentenverabreichung.

Full Article (PDF, EN): www.tum.de/en/faszination-forschung-27

Gold Therapy

E

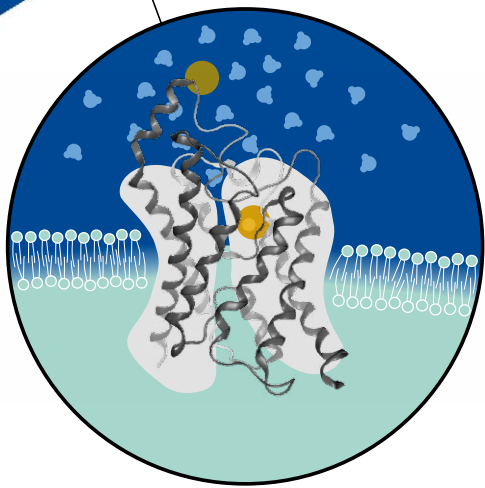
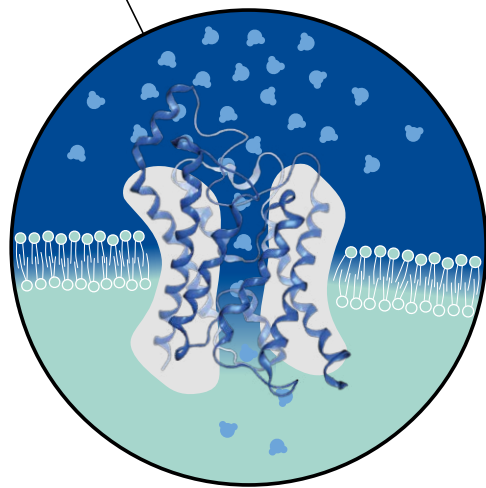
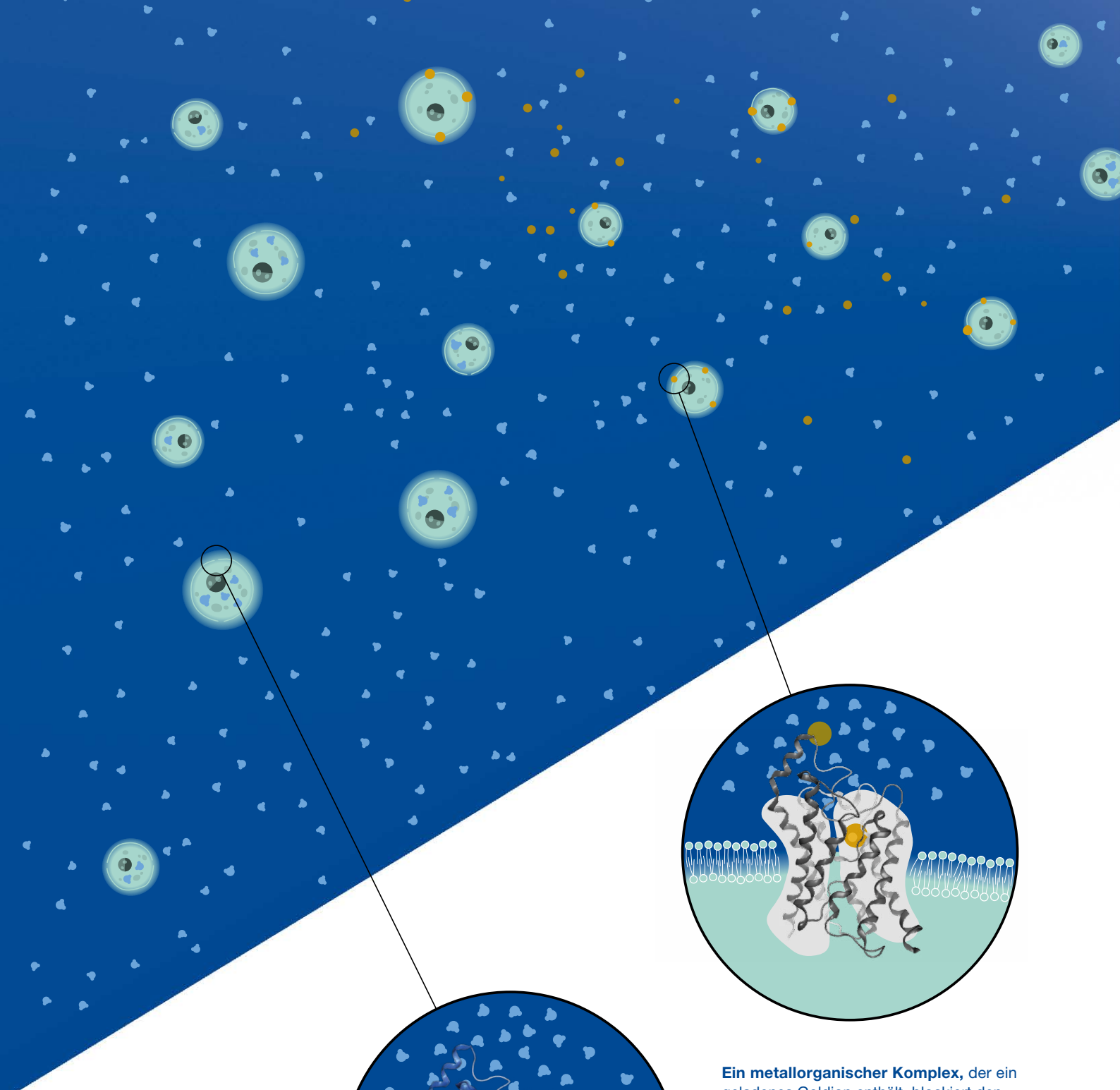
The vast majority of drugs currently approved for medical use are organic substances. Inorganic compounds are only minimally applied for medical applications. That is something that Prof. Angela Casini and her Medicinal and Bioinorganic Chemistry group at TUM are looking to change. Because metal ions play essential roles in many different biological systems, Casini believes that inorganic active substances offer huge potential. Her team has succeeded in using organometallic gold complexes to selectively and irreversibly block small water channels in cell membranes (aquaporins). A first step towards a completely new type of cancer therapy.

