



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Nachwuchs für die Nanotechnologie

Erfolgsgeschichten aus dem Förderwettbewerb NanoFutur





Wertvolle Fracht auf zielgenauer Reise

Rainer Haag (40 Jahre) schickt medizinische Wirkstoffe auf zielgenaue Reisen durch den Körper. Dafür nutzt er makromolekulare Trägersysteme, die jede noch so empfindliche Fracht aufnehmen und sie genau dort abladen, wo sie hin soll – zum Beispiel in einem Tumor.

Der Schreibtisch in Raum 34.11 im Institut für Chemie und Biochemie der Freien Universität Berlin ist von ungeordneten Papierstapeln überlagert. „Ich verbringe heute sehr viel mehr Zeit am Schreibtisch als im Labor“, sagt Prof. Dr. Rainer Haag. Mit Suchen in Papierstapeln aber hält sich der Forscher nicht lange auf. Rainer Haag ist ein Mann, der findet – und der medizinischen Wirkstoffen das Finden beibringt. „Wir entwickeln makromolekulare Trägersysteme“, sagt Rainer Haag. „Wir nennen sie Nanocarrier.“

Wie fast jede komplexe Forschung lässt sich die Grundidee der Nanocarrier recht simpel formulieren. Man verkapselt einen medizinischen Wirkstoff in Hüllen und verabreicht die Minikonstrukte per Spritze einem Patienten. Die Kapseln finden ihren Weg zu Entzündungen oder auch Tumoren. Sind sie dort angekommen, löst sich die Hülle auf und der Wirkstoff wird freigesetzt. Das Verkapseln ermöglicht eine breite Palette von Anwendungen und bringt eine ganze Reihe von Vorteilen mit sich. Der vielleicht wichtigste: Das Vermeiden von Nebenwirkungen. Wird Medizin wie heute üblich per Spritze verabreicht oder auch oral eingenommen, verbreitet sich der Wirkstoff weitgehend unkontrolliert und wirkt dann mitunter auch dort, wo er gar nicht wirken soll. Vor allem bei Medikamenten der Tumormedizin, den Zytostatika, ist das ein Problem, denn die sind für gesundes Gewebe hochgiftig. Ein Trägersystem, das den Wirkstoff ganz gezielt in einen Tumor bringt, könnte Schäden an gesundem Gewebe vermeiden.

„Generell ist das molekulare Verkapseln von Wirkstoffen auf Nanoebene ein neuer Ansatz“, sagt Haag. Zwar existieren bereits solche Träger-

systeme, doch die weisen Nachteile auf. „Trägersysteme etwa auf Basis von Liposomen zeigen oft nur eine begrenzte Stabilität“, erläutert er. Vor allem aber könne man nicht beliebige Wirkstoffe transportieren. Die nämlich müssen gelöst werden, um überhaupt zu wirken. Einige Zytostatika sind nur in Fett löslich, andere nur in wässriger Umgebung. Je nach ihrer Löslichkeit werden Zytostatika heute in entsprechende Träger eingebracht – was zur Folge hat, dass jedes einzelne Konstrukt aus Transporter und Wirkstoff jeweils neue Tests durchlaufen und für den Markt neu zugelassen werden muss. Das dauert Jahre. Der Ansatz von Rainer Haags Arbeitsgruppe: Ein makromolekularer Transporter auf Nanoebene, der stabil ist und vor allem auch für beliebige medizinische Wirkstoffe universell eingesetzt werden kann.

Kenner makromolekularer Konstrukte

Schon in früheren Forschungen hatte sich der Chemiker mit makromolekularen Konstrukten auseinandergesetzt. Studiert hat Rainer Haag in Darmstadt, Göttingen und im belgischen Gent. Danach ging er als Postdoktorand für jeweils ein Jahr an die Universitäten Cambridge in England und Harvard in den USA. Habilitiert hat sich Rainer Haag dann an der Universität in Freiburg, der Wiege der Polymerchemie in Deutschland. „Wir haben damals hochverzweigte Dendrimere auf Basis von Glycerin hergestellt. Diese Strukturen ähneln mit ihren Verzweigungen kleinen Bäumchen“, sagt Haag. „Das Schöne ist, dass man in diese Verzweigungen Gastmoleküle einbringen und sie transportieren kann, zum Beispiel eben medizinische Wirkstoffe. Außerdem lässt sich der Baum mit einer Schale versehen, einer Art Blätterdach, unter dem die Gastmoleküle versteckt sind. Das Verstecken ist besonders für solche Wirkstoffe interessant, die anderes Gewebe schädigen können.“

