



Dumbo, Bendy, Mini- Stumpy

Mit den drei Robotern Dumbo (links), Bendy und Mini-Stumpy (rechts unten) wird die Rolle von morphologischen Eigenschaften (Form) und Materialeigenschaften bei der Fortbewegung untersucht. Obwohl diese Roboter weder Menschen noch Tieren sehr ähnlich sehen, sind ihre Funktionsprinzipien biologisch.



Schafe im Wolfspelz

John Robinson geht bei der Entwicklung von Impfstoffen neue Wege: Mit künstlichen Molekülen will er den Körper vor gefährlichen Krankheiten schützen – und die Nachteile herkömmlicher Impfstoffe überwinden. Von Felix Würsten

Als der englische Arzt Edward Jenner im Jahr 1796 begann, Menschen mit dem Kuhpockenvirus zu infizieren, um sie so vor einer Ansteckung mit Pocken zu schützen, wusste er noch nicht, dass er damit den Grundstein für eine medizinische Erfolgsgeschichte legen würde. Seit Jenners Entdeckung gelang es nach und nach, mit Hilfe von Impfstoffen eine ganze Reihe von weiteren schweren Krankheiten in den Griff zu bekommen. Wenn die medizinische Forschung heute nach weiteren Impfstoffen für neue Krankheiten sucht, arbeitet sie in den meisten Fällen immer noch mit dem genau gleichen Ansatz, den Jenner vor mehr als 200 Jahren unbewusst anwendete: Den Patienten werden abgeschwächte Krankheitserreger injiziert, die das körpereigene Immunsystem aktivieren. Dieses entwickelt in der Folge Antikörper und Abwehrzellen, die dann bei einer Infektion mit dem eigentlichen Erreger eine Erkrankung verhindern.

Den Körper täuschen

So eindrucklich die Erfolge dieser Impfstoffe auch sind, so hat die Verwendung von abgeschwächten Viren und Bakterien als Impfstoffe doch stets auch gewisse Nachteile. So werden beispielsweise bei jeder Impfung Antikörper gebildet, die für den Schutz gegen die Krankheit eigentlich gar nicht nötig wären. Diese überflüssigen Antikörper können unter Umständen Nebenwirkungen verursachen. Immer wieder gibt es bei der Herstellung der Impfstoffe auch unerwartete Komplikationen. So hat beispielsweise die US-Arzneimittelbehörde FDA im März dieses Jahres empfohlen, den Rotavirus-Impfstoff Rotarix vorerst nicht mehr anzuwenden, weil darin Spuren eines fremden Virus nachgewiesen werden konnten.

Genau wegen dieser Nachteile sucht John Robinson, Professor für organische Chemie an der Universität Zürich, nach einem neuen Ansatz,

um Impfstoffe herzustellen. Seine Grundidee ist es, anstelle von Viren und Bakterien kleine synthetische Bausteine als Impfstoffe zu verwenden. Dabei orientiert sich der Forscher bewusst an der Art und Weise, wie der Körper auf Krankheitserreger reagiert. Dieser erkennt gefährliche Eindringlinge, weil es auf der Oberfläche der Krankheitserreger bestimmte Moleküle (so genannt Pathogen-assoziierte molekulare Muster) gibt, die dem Immunsystem signalisieren, dass es aktiv werden muss. Andere Moleküle auf der Oberfläche der Erreger werden von diesen beispielsweise benötigt, um in die Zellen des infizierten Menschen einzudringen. Gelingt es dem Immunsystem, diese Moleküle durch Immunzellen oder Antikörper zu blockieren, können sich die Erreger nicht mehr weiter ausbreiten – die Erkrankung kann abgewendet werden.

Robinson versucht nun, künstliche Partikel zu bauen, die auf ihrer Oberfläche die genau gleichen Molekülfragmente – Epitope genannt – aufweisen wie die entsprechenden Viren. Sie sind eine Art Schafe im Wolfspelz: Denn die an sich harmlosen Partikel täuschen dem Körper da-

her Nebenwirkungen gerechnet werden, da diese künstlichen Impfstoffe keinen ganzen Erreger enthalten, sondern aus medizinisch völlig unbedenklichen Bausteinen zusammengesetzt sind.

Die Schwierigkeit besteht nun darin, dass das Imitieren der natürlichen Epitope sehr kompliziert ist. Die nachgebauten Epitope müssen nämlich nicht nur aus den gleichen Bausteinen bestehen wie ihre Vorbilder, sondern auch die gleiche räumliche Struktur aufweisen. Doch gerade darin besteht die Crux: Kleine Proteinfragmente zum Beispiel nehmen als synthetische Peptide in Lösung eine ganz andere Struktur an, als wenn sie in einem natürlichen Protein eingebunden sind. Doch wenn diese Proteinfragmente eben eine andere Struktur haben, werden die künstlichen Impfstoffe vom Immunsystem nicht mehr als das wahrgenommen, was sie darstellen sollten, sondern eben als das, was sie tatsächlich sind: harmlose Moleküle, die nicht abgewehrt werden müssen.