So-called supramolecular metal-based structures are another interesting area of inorganic chemistry research. These have the potential to improve drug targeting and delivery. The idea is to use novel metallacages able to encapsulate drugs or radiopharmaceuticals for imaging procedures and to selectively transport them to specific sites of action. By acting as molecular Trojan horses within the patient's body, these cages could be used to boost drug uptake in cancer cells. In proof-of-concept studies, Casini's research team successfully transported a radioactive compound encapsulated in metallacages across the blood-brain barrier and into the brain of living mice. At the same time, the group continues to search for new materials and active substances for regenerative medicine. □

Link

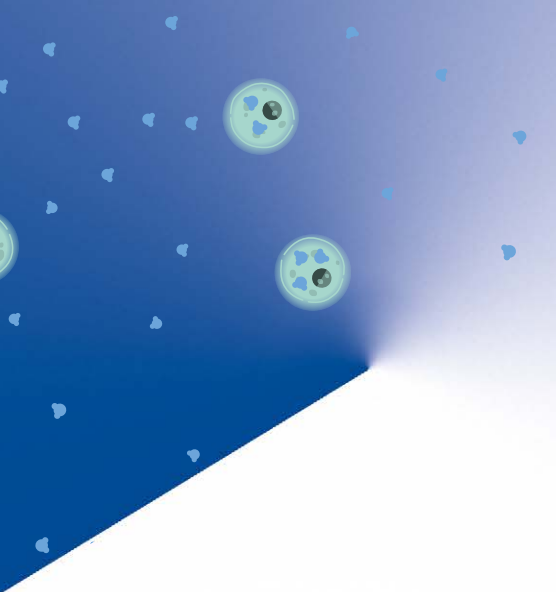
www.department.ch.tum.de/mbc





Ein metallorganischer Komplex, der ein geladenes Goldion enthält, blockiert den Wasserfluss durch ein Aquaporin. Casinis Gruppe entwickelte den ersten gold-basierten Inhibitor, der selektiv auf Tumorzellen wirkt.