Mit dieser Expertise im Rücken bewarb sich Rainer Haag gemeinsam mit dem Freiburger Tumorbio-ologen Felix Kratz im Jahr 2003 um die Förderung des BMBF. Damals führte ihn der erste Ruf in eine Professur nach Dortmund, 2004 wechselte er mitsamt der Nachwuchsgruppe nach Berlin. „Wir wollten in der Nachwuchsgruppe auf Basis der von uns entwickelten Makromoleküle drei Anwendungsgebiete erschließen: Als Erstes das sogenannte Tumortargeting, bei dem Medikamente kontrolliert in Tumoren freigesetzt werden; das

zweite Ziel war eine diagnostische Anwendung. Dabei verkapseln wir zum Beispiel einen fluoreszierenden Farbstoff, bringen ihn ins Tumorgewebe, wodurch der Tumor unter Infraroteinstrahlung von außen sichtbar wird. Als Drittes wollten wir mit denselben Transportern Metallpartikel auf Nanoebene verkapseln, die zum Beispiel antibakteriell wirken“, erklärt Haag. Letzteres könnte ebenfalls Anwendungen für die Medizin ergeben, aber auch für ein ganz alltägliches Produkt wie ein Putzmittel nützlich sein.

Das hauptsächliche Problem sei gewesen, in einem Träger sowohl wasserlösliche als auch fettlösliche Wirkstoffe transportieren zu können. Als Lösung erdachte Rainer Haag mit der Nachwuchsgruppe einen Multischalentransporter auf Basis eines einzelnen Makromoleküls. „Wir dachten, dass es möglich sein muss, eine verzweigte Struktur herzustellen, die sowohl über eine fettlösliche als auch über eine wasserlösliche Schicht verfügt.“ Tatsächlich gelang der Aufbau der Molekülstruktur. In mehreren Tests wurde die Vielseitigkeit nachgewiesen. „Dafür haben wir wohl die meisten Lorbeeren geerntet“, so Haag mit Stolz. Die Ergebnisse bedeuteten einen Durchbruch, den die renommierte Fachzeitschrift „Angewandte Chemie“ ausführlich würdigte.

Passgenaue Nanocarrier

Doch damit nicht genug: In Tierversuchen haben die Forscher nachgewiesen, dass die mit den Wirkstoffen beladenen Transporter zum großen Teil auch dort ankommen, wo sie hin sollen. Der Grund hierfür liegt in der Nanotechnologie. „Ist Körpergewebe von einem Tumor oder auch von einer Entzündung befallen, zeigt das Zellgewebe eine löchrige Struktur“, erläutert Haag. „Es entstehen Löcher, die bis zu einem Mikrometer groß sind. Das entspricht einem Tausendstel Millimeter. Biologisch gesehen ist das riesig. Die kleinen Partikel herkömmlicher Wirkstoffe gehen da hindurch, sie dringen aber auch in gesundes Gewebe ein. Unsere Nanocarrier dagegen, die wir in der Größe genau einstellen können, passen nur durch die Löcher des Tumorgewebes. In das umliegende Gewebe gehen sie nicht hinein.“

Mit Tests an Mäusen hat Rainer Haags Forschergruppe diese Selektivität erprobt und nachgewiesen. Dazu wurde in die Nanocarrier ein Farbstoff



In den Nanotransportern werden auch Farbstoffe verkapselt zur Anwendung in der Tumordiagnostik.

eingbracht, der bei Bestrahlung mit Rotlicht von außen sichtbar wird. Der Farbstoff wird auch heute schon in der Krebsdiagnostik eingesetzt, allerdings wird er dann per Spritze verabreicht und verteilt sich im Körper gänzlich anders. „Bei unseren Tests sammelte sich der überwiegende Teil des Farbstoffs im Tumorgewebe an. Das erreichen heute nicht viele andere Systeme“, so Haag. Im Endeffekt könnten Tumore eindeutiger lokalisiert und auch in ihrer Größe genauer bestimmt werden.

