

Geprägte Kügelchen gegen Brustkrebs - Inhibierung von HER2 auf Tumorzellen durch molekular geprägte Nanopartikel

Für HER2-positiven Brustkrebs, einen besonders aggressiven, metastasierenden Krebstyp, gibt es einen neuen Therapieansatz: nanoskopische Partikel, denen spezifische Bindestellen für das Rezeptormolekül HER2 „eingepägt“ wurden. Wie chinesische Wissenschaftler in der Zeitschrift Angewandte Chemie erläutern, hemmt die selektive Bindung der Nanopartikel an HER2 deutlich die Vermehrung der Tumorzellen.

Brustkrebs ist die am weitesten verbreitete Krebserkrankung unter Frauen und eine der häufigsten Todesursachen. Dabei zählen etwa 20-30 % der Brustkrebserkrankungen zum sehr schlecht therapierbaren HER2-positiven Typ. HER2 steht für „Human Epidermal Growth Factor Receptor 2“, ein Protein, das einen bestimmten Wachstumsfaktor erkennt und bindet. HER2 überspannt die Zellmembran und ein Teil ragt ins Zellinnere, ein anderer befindet sich auf der Zelloberfläche. Sobald ein Wachstumsfaktor andockt, verbinden sich die extrazellulären Teile von HER2 und einem anderen zweiten, eng verwandten HER, wie HER1 und HR3, zu einem Heterodimer. Dies löst dann eine mehrstufige Signalkaskade im Zellinneren aus, die entscheidend an Prozessen, wie Zellteilung, Metastasierung und der Entstehung von Blutgefäßen, die den Tumor versorgen, beteiligt ist. In HER2-positiven Tumorzellen kommt HER2 in ganz wesentlich erhöhter Konzentration vor. Eine gängige Therapie HER2-positiver Tumore im frühen Stadium basiert auf der Bindung eines Antikörpers an HER2, der die Dimerisierung blockiert. Die Forscher um Zhen Liu von der Universität Nanjing (China) entwickelten jetzt „molekular geprägte“ biokompatible Polymer-Nanopartikel, die HER2 genauso spezifisch erkennen wie ein Antikörper, um die Dimerisierung zu verhindern.

Nanopartikel lassen sich molekular prägen, indem vereinfacht gesprochen ein polymerisierbares Gemisch in Anwesenheit der (Bio-)Moleküle, die sie später erkennen sollen, zu Nanokügelchen polymerisiert wird. Die (Bio-)Moleküle wirken dann wie eine Art Stempel und hinterlassen nanoskopische „Abdrücke“ in den Kügelchen. Diese passen später perfekt zu den abgeformten Molekülen und binden spezifisch daran. Anders als Antikörper lassen sie sich sehr einfach und kostengünstig herstellen und sind chemisch stabil.

Für das Prägen der Kügelchen verwendeten die Forscher eine spezielle Präge-Methode („boronate affinity controllable oriented surface imprinting“), die besonders gut steuerbar ist und das Abformen von Ketten aus Zuckerbausteinen, sogenannten Glycanen, ermöglicht. Viele Proteine tragen spezifische „Zuckerketten“. Sie sind einzigartig wie ein Fingerabdruck des Proteins. Derartige Glycane von der extrazellulären Seite der HER2-Proteine verwendeten die Forscher als „Stempel“. Auf diese Weise erzeugten sie geprägte Nanopartikel, die HER2 spezifisch erkennen, selektiv daran binden und so deren Dimerisierung verhindern. Die Vermehrung von Tumorzellen in vitro und das Wachstum von Tumoren in Tumormäusen konnten so deutlich verringert werden. Gesunde Zellen wurden dagegen so gut wie gar nicht beeinträchtigt.

Angewandte Chemie: Presseinfo 18/2019

Originalpublikation:

<https://doi.org/10.1002/ange.201904860>

Weitere Informationen:

<http://presse.angewandte.de/>