Aquaporine formen kleine Kanäle in den Zellmembranen. Sie bilden eine enge Passage in Form einer Sanduhr und lassen Wasser und andere Substanzen in die Zelle fließen. Aquaporine spielen eine wichtige Rolle bei einer Reihe von Krankheiten.



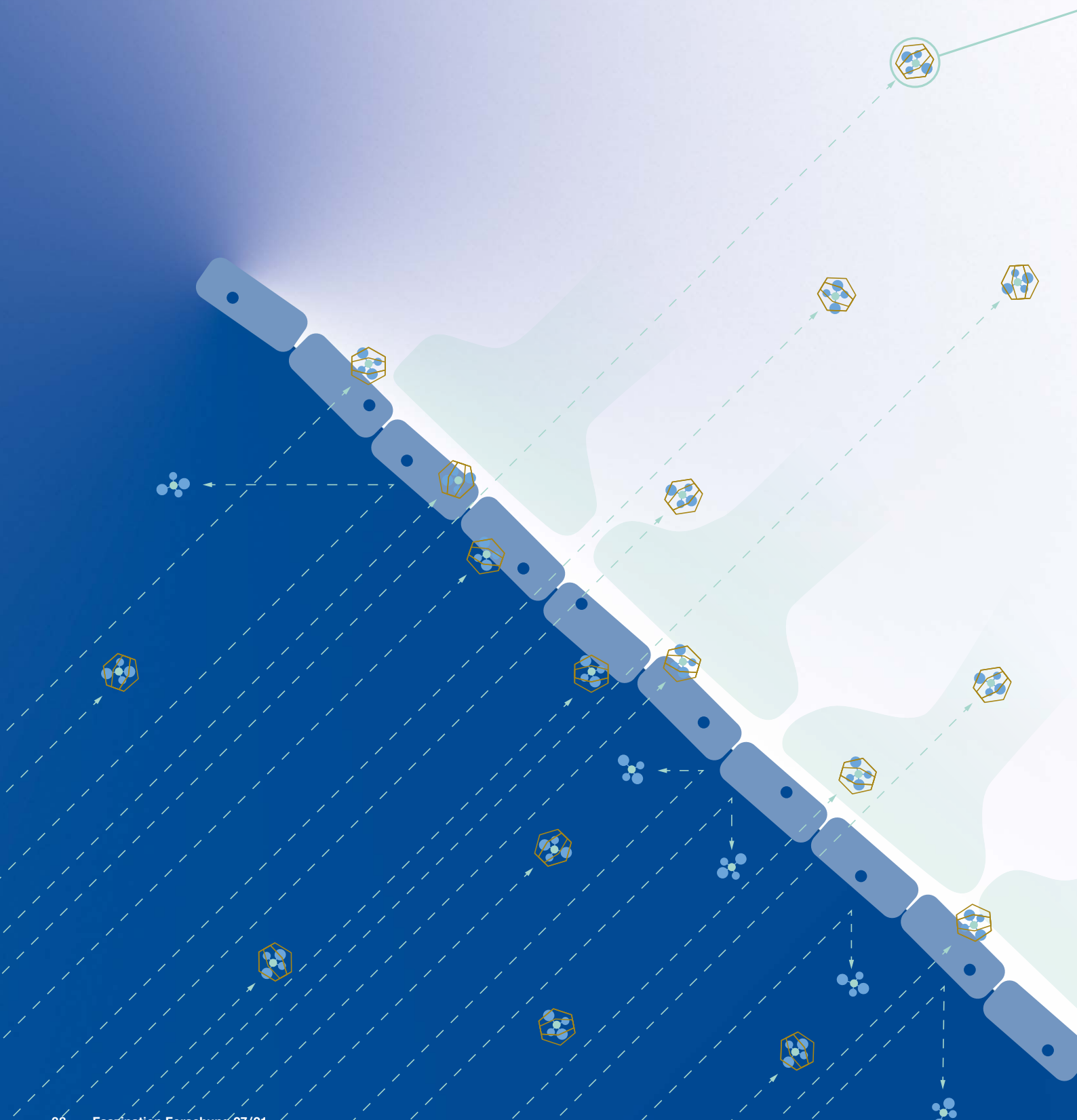
Prof. Angela Casini stoppt Wasser mit Gold. Nicht reißende Fluten hat sie dabei im Blick, sondern vielmehr das Wasser, das durch die winzigen Kanäle unserer Körperzellen fließt. Damit schlägt die italienische Chemikerin zusammen mit ihrer Arbeitsgruppe für Medizinische und Bioanorganische Chemie der TUM einen völlig neuen Weg für die Bekämpfung von Krebs und anderen Krankheiten ein. Denn für die Ausbreitung einer Krebserkrankung im Körper spielen winzige Wasserkanäle in den Membranen von Tumorzellen eine bisher noch wenig beachtete Schlüsselrolle. Und metallorganische Komplexe, in denen sich organische Molekülgruppen um ein elektrisch geladenes Ion aus Gold lagern, können den Wasserfluss durch diese Kanäle gezielt blockieren und damit – so die Idee – die Tumorzellen unschädlich machen.

