

Nanomedizin: Zwischen Vision und Wirklichkeit

Das Thema Nanotechnologie in der Medizin wird in der Öffentlichkeit eher als Vision denn als realistische Option bewertet obwohl z. B. Nanopartikel bereits in klinischen Studien an Patienten getestet werden. Fortschritte ergeben sich vor allem aus der Verknüpfung von Molekularbiologie und Nano(bio-)technologie. Aus unternehmerischer Sicht ist die Nanotechnologie lediglich ein Werkzeug, mit dem neue Produkte entwickelt werden können, sie selbst ist jedoch kein Produkt.



Andreas Jordan



Regina Scholz

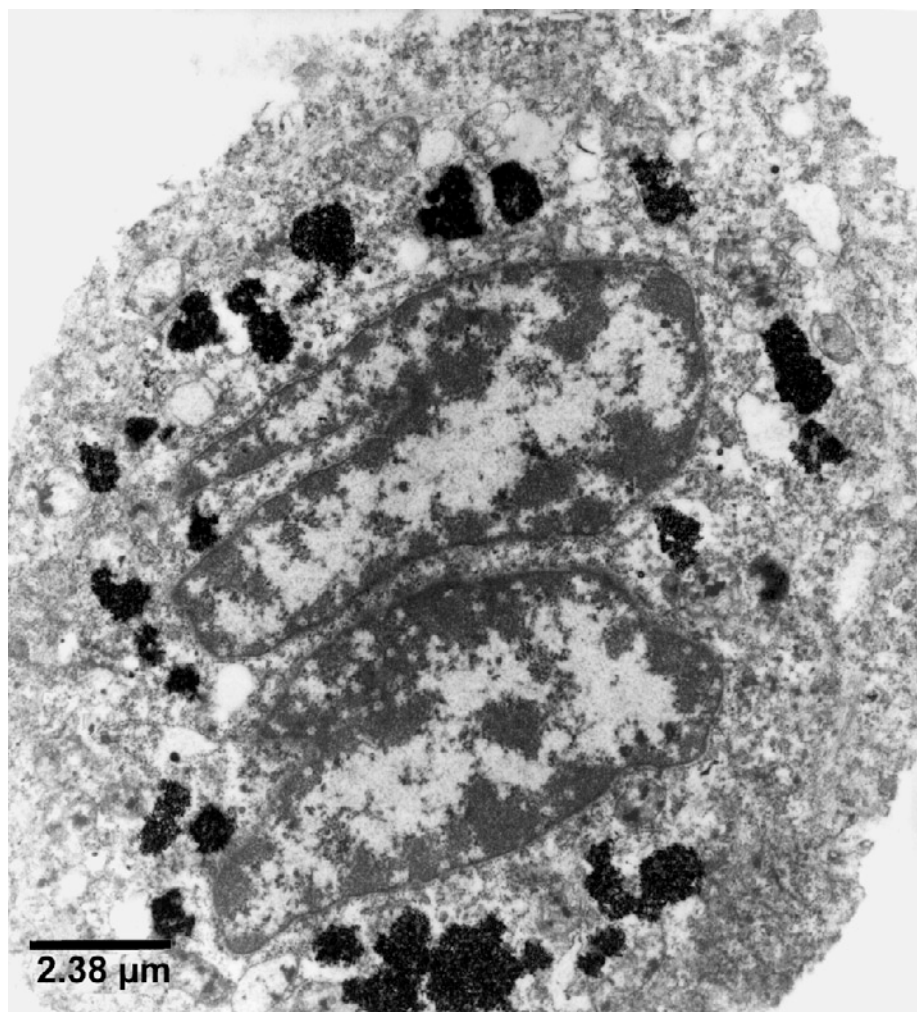


Abb. 1: Intrazelluläre Aufnahme der MagForce Nanopartikel in eine humane Mammakarzinom-Zelle. Solchermaßen markierte Tumorzellen sind später mittels MRT nachweisbar [2]. (Elektronenmikroskopische Aufnahme aus [3])