Ein anderer Effekt der Selektivität ergibt sich für die Dosierung von Wirkstoffen. Weil sich die Nanocarrier bevorzugt im Tumorgewebe anreichern, könnten Zytostatika in weit höheren Dosen verabreicht werden, als es heute möglich ist. „Es hakt aber noch etwas an der Freisetzung der Wirkstoffe“, schränkt Rainer Haag ein – anders gesagt: Nicht alle Nanocarrier entladen ihre

Fracht. Damit die Carrier den Wirkstoff überhaupt freisetzen, müssen ihrer Schalen geknackt werden. Das passiert über den pH-Wert. „Der physiologische pH-Wert des Blutes liegt bei 7,4“, so Haag. „Bei diesem pH-Wert sind die Nanocarrier stabil. Tumorgewebe dagegen weist oftmals einen niedrigeren pH-Wert von 6 oder 5 auf, ist also sauer. In diesem sauren Milieu soll die Hülle der Nanocarrier gespalten werden“, erläutert Haag. „Woran wir also jetzt arbeiten, sind universelle Nanocarrier, die bei diesen abgesenkten pH-Werten im Tumorgewebe einen Wirkstoff freisetzen.“ Erste Tests haben ergeben, dass die Hüllen der Nanocarrier bei einem pH-Wert von 5 ihre gesamte Fracht innerhalb einer Stunde freisetzen. Bis zu konkreten Anwendungen für die Diagnostik und das Tumortargeting ist es noch ein gutes Stück. Weitere Tests im Labor müssen folgen, danach steht die Erprobung in klinischen Versuchen an.

100 Silberionen in einem Nanocarrier

„Der kürzeste Weg zu einer Anwendung liegt vermutlich in der Verkapselung von Metallnanopartikeln“, so Haag. Silberionen etwa wirken antibakteriell und werden schon heute in verschiedenen medizinischen Präparaten genutzt. Die einzelnen Silberteilchen dringen in die Bakterien ein und zerstören sie von innen. Das Problem: Es gibt Bakterien, denen einzelne Silberionen nichts anhaben, denn sie sondern sie ab. „Es könnte gelingen, mit unseren Nanocarriern eine große Zahl von Silberionen in Bakterien einzuschleusen. Wir haben gesehen, dass wir bis zu 100 Silberionen in einem Nanocarrier verkapseln können. Anstatt also mit einzelnen Silberionen anzugreifen, fährt man sozusagen mit einem Lastwagen in ein Bakterium hinein und lädt ab.“ Bei diesem Großangriff, so die Hypothese, ist der Abwehrmechanismus des Bakteriums überfordert – das Bakterium stirbt. Sollte sich die Idee in weiteren Studien bestätigen, würden wenige Milligramm Silber ausreichen, um zum Beispiel einen Liter Wasser zu dekontaminieren.

Ende 2008 lief die Nachwuchsförderung für Rainer Haags Projekt aus. Seine Arbeit an der Freien Universität Berlin indes geht weiter. Während er selbst und seine inzwischen rund 30 Mitarbeiter sich vor allem der Erforschung der Grundlagen für Nanocarrieranwendungen widmen, hat Rainer Haags Nachwuchsgruppe das Spin-off-Unternehmen Nanopartica GmbH hervorgebracht. In dem befas-

sen sich drei seiner ehemaligen Mitarbeiter mit der Entwicklung und Vermarktung konkreter Produkte. Eines davon könnte sich für den Fahrzeugbau eignen. „In Autos gibt es Steckverbindungen aus Nickel, die mit einer dünnen Schicht aus Gold überzogen sind, damit sie nicht oxidieren“, erläutert Haag.

Das Problem: Mit der Zeit reibt sich die Schicht ab, das darunterliegende Nickel wird zersetzt – es kommt zum Wackelkontakt. „Die Lösung könnte sein, mit unseren Carriern Goldpartikel in das Nickel einzubringen“, so Haag. Die Nanocarrier würden das Gold sehr viel gleichmäßiger in dem Nickel verteilen, als es mit anderen Verfahren möglich ist. Zugleich ließe sich die benötigte Goldmenge reduzieren. Beim Abrieb, so die Überlegung, würden dann die gleichmäßig verteilten Goldpartikel einen Wackelkontakt verhindern. „Ich hatte an meinem Auto schon drei Mal so einen Defekt und musste jedes Mal in die Werkstatt. Deshalb habe ich so großes Interesse an diesen Forschungen“, sagt Rainer Haag und lacht.

Kontakt

Prof. Dr. Rainer Haag
Freie Universität Berlin

Forschungsschwerpunkt: Spaltbare Nanopartikel als intelligente Transportsysteme für biomedizinische Anwendungen – vom Labor zur Klinik

Mehr Info:
www.polytree.de