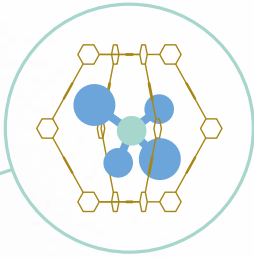
„Metallionen spielen eine Schlüsselrolle in biologischen Systemen“, sagt Casini. Dabei ist die exakte Dosierung sehr wichtig. Sowohl eine zu hohe als auch eine zu niedrige Konzentration an Metallionen kann schädlich sein. So sucht Casini nach dem wahrhaft goldenen Mittelweg. Und das mit Erfolg: „Wir waren weltweit die ersten, die einen selektiven Inhibitor auf Goldbasis für diese Kanäle entwickelt haben“, sagt Casini. Aquaporine nennen sich diese Wasserkanäle in den Membranen von Zellen. Es sind komplex aufgebaute Proteine, in denen sich Aminosäuren in spiralförmigen Helix-Strukturen zu einer engen Passage wie in einer Sanduhr anordnen. Eingebaut in die Membran einer Zelle bilden sie winzige Poren, die sich an den engsten Stellen auf gerade einmal drei Zehntel Nanometer Durchmesser verjüngen. Sie sind für das wichtige osmotische Gleichgewicht in den Zellen verantwortlich. Dazu können bis zu drei Milliarden Wassermoleküle pro Sekunde durch einen Aquaporin-Kanal strömen – ein Vielfaches der Menge, die sonst durch die halbdurchlässigen Hüllen der Zellen hindurchwandern –, im Fachjargon diffundieren.

Kleine Wasserkanäle in den Zellmembranen

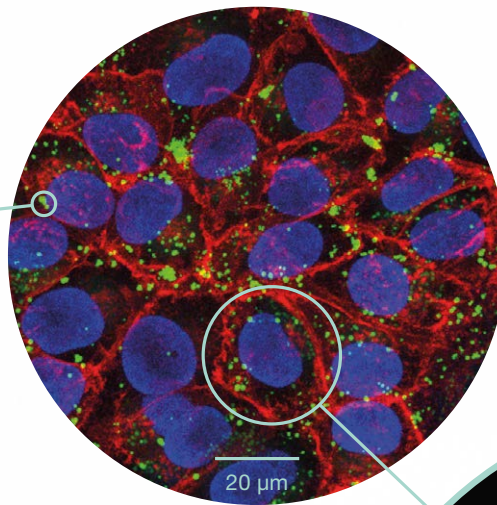
Als Entdecker der Aquaporine gilt der US-amerikanische Arzt, Molekularbiologie und Chemie-Nobelpreisträger (2003) Peter Agre. Vor rund 30 Jahren erkannte er, dass ein bereits bekanntes Protein eine wichtige Funktion als Wasserkanal durch die Zellhüllen ausübte. Seitdem sind Aquaporine in einer Vielzahl von Zellen und Organismen identifiziert worden: bei Bakterien, Pflanzen, Tieren und Menschen. Dabei leiten Aquaporine nicht ausschließlich Wassermoleküle. Es gibt auch Varianten, sogenannte Isoformen, die zusätzlich kleine Moleküle wie Glycerol, Wasserstoffperoxid oder Harnstoff transportieren. Viele Krankheiten werden mit Aquaporinen in Verbindung gebracht, darunter auch Krebs und Fettleibigkeit. Doch fast immer erfüllen Aquaporine einen guten Zweck in den unterschiedlichsten Organismen. In Pflanzen unterstützen sie den Wassertransport durch Stengel und Blätter, sie sichern den schnellen Wasseraustausch in Zellen von Speicheldrüsen, Nieren, der flexiblen Linse im Auge und anderen Körpergeweben. Aber sie unterstützen auch die Mobilität von Tumorzellen – in mehr als 20 verschiedenen Arten wurden bereits Aquaporine identifiziert. Diese Zellen nutzen die effizienten Wasserkanäle, um sich schnell durch den Körper zu verbreiten um dann tödliche Metastasen zu bilden.