Grenzen einer Vision

Die Idee mit einem „Nanobot“ durch die Gefäße des Körpers zu reisen, wie in dem Oscar-prämierten Film „Eine phantastische Reise“ („Fantastic Voyage“, 1966, Stephen Boyd) zu sehen war, um gezielt Krankheiten „von innen“ zu heilen, ist zwar attraktiv, doch beinhaltet sie leider auch grundsätzliche Schwierigkeiten, die sich bei der Umsetzung gerade in der Bekämpfung von Krebs ergeben. Ein noch so genial gebautes Nano-Gefährt würde sich im Idealfall zwar von außen gesteuert in Gefäßen fortbewegen können, dann aber wäre die Geschichte schon zu Ende: die Immunabwehr würde das U-Boot sehr rasch funktionsunfähig machen, wie dies täglich und notwendigerweise auch mit Bakterien, Viren und anderen Fremdkörpern passiert, die das

Innere des Körpers erreichen. Aber selbst wenn dieses Problem gelöst würde, wüsste das U-Boot immer noch nicht, was es tun muss, um eine Krebszelle wieder in eine Normalzelle umzuprogrammieren oder wie man nur die Krebszellen zerstört, Normalzellen aber schont. Dazu müssten alle Moleküle auf der Oberfläche von Tumor- und Normalzellen („Targets“) bekannt sein, um genau diese Unterscheidung treffen zu können. Ob man mit einer solchen umfassenden Kenntnis dann auch ohne solche Nanoroboter auskommt, wird die Zukunft zeigen. Die Antwort erhofft man sich von der modernen molekularbiologischen Forschung, die bei bestimmten Tumoren schon Erfolge vorzuweisen hat. Die Abgrenzung der Nanotechnologie zur Molekularbiologie ist fließend. Gemeinhin wird behauptet, dass der Kontrolle ein-

zelner Moleküle und Atome die Zukunft gehört und deshalb die Nanotechnologie eines Tages die Bedeutung der heutigen Molekularbiologie erlangen wird.

In Deutschland werden die Nanotechnologie-Aktivitäten über die 1998 gegründeten BMB+F geförderten Nanotechnologie-Kompetenzzentren zusammengeführt, in denen sich z. T. bereits Arbeitsgruppen zu medizinischen Anwendungen gebildet haben. Im Kompetenzzentrum „CC-NanoChem“ (www.cc-nanochem.de/) in Saarbrücken gibt es hierzu unter der Leitung des Autors eine eigene Arbeitsgruppe zum Thema Pharmazie und Medizin.

Im „Centrum für Biomedizinische Nanotechnologie (CBN)“ an der Charité Universitätsmedizin Berlin werden seit Gründung 2001 molekularbiologische Erkenntnisse und Methoden mit denen der Nanobiotechnologie verknüpft, um

neue diagnostische Verfahren oder Therapiemethoden zu entwickeln. Im Gegensatz zu den oft zitierten Visionen wird hier vorzugsweise an kurz- bis mittelfristig (drei bis fünf Jahre) realisierbaren Produkten bzw. Produktideen aus der Nanowelt gearbeitet.

Die Nano-Krebstherapie

Als eine der ersten Krebstherapie-Anwendungen der Nanotechnologie in der Medizin entstand in der Arbeitsgruppe der Autoren in mehr als 15 Jahren Grundlagenforschung an der Charité Universitätsmedizin Berlin eine weltweit neue Nano-Krebstherapie, die über eine Unternehmensgründung, der MagForce Nanotechnologies GmbH in Berlin zu Produkten geführt hat, die bereits vor ihrer Zulassung von zahlreichen Krebskli-