Synthetischer Impfstoff gegen Malaria

Die Aufgabe, die entscheidenden Epitope synthetisch nachzubilden, ist von Erreger zu Erreger unterschiedlich anspruchsvoll. Das Grippevirus zum Beispiel braucht eine sehr komplexe Bindungsstelle, um in die Körperzellen einzudringen. «Eine solche Struktur nachzubauen, ist heute schlicht unmöglich», hält Robinson fest. «Von

Künstliche Impfstoffe sind aus medizinisch unbedenklichen Bausteinen zusammengesetzt, deshalb ist mit weniger Nebenwirkungen zu rechnen.

durch vor, sie seien Krankheitserreger, die bekämpft werden müssten. Damit lösen sie eine Immunreaktion aus und zwingen den Körper, ein Abwehrdispositiv aufzubauen, das er bei einer späteren Infektion mit dem richtigen Krankheitserreger einsetzen kann. Im Gegensatz zu abgeschwächten Viren oder Bakterien haben diese synthetischen Impfstoffe den grossen Vorteil, dass sie zielgerichteter wirken. Zudem muss bei einer Anwendung mit weniger unerwünsch-

daher bietet es sich nicht an, mit diesem Erreger anzufangen. Andere Krankheitserreger hingegen verfügen über einfacher gebaute Epitope, die eher Aussicht auf Erfolg versprechen.»

Tatsächlich kann Robinsons Gruppe heute bei der Herstellung von synthetischen Impfstoffen erste Erfolge vermelden. So gelang es den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, einen synthetischen Träger zu entwickeln, der im Kern aus kleinen Eiweissketten und Fettmolekülen

aufgebaut ist. Diese Ketten gruppieren sich aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften selbstständig zu sternförmigen, virusähnlichen Nanopartikeln, die an einen Seeigel erinnern. Auf den Spitzen der Stacheln sind die Epitope angebracht, die den Körper zu einer Immunreaktion verführen sollen. Der Vorteil dieser Struktur ist, dass die künstlichen Epitope räumlich ähnlich angeordnet sind wie ihre Vorbilder auf den entsprechenden Krankheitserregern. Dadurch lässt sich der Körper zu einer Immunreaktion überlisten.

Ein weiterer Vorteil der synthetischen Impfstoffe ist, dass die einzelnen Komponenten gleichsweise einfach ausgetauscht werden können. «Wir nutzen gezielt die Möglichkeiten der modernen Chemie», erklärt Robinson. «In absehbarer Zeit werden wir Impfstoffe auf die gleich sichere Weise herstellen wie normale Medikamente.» Dass es sich dabei nicht um irgendeine ferne Zukunftsvision handelt, zeigt sich daran, dass die Forschungsarbeiten von Robinsons Gruppe inzwischen von einer Spin-off-Firma

rauszusagen, an welchen Stellen sie mit anderen Substanzen reagieren könnten.» Der Chemiker ist überzeugt, dass es noch Jahrzehnte an intensiver Forschungsarbeit brauchen wird, bis diese Frage zuverlässig beantwortet werden kann.

Wenn man heute ein synthetisches Molekül bauen will, das gezielt bestimmte Reaktionen zwischen Proteinen beeinflusst, braucht man daher einen vernünftigen Ausgangspunkt. Will man beispielsweise ein Enzym mit einem künstlichen Inhibitor blockieren, gibt das Substrat, das mit diesem Enzym umgesetzt wird, erste Hinweise, wo die Reaktion genau stattfindet und wie das synthetische Molekül aussehen müsste. Auch die Epitope auf Viren und Bakterien sind mögliche Ansatzpunkte, um massgeschneiderte Substanzen zu entwerfen.

Synthetische Moleküle, wie sie Robinson mit seiner Gruppe entwickelt, eignen sich jedoch nicht nur zur Herstellung von Impfstoffen, sondern können auch als Medikamente eingesetzt werden. So haben die Zürcher Forscher beispiels-

sich der Ansatz in der klinischen Praxis durchsetzen, wäre dies ein grosser Erfolg: Pseudomonas-Bakterien, die in der Alltagswelt weit verbreitet und im Normalfall völlig ungefährlich sind, stellen die Spitäler vor zunehmende Probleme, haben diese Bakterien doch gegen die klassischen Antibiotika inzwischen Resistenzen entwickelt. Für die Patienten sind sie daher eine ernsthafte Bedrohung, können Infektionen mit diesen Bakterien doch kaum noch behandelt werden.