Genau an diesem Punkt setzt die Arbeit von Angela Casini und etlichen internationalen Kolleginnen und Kollegen – Biochemiker, Biologen, Physiologen – an. „Die selektive Blockade der Aquaporin-Kanäle von Tumorzellen hat das Potenzial für eine neue Krebstherapie“, sagt Casini. Kürzlich konnte sie mit metallorganischen Goldkomplexen sogar krebsbedingte Aquaporine selektiv und irreversibel hemmen. Damit ließe sich die Mobilität der Tumorzellen reduzieren – eine erste Grundlage für eine zukünftige Therapie gegen das gefährliche Streuen von Tumoren im Körper. Aber noch sind die hemmenden Goldkomplexe nicht für die Wirkung auf Tumorzellen optimiert. Doch ist es nicht unwahrscheinlich, dass Casini in Zukunft auch metallorganische Komplexe findet, die möglichst ausschließlich auf Aquaporin-Kanäle von Tumorzellen wirken werden.





Supramolekulare metallbasierte Käfigkomplexe können Wirkstoffe einschließen und zu bestimmten Zielen, beispielsweise Krebszellen, bringen.

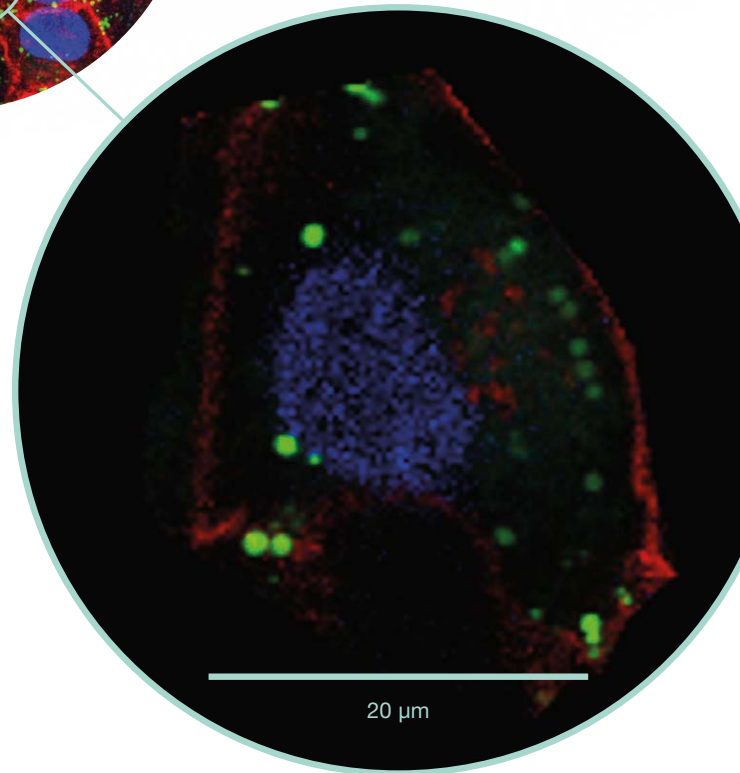


Fluoreszenzmikroskopische Aufnahme eines fluoreszierenden metallbasierten Käfigkomplexes (grün), der in eine menschliche Krebszelle eindringt (rot: Membran, blau: Zellkern).