- Nur Nanopartikel entnehmen eine hohe Energie pro eingesetzter Masse aus dem magnetischen Aktivierungsfeld
- Nur Nanopartikel können aufgrund ihrer riesigen Oberfläche extrem viele Bindungsstellen tragen für Krebszellen / Targetmoleküle
- Nur Nanopartikel können tief in das Tumorgewebe eindringen
- Nur Nanopartikel mit der entsprechenden Beschichtung
 - werden spät vom Immunsystem erkannt und erreichen so ihr Ziel
 - können in großen Mengen von Tumorzellen aufgenommen werden
 - bilden in Wasser eine gleichförmige Flüssigkeit niedriger Viskosität
 - bleiben auch nach interstitieller Applikation im Tumorgewebe und werden nicht ausgewaschen

tionenfach aufgenommen, so dass nach Einwirkung des elektromagnetischen Feldes von außen spezifisch die Krebszellen getroffen werden und das Normalgewebe geschont wird.

Die Nano-Krebstherapie ist im ersten Schritt eine neue Form der lokalen Tiefen-Thermotherapie, später werden die MagForce Nanopartikel auch Wirkstoffe, Isotopen und Gene an den Wirkort transportieren. Forschung dazu wird bei der MagForce seit über vier Jahren betrieben, zum überwiegenden Teil im Rahmen von Verbundforschungsvorhaben zusammen mit dem Leibniz-Institut für Neue Materialien (INM) und diversen Fachkliniken an der Charité.

Speziell bei der Wärmetherapie kann die Behandlung praktisch beliebig oft wiederholt werden. Dem Arzt eröffnet sich erstmals die freie Wahl der Zieltemperatur nach einmaliger Applikation der Nanopartikel, die er je nach klinischer Indikation zur lokalen Verstärkung einer konventionellen Strahlen- oder Chemotherapie nutzt (bis 45 °C), oder auch allein unter Verwendung höherer Temperaturen bis 70 °C verwenden kann – und dies sogar nacheinander beim selben Patienten.

Die Methode beruht auf einer definierten Leistungsübertragung auf biokompatible, superparamagnetische Eisenoxid-Nanopartikel in einem magnetischen



Abb. 2: Die 3 Schritte in der Nano-Krebstherapie: (1) die spezifische Nanopartikelformulierung wird nach Tumorart gewählt und (2) auf Basis der CT/MRT Aufnahmen des Patienten eine 3D-Planung erstellt, aus der die zu erwartenden Temperaturen, Applikationspunkte und -volumen hervorgehen und schließlich (3) wird die kontaktlose Magnetfeld-Anregung 5–10x zu je 60min Behandlungszeit wiederholt.



niken nachgefragt werden und die sich bereits im Stadium der fortgeschrittenen klinischen Erprobung befinden.

Das Prinzip der Methode ist einfach: eisenoxidhaltige Nanoteilchen werden kontaktlos von außen durch ein magnetisches Wechselfeld aktiviert und setzen Wärme frei. Trotz dieses zunächst einfach klingenden Ansatzes war die Nanotechnologie stets der Schlüssel für die Realisierung dieser neuen Krebstherapie:

Durch die neue Nano-Krebstherapie wird praktisch jede Region des Körpers millimetergenau erhitzt und dadurch Tumorzellen in ihrem Wachstum spezifisch geschädigt. Durch die patentierte Hüllstruktur auf der Oberfläche jedes der Nanopartikel werden diese wie „Trojanische Pferde“ in die Tumorzellen mil-

Wechselfeld. Die nanotechnologische Gestaltung der MagForce-Partikelhülle führt zu einer intrazellulären Aufnahme, bevorzugt in Tumorzellen (Abb. 1). Durch Relaxationsprozesse des Kerns geben die Partikel Wärme an die Umgebung ab [1]. Die Nano-Krebstherapie wird in einem eigens für diese Therapieform entwickelten

klinischen Magnetwechselfeldapplikator (Abb. 2, MFH 300F, MagForce Nanotechnologies GmbH, Berlin) durchgeführt. Das System ist aufgrund seiner Konstruktion und Sicherheitsstandards universell für Tumoren aller Körperregionen einsetzbar.