Segen für Krebspatienten

Bereits wesentlich weiter fortgeschritten ist die Entwicklung eines so genannten CXCR4-Inhibitors, der auf einem ähnlichen Ansatz beruht. Hinter dem sperrigen Namen verbirgt sich eine synthetisch hergestellte Substanz, die das Rezeptorprotein CXCR4 blockiert. Dieses spielt in vielen Zellen des Blutsystems eine wichtige Rolle und reguliert unter anderem die Freisetzung von Blutzustammzellen. Gleichzeitig ist es aber auch bei der Bildung von Metastasen bei Krebspatienten und bei der Entstehung von Entzündungen involviert.

Zusammen mit der Firma Polyphor hat Robinsons Gruppe nun einen Ansatz entwickelt, der insbesondere für Krebspatienten ein Segen sein könnte: Diesen Patienten werden vor der Chemo- oder Strahlentherapie Stammzellen entnommen, die nachher wieder zugeführt werden. Um die Stammzellen zu gewinnen, kommt bisher ein sehr aufwändiges Verfahren zur Anwendung, das von den Patienten einen mehrtägigen Spitalaufenthalt erfordert. Der neue CXCR4-Inhibitor bewirkt nun, dass die Stammzellen schneller aus ihren Reservoirs herausgelöst werden und deshalb einfacher gewonnen werden können. Dadurch können die Patienten viel früher wieder aus dem Spital entlassen werden. Gegenwärtig finden die klinischen Versuche der Phase II zu diesem Medikament statt.

CXCR4 sei ein wahnsinnig interessantes Forschungsobjekt, erklärt Robinson mit Stolz. «Als wir vor ungefähr acht Jahren begannen, mit diesem Rezeptorprotein zu arbeiten, hätten wir nie gedacht, dass mit dieser Verbindung eine so breite Palette an möglichen Anwendungen verknüpft ist. Aber manchmal braucht man eben auch etwas Glück in der Forschung.»

Kontakt: Prof. John A. Robinson, robinson@oci.uzh.ch

«In absehbarer Zeit werden wir synthetische Impfstoffe auf gleich sichere Weise herstellen wie normale Medikamente.» John Robinson, Chemiker

weitergeführt werden. Die Firma Virometix ist zurzeit daran, synthetische Impfstoffe gegen Malaria und Streptokokken-Infektionen zu entwickeln, die auf genau diesem Ansatz basieren.

Künstliche Antibiotika entwickelt

«Die grundlegende Frage unserer Forschung ist, wie Proteine mit anderen Proteinen reagieren», erläutert Robinson. «Wir haben erst sehr vage Vorstellungen, wie das wirklich funktioniert.» Eine zentrale Herausforderung ist zum Beispiel herauszufinden, wie Proteine andere Proteine erkennen und wo sie miteinander in Kontakt treten. Es geht also darum, die chemisch-physikalische Basis der Protein-Protein-Erkennung zu verstehen. Um beispielsweise eine Wechselwirkung zwischen zwei Proteinen zu blockieren, reicht es nicht, die Kristallstruktur dieser Proteine zu kennen, hält Robinson fest. «Die Kristallstruktur ist wie ein Standbild eines Films. Doch Proteine sind nicht starr, sie verändern laufend ihre Form. Das macht es für uns so schwierig vo-

weise synthetische Moleküle entwickelt, die eine neuartige antibakterielle Wirkung zeigen. Ähnliche antibakterielle Substanzen kommen auch in Tieren vor und schützen zum Beispiel deren Schleimhäute vor Infektionen. Robinson konnte nun einen unerwarteten Erfolg verbuchen: Mit dieser natürlichen Substanz als Vorbild gelang es ihm, in Zusammenarbeit mit anderen Forschungsgruppen der Universität Zürich und der Start-up-Firma Polyphor, eine neue Klasse von Antibiotika zu schaffen, die auf einem ganz anderen Wirkungsmechanismus basiert als die herkömmlichen Antibiotika.

Dank ihrer speziellen Molekülstruktur können diese neuen Wirkstoffe an Proteine binden, die für gewisse Bakterien lebenswichtig sind. Die Proteine befinden sich auf der Oberfläche von Pseudomonas-Bakterien und werden von diesen für den Aufbau der äusseren Zellmembran benötigt. Werden diese Proteine durch das synthetische Molekül blockiert, können sie ihre Funktion nicht mehr erfüllen – das Bakterium stirbt. Sollte