So viel versprechend diese Arbeiten in die Zukunft weisen, decken sie nur einen Teil von Casinis Ideen und Experimenten ab. Ihr Ansatz reicht noch deutlich weiter. „Die anorganische Chemie hat ein großes, bisher ungenutztes Potenzial für die Medizin“, sagt die Chemikerin. Denn heute beruhen fast alle Arzneien auf organischen Verbindungen, die grundsätzlich auf dem Element Kohlenstoff basieren. Anorganische Substanzen fristen höchstens ein Nischendasein. Etwa das Leichtmetall Lithium, dessen Salze gegen Depressionen verabreicht werden, oder die radioaktiven Isotope der Elemente Rhenium, Yttrium und Zirkonium, die etwa für eine verbesserte Bildgebung und Therapie in der Nuklearmedizin Anwendung finden. „In Zukunft wird der Bereich der medizinischen anorganischen Chemie eine Schlüsselrolle bei der Entwicklung von Arzneimitteln für die personalisierte Medizin spielen und auch erhebliche Fortschritte in der prädiktiven Medizin, also der Vorhersage von Krankheitsrisiken, ermöglichen“, ist Casini überzeugt.

„Trojanische Pferde“ bringen Wirkstoffe zu ihren Zielen

Auf diesem Forschungsweg begeistert Casini auch das Potenzial der supramolekularen anorganischen Chemie. Begründet wurde sie vom französischen Chemie-Nobelpreisträger (1987) Jean-Marie Lehn. Er erkannte, dass sich einzelne Moleküle zu komplexen und biochemisch wirksamen, supramolekularen Strukturen zusammenschließen können. Diese Chemie bietet bisher nicht genutzte Chancen für die Entwicklung neuartiger Systeme, die Arzneien im Körper gezielt freizusetzen. Auch Casinis Arbeitsgruppe konnte bereits supramolekulare metallbasierte Käfigkomplexe entwickeln, die Medikamente oder radioaktive Mittel für bildgebende Verfahren einkapseln können. So könnten diese Käfige wie molekulare trojanische Pferde wirken und die Aufnahme von Medikamenten in Krebszellen erhöhen.



In ersten Versuchen belegte Casini, dass dieses neue Konzept machbar ist. Dazu stattete sie ihre metallbasierten Käfigkomplexe mit sogenannten molekularen Targeting-Gruppen aus, die in der Arbeitsgruppe von Prof. Horst Kessler an der TUM entwickelt wurden. Erste *in-vitro*-Versuche zeigten, dass sich damit die Aufnahme von eingekapseltem Cisplatin – eine zytotoxische Arznei mit einem Platinatom im Zentrum – in Krebszellen erhöhen ließ. Auch in lebenden Organismen – *in vivo* – haben die Metallkäfige bereits eine eingekapselte radioaktive Verbindung (Pertechnetat) über die Blut-Hirn-Schranke in das Gehirn von Mäusen transportiert. Damit überwand die Käfigkomplexe eine große Hürde für die Gabe von Arzneimitteln in das zentrale Nervensystem. Da sich solche supramolekularen Strukturen auf Metallbasis stark variieren und an ihre jeweilige Aufgabe anpassen lassen, erwartet Casini in Zukunft noch viele andere biomedizinische Anwendungen dieser komplexen chemischen Einheiten. ▶

„Die medizinische anorganische Chemie wird in Zukunft eine Schlüsselrolle bei der Entwicklung von Arzneimitteln für die personalisierte Medizin spielen und erhebliche Fortschritte in der prädiktiven Medizin ermöglichen.“

Angela Casini

TUM Innovation Network for Artificial Intelligence powered Multifunctional Material Design (ARTEMIS)

Als Teil der TUM Exzellenzstrategie sollen die TUM Innovation Networks innovative Forschungsfelder fördern, die verschiedene Disziplinen überspannen. In den interdisziplinären Teams arbeiten sieben bis zehn Spitzenforscherinnen und Spitzenforscher sowie bis zu zehn Promovierende und Postdocs. Jedes Netzwerk wird mit ca. drei Millionen Euro über einen Zeitraum von vier Jahren gefördert.

