

Ein Medikament, drei Wirkungen - Kombination von Chemotherapie und photodynamischer Therapie gegen resistenten Krebs

Die zunehmende Resistenz mancher Krebsarten bekämpft die Medizin vor allem durch Kombinationstherapien mit mehreren Wirkstoffen. Noch wirksamer könnte ein chemisches Konjugat aus mehreren Wirkstoffen sein, das an verschiedenen Stellen in der Krebszelle gleichzeitig ansetzt. Eine solche Therapie mit nur einem einzigen Medikament würde Wahrscheinlichkeit erhöhen, sämtliche Krebszellen abzutöten, schreiben Forscher in der Zeitschrift Angewandte Chemie.

In der Chemotherapie wird meist Cisplatin verwendet, ein Metallkomplex des Platin(II)-Ions. Cisplatin bindet in Tumorzellen an die DNA, verändert deren Struktur und löst dadurch den Zelltod aus. Die Wirkung von Cisplatin auf die DNA kann durch andere Substanzen verstärkt werden. Eine weitere Therapiemöglichkeit ist die photodynamische Therapie (PDT), bei der ein Metallkomplex durch Laserlicht aktiviert wird. Dabei bildet sich reaktiver Sauerstoff, der in den Zellstoffwechsel eingreift und den Zelltod von Krebszellen auslöst.

„Bei der Krebstherapie wird jedes Medikament separat verabreicht. Die Wirkstoffe erreichen den Tumor dann oft nicht gleichzeitig oder im definierten Mengenverhältnis“, sagt Gilles Gasser von der Université Paris Sciences et Lettres (PSL), der einer der Hauptautoren der Studie ist. Seine Forschungsgruppe entwickelte in Zusammenarbeit mit Dan Gibson von der Hebräischen Universität in Jerusalem (Israel) daher einen einzelnen Wirkstoff, der Cisplatin, den Cisplatin-Verstärker Phenylbutyrat und das PDT-Medikament Ru(II), ein Metallkomplex auf der Basis des Ruthenium(II)-Ions, chemisch miteinander verknüpft. Die Idee war, dass durch die Verknüpfung in ein einzelnes Medikament alle drei Wirkstoffe den Blutstrom intakt durchlaufen und gleichzeitig in die Tumorzellen eindringen. Damit sollten viele Nebenwirkungen und die Notwendigkeit von extra eingestellten Dosierungen reduziert werden.

Die Forscher bauten die phototherapeutische Ru-Hälfte von Ru-Pt so auf, dass dieser Wirkstoff mit Licht im tiefroten Spektralbereich aktiviert werden kann. Licht dieser Farbe dringt auch in tieferes Körpergewebe ein. Die andere Wirkstoffhälfte von Ru-Pt, die das Cisplatin und das Phenylbutyrat enthielt, wurde als Vorstufe konzipiert und sollte Cisplatin erst innerhalb der Tumorzelle freisetzen. Beide Molekülteile wurden durch einen molekularen Abstandshalter miteinander verbunden. „Die richtige Länge des Abstandshalters war entscheidend, um sicherzustellen, dass die beiden Wirkstoffe sich nicht gegenseitig stören, aber das (Gesamt-)molekül klein und wasserlöslich bleibt und sich durch die Membranen bewegen kann“, erläutert Gasser.

Die Wissenschaftler versetzten gesunde Zellen und Zellen mehrerer Krebslinien mit Ru-Pt und beobachteten, dass Ru-Pt die Krebszellen deutlich effektiver abtötete als die jeweiligen Einzelverbindungen. Die Autoren berichteten auch, dass nach der Bestrahlung mit rotem Licht noch wesentlich mehr Krebszellen vernichtet wurden als im Dunkeln. Somit wäre eine spezifische Aktivierung im Tumorgewebe möglich. Bei arzneimittelresistenten Zelllinien zeigte das multimodale Ru-Pt zudem eine zehnmal stärkere Wirkung als die Einzelsubstanzen. Diese Ergebnisse bestätigen, welch enormes Potenzial multimodale Wirkstoffe für die Entwicklung von selektiven

Krebsmedikamenten mit weniger Nebenwirkungen und einfacherer Handhabung haben.

Angewandte Chemie: Presseinfo 05/2020

Originalpublikation:

<https://doi.org/10.1002/ange.201916400>

Weitere Informationen:

<http://presse.angewandte.de>