

**Medizin.** Platinverbindungen werden häufig zur Behandlung von Krebs eingesetzt, durch ihre Wirkungsweise schädigen sie aber auch gesunde Zellen. Eine neue Klasse der Medikamente soll diese Schäden nun drastisch reduzieren.

VON WOLFGANG DÄUBLE

Am ehesten begegnet man ihm wohl beim Juwelier, wo die in edlem Weiß glänzenden Eheringe, Halsketten oder Ohrstecker den daneben liegenden Goldschmuck beinahe profan wirken lassen. Technisch Versiertere dürfte es auch als zentraler Bestandteil von Abgaskatalysatoren ein Begriff sein. Doch Platin kann viel mehr: Dank seiner eigentlich widersprüchlichen Eigenschaften – einerseits zeigt es die für Edelmetalle typische Stabilität und Reaktionsträgheit, andererseits ist es unter bestimmten Bedingungen hochreaktiv – wird es von chemischen Laborgeräten über medizinische Implantate bis zu elektronischen Kontaktelementen in unterschiedlichsten Bereichen eingesetzt. Besondere Bedeutung hat es für die Krebstherapie, auch hier lassen sich die speziellen chemischen Eigenschaften von Platin nutzen: Es geht mit bestimmten Elementen verschiedene sogenannte Komplexverbindungen ein, die mit dem Erbgut von Zellen reagieren.

## Verknüpfte DNA-Stränge

Die Wirkungsweise der Komplexe ist dabei immer gleich: Die Bindungspartner des zentralen Platinatoms, die sogenannten Liganden, werden in der Zelle umgewandelt, dabei werden zwei Bindungsstellen frei. Diese haben eine große Affinität zu bestimmten Bestandteilen der DNA, den Guaninbasen, die den Buchstaben G im genetischen Code bilden. Die spezielle räumliche Struktur erlaubt es nun den Platincomplexen, gleich zwei der Guanine als neue Liganden aufzunehmen.

Dadurch werden aber auch die DNA-Stränge, aus denen sie stammen, miteinander verknüpft, was die fein abgestimmte genetische Maschinerie empfindlich stört: Eine solche chemische Veränderung ist ein DNA-Schaden, der schnellstmöglich repariert werden muss, die Zellteilung wird währenddessen gehemmt. Genau hier stellt sich die Wirkung gegen Krebs ein: Die entarteten Tumorzellen

haben meist Defekte in ihren DNA-Reparaturmechanismen, sind also viel empfindlicher hinsichtlich Schäden im Erbgut als gesunde Zellen. Wird ihr rasantes Wachstum gestoppt, führt das meist zum Tod der Krebszelle.

In Kombination mit anderen Medikamenten gehören Platin-complexe daher zu den wichtigsten Wirkstoffen für die Chemotherapie. „Verbindungen wie Cis- oder Carboplatin werden bereits seit Jahrzehnten in nahezu jedem zweiten Therapieschema einer fortgeschrittenen Krebserkrankung angewendet“, sagt der Che-

miker Christian Kowol, der in dem gemeinsamen Forschungscluster Translational Cancer Therapy Research der Uni Wien und Med-Uni Wien arbeitet. „Allerdings haben die Platinverbindungen auch starke Nebenwirkungen.“

## Trittbrettfahrer in die Zelle

Denn auch wenn gesunde Zellen besser mit Erbgutschäden zurechtkommen als Krebszellen, haben die verknüpften DNA-Stränge auch hier erhebliche Auswirkungen. Kowol hat daher gemeinsam mit der Biologin Petra Heffeter nach Möglichkeiten gesucht, die gegen

Krebs wirkenden Platin-complexe gezielter in die Tumorzellen zu befördern. „Albumin war dafür der ideale Kandidat“ erklärt Heffeter. „Das ist ein körpereigenes Transportprotein, mit dem Substanzen wie etwa Fettsäuren in die Zellen transportiert werden. Normalerweise gibt es seine Ladung dort ab und wandert wieder zurück in den Blutkreislauf. Doch in Krebszellen ist das anders: Ihr enormer Energiebedarf führt dazu, dass sie das Albumin in seine Aminosäuren zerlegen und verdauen.“

Ein Effekt, den die Forscher geschickt ausnutzen: Sie haben einen



Ihr hoher Energiebedarf lässt Krebszellen viel Albulplatin (grün) aufnehmen, dort entfaltet es seine Wirkung.

[Hemma Schuffl]

## Ein Edelmetall für die Krebstherapie

Platincomplex entwickelt, der sich in einer inaktiven Form an das Albumin im Blut bindet und dann als Trittbrettfahrer in die Zellen geschleust wird. Doch nur in jenen Zellen, die das Albumin zerstückeln, wechselt der Platincomplex in seinen aktiven Zustand, der dann die DNA angreift. „Das passiert hauptsächlich in Krebszellen, während gesunde Zellen den Platin-Albumin-Komplex wieder ausscheiden. Dadurch sehen wir deutlich weniger Nebenreaktionen und können den Wirkstoff gezielt im Tumor anreichern“, so Kowol.

## Gezielte Anreicherung

Eine weitere Anreicherung der Platinverbindungen stellt sich durch die undichten Blutgefäße von Tumoren ein: Mit jedem Herzschlag dringt durch sie Blutplasma in das Krebsgewebe und mit ihm auch das Albulplatin, wie die Forscher ihren Wirkstoff getauft haben. „Da Tumore auch eine schlechte Lymphdrainage aufweisen, die austretende Flüssigkeit also nur langsam abtransportiert wird, bleibt das angereicherte Albulplatin länger im Tumorgewebe“, beschreibt Heffeter einen weiteren Vorteil des Wirkstoffs.

Bisherige Experimente in der Zellkultur und im Tiermodell waren vielversprechend, besonders in Kombination mit kürzlich zugelassenen Immuntherapien sehen Kowol und Heffeter großes Potenzial für das Medikament. Unterstützt vom Technologieministerium und vom Austria Wirtschaftsservice haben die Forscher daher im Mai das Spin-off-Unternehmen P4 Therapeutics gegründet, um Albulplatin klinisch weiterzuentwickeln. Auch ein großes Pharmaunternehmen sei bereits an Bord, es sichere die gesamte klinische Entwicklung finanziell ab, so Kowol. In sechs bis acht Jahren rechnet er mit einer Zulassung, das abzuschätzen sei jedoch schwer, denn „es ist immer ein großer Sprung vom Tumormodell in den Menschen“. Sollten die klinischen Tests aber die Wirksamkeit bestätigen, ist sich der Chemiker sicher, können die gängigen Platintherapeutika durch Albulplatin ersetzt werden.