Zurzeit wird die neue Nano-Krebstherapie ausschließlich in klinischen Studien an der Charité erprobt. Die Vorgehensweise ist in Abbildung 2 dargestellt. Zu Beginn 2007 soll die Methode dann allen Kliniken zunächst in Europa zur Verfügung stehen. Vom März 2003 bis Juli 2004 wurde eine weltweit erste klinische Studie zur Machbarkeit der Thermoablation mit Nanopartikeln mit 14 Glioblastoma multiforme Patienten durchgeführt. Die Therapie wurde von allen Patienten sehr gut vertragen und in allen Fällen wurden therapeutische Temperaturen zwischen 43–50 °C auch in tief im Gehirn sitzenden Tumoren erreicht. Zeichen einer lokalen Wirksamkeit liegen bei fast allen Patienten vor. Da die Nachbeobachtungszeiten noch relativ kurz sind, werden Einzelheiten zum Studienergebnis erst im Laufe dieses Jahres veröffentlicht. Seit Januar 2005 läuft die Folge-Wirksamkeitsstudie mit insgesamt 65 Glioblastom- und Astrozytom(III)-Patienten. Am Glioblastom versterben fast alle Patienten innerhalb von acht bis 16 Monaten nach der Diagnose, trotz Operation, Strahlen- und Chemotherapie. In Deutschland erkranken jedes Jahr über 2.000 Patienten (Inzidenz: 3/100.000 pro Jahr) an dieser besonders aggressiven Krebsform.

Eine weitere noch offene Studie wurde im Februar 2004 gestartet, in der 25 Patienten mit einem lokal begrenzten Tumor ohne Fernmetastasen zugelassen sind (Residualtumoren von z.B. Sarkomen, Rektum-, Prostata-, Ovarial-, Zervixkarzinomen u.a.), und bei denen alle konventionellen Therapieoptionen bis dahin ausge-

schöpft wurden. Diesen Patienten soll eine bessere Überlebenschance durch wiederholte Thermoablationen in Kombination mit interstitieller Strahlentherapie (Afterloading) gegeben werden. Auch hier wurden positive Ergebnisse hinsichtlich Anwendbarkeit, Verträglichkeit, thermischer Dosierung sowie klare Zeichen lokaler Wirksamkeit festgestellt. Seit Juli 2004 läuft eine Machbarkeitsstudie zur Hyperthermie und Thermoablation des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. Weitere Studien sind in Vorbereitung.

Referenzen

- [1] Jordan A. *et al.*: Int J Hyperthermia 9(1), 51–68 (1993)
- [2] Pinkernelle J. *et al.*: Imaging of Single Human Carcinoma Cells in Vitro Using a Clinical Whole Body MR Scanner at 3.0T. Magnetic Resonance In Medicine, 2005, in press
- [3] Jordan A. *et al.*: Journal of Magnetism and Magnetic Materials 194, 185–196 (1999)

Das Centrum für Biomedizinische Nanotechnologie (CBN) an der Charité wird von der Europäischen Gemeinschaft kofinanziert. Europäischer Fonds für regionale Entwicklung (EFRE) – Projekt NanoMed. Projektförderungen wurden vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Projektträger Jülich (PTJ) und VDI im Rahmen des Förderprogramms „Nanobiotechnologie (Projekte MNC, TAN)“ gewährt.

Dr. Andreas Jordan

Geschäftsführer der MagForce Nanotechnologies GmbH und Managing Director
Center of Biomedical Nanotechnology (CBN)
Klinik für Strahlenheilkunde der Charité
Spandauer Damm 130
14050 Berlin
info@mag-force.de
www.magforce.de

Dipl.-Biol. Regina Scholz

Leiterin Bereich Life Science
MagForce Nanotechnologies GmbH
Spandauer Damm 130
14050 Berlin