

Gold gegen Krebs

Organogold(III)-Komplex akkumuliert in Mitochondrien von Lungenkrebszellen

Edelmetalle sind nicht nur in Form von Schmuckstücken interessant, sie sind auch wichtige Bestandteile von Arzneimitteln, z.B. das Antitumormittel Cisplatin. Auf der Suche nach Alternativen mit verbessertem Wirkprofil rückt nun Gold ins Zentrum des Interesses. Ein französisches Forschungsteam stellt in der Zeitschrift *Angewandte Chemie* eine erste Studie über die Speziation und Verteilung eines organischen Gold(III)-Komplexes in Krebszellen vor und zeigt, wie speziell entwickelte „Organogold“-Komplexe neue wirksame Wege zur Krebsbekämpfung eröffnen könnten.

Gold hat eine einzigartige elektronische Struktur, die ihm außergewöhnliche chemische Eigenschaften verleiht, die sich in subtilen Wechselwirkungen mit biologischen Molekülen niederschlagen. Bisher liegen jedoch nur wenige Informationen vor, wie sich Gold(III)-Komplexverbindungen mit Antitumorwirkung in biologischer Umgebung verhalten. Verändern sie sich? Werden sie zu Gold(I) oder zu metallischem Gold reduziert? Wo in der Zelle greifen sie an? Forschende von der Sorbonne Université, der Université Grenoble Alpes, CNRS, INSERM und der European Synchrotron Research Facility um Benoît Bertrand, Michèle Salmain, Sylvain Bohic und Jean-Louis Hazemann haben jetzt eine umfassende Studie über die chemische Reaktivität und die Antitumorwirkung verschiedener Gold(III)-Komplexe durchgeführt. Dazu verwendeten sie eine Kombination von Methoden auf Basis von Synchrotron-Röntgenstrahlung: sehr intensiver, gebündelter Lichtblitze, die in Teilchenbeschleunigern erzeugt werden.

Gemeinsam war den verschiedenen untersuchten Komplexverbindungen (kationische Biphenyl-Gold(III)-Komplexe mit Aryl-, Alkyl- und Diphosphin-Hilfsliganden, sog. $[(C^{\wedge}C)Au(P^{\wedge}P)]^{+}$ -Kationen), dass das Gold von zwei Kohlenstoffatomen des ersten sowie zwei Phosphoratomen des zweiten Liganden „in die Zange genommen“ wird. Die Analysen zeigten, dass alle untersuchten Komplexe sowohl unter zellfreien Bedingungen als auch in Lungenkrebszellen stabil waren. Sie wurden weder reduziert noch trennten sie sich von ihre Liganden, um neue Bindungen einzugehen.

Gegenüber Tumorzellen zeigten sie sich toxisch, am aktivsten war ein „dppe-Komplex“ (Biphenyl-Gold(III)-Komplex mit 1,2-Diphenylphosphinoethan-(dppe)-Liganden). Dem Team gelang mit einer speziellen Ausführung der Synchrotron-Kryo-Röntgennanoanalyse, Gold und andere chemische Elemente in tiefgefrorenen Lungenkrebszellen mit einer Auflösung im Nanometerbereich zu „kartieren“ und den dppe-Komplex zu lokalisieren: Er wird selektiv in den Mitochondrien, den zellulären „Kraftwerken“, akkumuliert. Vorteil der Methode: Eine Markierung, die Ergebnisse verfälschen könnte, ist nicht notwendig. So lassen sich Zellen in einem nahezu nativen Zustand auf der Nanoskala untersuchen.

Mit Röntgenabsorptionsspektroskopie-Methoden konnte das Team wichtige Informationen über die Wertigkeit, Geometrie und Oxidationszustand der Goldatome im Komplex erhalten. Diese deuten darauf hin, dass die Antitumor-Wirksamkeit der Goldkomplexe hauptsächlich auf die native kationische Spezies (die $[(C^{\wedge}C)Au(P^{\wedge}P)]^{+}$ -Kationen) zurückgeht. Vermutlich kommt es zu Wechselwirkungen des gesamten Komplexes mit spezifischen biologischen Molekülen, deren Funktion gestört wird. Darin unterscheiden sich diese Wirkstoffkandidaten von anderen, anders aufgebauten Goldkomplextypen, die den Zelltod hauptsächlich durch eine direkte Koordination des Goldzentrums mit Biomolekülen auslösen. Die Ergebnisse stellen somit eine Beziehung zwischen der

chemischen Struktur und der Reaktivität einer Goldverbindung, ihrer Spezies in der Zelle und der Zytotoxizität her.