

Kombiniertes Krebsmedikament

Potente Krebswirkstoffe vereint in einem einzigen, auf mehrere Ziele gerichteten Molekül. Um eine Krebserkrankung erfolgreich zu bekämpfen, werden in der Regel mehrere, unterschiedlich wirkende Medikamente eingesetzt. Eine Forschungsgruppe hat nun drei bewährte hochpotente Wirkstoffe zu einem einzigen Molekül verknüpft, das in den Tumorzellen aktiviert wird. Das Dreifachpräparat war wirkungsvoller und nebenwirkungsärmer als die einzelnen oder auch als Mischung verabreichten Medikamente, heißt es in der Studie, die in der Zeitschrift Angewandte Chemie veröffentlicht wurde.

Moderne Krebstherapien bekämpfen Tumoren in der Regel über mehrere Mechanismen. Bei den gängigen Kombinationstherapien kommt in der Regel ein ganzer Medikamentencocktail zum Einsatz, um die größtmögliche Wirkung zu erzielen. Viele Medikamente zu verabreichen, ist jedoch für den Körper eine große Belastung. Die Forschungsteams von Dan Gibson von der Hebrew University of Jerusalem (Israel) und Victor Brabec von der Czech Academy of Sciences in Brno (Tschechien) haben nun die Aktivität mehrerer Wirkstoffe in einer einzigen Medikamentenvorstufe bündeln können. Das hat entscheidende Vorteile, wie Gibson argumentiert: „Ein einziges Propharmakon mit mehreren, kombinierten Wirkstoffen zeigt nur ein pharmakokinetisches Verhalten, und auch das Toxizitätsprofil ist unterschiedlich.“

In die kombinierte Medikamentenvorstufe gingen die bewährten Wirkstoffe Oxaliplatin, Doxorubicin und Gemcitabin ein. Sie wirken durch Schädigung des Erbguts der Krebszellen, die sich dann nicht mehr vermehren können, und stimulieren gleichzeitig die Krebszellbekämpfung durch das körpereigene Immunsystem. „Unser Ziel ist es, platinbasierte Propharmaka herzustellen, die zwei oder drei von der FDA zugelassene Wirkstoffe freisetzen, die zusammen zur Behandlung einer bestimmten Indikation eingesetzt werden,“ erläutert Gibson das Vorgehen.

Über zwei verschiedene Linker-Typen verknüpften die Forschenden die organischen Wirkstoffmoleküle mit dem Oxaliplatin, das Platin im Molekülzentrum enthält, und erhielten somit ein Dreifachpräparat. Dabei waren die Linker zwischen den einzelnen Wirkstoffvorstufen „selbstverbrennend“ – das heißt, sie waren so gewählt, dass sie zunächst eine feste Verknüpfung schaffen, sich aber unter den reduzierenden Bedingungen der Tumorzellen rasch auflösen.

Das kombinierte Präparat stoppte im Zellmodell und in tumorbelasteten Mäusen die Krebsentwicklung deutlich besser als die einzelnen Wirkstoffe oder auch deren Mischung. Gleichzeitig waren die Nebenwirkungen geringer, und die Selektivität für Krebszellen war höher. Die Gestaltung der Linker habe dabei den größten Anteil am Erfolg: „Die beeindruckende biologische Aktivität ist auf das richtige Design der selbstverbrennenden Linker zurückzuführen. Diese lösen sich von alleine auf und setzen die drei Wirkstoffe in ihrer aktiven Form frei. Damit haben wir für jedes Molekül die besten Eigenschaften.“

Angewandte Chemie: Presseinfo 40/2023

Autor/-in: Dan Gibson, Hebrew University of Jerusalem (Israel), <https://medicine.ekmd.huji.ac.il/en/research/dang/Pages/default.aspx>

Angewandte Chemie, Postfach 101161, 69451 Weinheim, Germany.
Die „Angewandte Chemie“ ist eine Publikation der GDCh.

Originalpublikation:

<https://doi.org/10.1002/ange.202310774>