Im Projekt ARTEMIS haben sich unter der Leitung von Prof. Angela Casini und Prof. Alessio Gagliardi Forscherinnen und Forscher aus den Bereichen Chemie, Physik, Bioengineering und Computerwissenschaften zusammengefunden. Sie werden mit Methoden des Maschinellen Lernens für zwei wichtige Forschungsfelder an der TUM – Energie und Medizin – neue Materialien und Impulse liefern.

Ein transdisziplinäres Innovationsnetzwerk für die Entwicklung neuer Materialien

Für die Suche nach weiteren anorganischen, supramolekularen Materialien haben Casini und ihr Kollege Prof. Alessio Gagliardi vor Kurzem das Netzwerk „Artificial Intelligence Powered Multifunctional Materials Design“ (ARTEMIS) ins Leben gerufen, das sie nun koordinieren. In diesem werden – unterstützt durch Künstliche Intelligenz – neue Materialien für die Energieforschung und die regenerative Medizin entwickelt. Alle neuen Supramoleküle auf Metallbasis werden in Casinis Arbeitsgruppe auf eine mögliche Tauglichkeit als multifunktionelle Wirkstoffe für die regenerative Medizin analysiert. Dabei setzt die Gruppe auf biophysikalische und analytische Techniken sowie auf pharmakologischen Methoden. Zusätzlich helfen aufwendige atomistische Computersimulationen, die Wechselwirkungen zwischen metallischen Wirkstoffen und Zielmolekülen im Körper vorherzusagen.

Mit all ihren Projekten hofft Casini, die Pharmabranche stärker auf das Potenzial der anorganischen Chemie aufmerksam zu machen. „Bisher herrscht noch viel Unwissenheit bei der Entwicklung neuer Arzneien mithilfe der Chemie der Metalle“, sagt sie. „Wir müssen dieses Wissen noch weiter verbreiten, angefangen bei der Ausbildung einer neuen Generation von Chemikerinnen und Chemikern, die mit interdisziplinären Studien vertraut sind.“ Ein Schritt dahin könnte die renommierte Gordon Research Conference „Metals in Medicine“ im Sommer kommenden Jahres sein, die Casini als eine der Vorsitzenden der Konferenz mitorganisiert. Denn die anorganische Chemie sei ein fantastischer Werkzeugkoffer, eine Art Schweizer Taschenmesser für biomedizinische Anwendungen. „Es wäre viel zu schade, diese Vielfalt des Periodensystems nicht zu nutzen“, sagt Casini. ■ *Jan Oliver Löffken*



Bildnachweis: Magdalena Jooss

Prof. Angela Casini

promovierte 2004 an der Universität Florenz. Nach einer einjährigen Postdoc-Phase an der Universität Pisa erlangte sie eine Position als Principal Investigator an der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Lausanne. Die Stelle wurde vom Schweizerischen Nationalfonds (SNF) gefördert. 2011 folgte sie einem Ruf auf eine Assistenzprofessur an die niederländische Reichsuniversität Groningen, die sie vier Jahre innehielt. Parallel forschte sie als Gastprofessorin in Italien und Frankreich. Zwischen 2015 und 2019 schloss sich eine Professur für Medizinische und Bioanorganische Chemie an der britischen Cardiff University an. Seit 2019 leitet sie an der TUM auf dem Liesel Beckmann-Lehrstuhl die Arbeitsgruppe für Medizinische und Bioanorganische Chemie.

Casini erhielt für ihre zukunftsweisende Arbeit auf dem Feld der bioanorganischen Chemie zahlreiche Auszeichnungen, darunter die European Medal for Biological Inorganic Chemistry, den Burghausen Diamond of Chemistry Award und den renommierten Inorganic Chemistry Lectureship Award der American Chemical Society (ACS). An der TUM initiierte sie kürzlich das Netzwerk „Artificial Intelligence Powered Multifunctional Materials Design“, kurz ARTEMIS. Zusammen mit weiteren Forschenden der TUM untersucht sie mithilfe Künstlicher Intelligenz neue Materialien für die Energieforschung und die regenerative Medizin.
