

Smarte Polymere – wie Nanokapseln Chemie und Medizin revolutionieren

Ohne die Eigenschaften der Nanowelt ist chemische Forschung heute kaum noch denkbar. Das gilt besonders für die Nanokapseln von Katharina Landfester, Direktorin am Max-Planck-Institut für Polymerforschung in Mainz. Diese Objekte sind mit einigen Hundert Nanometern Durchmesser zwar winzig. Sie sind aber immer noch viel größer als typische Moleküle. Deshalb können an ihren Oberflächen chemische Reaktionen ablaufen, zum Beispiel eine Polymerisation. Sind nun viele Nanoobjekte im Spiel, bieten sie dafür eine gigantisch große Oberfläche an. Genau diese Stärke der Nanowelt nutzt die Mainzer Forscherin in ihren Miniemulsionen aus fein verteilten Nanotröpfchen.

Wer in die Forschungsprojekte von Katharina Landfester eintaucht, erkennt, wie faszinierend und vielfältig Chemie sein kann. Grundlagenforschung und Anwendung gehen dabei Hand in Hand. Über 50 Patente hält die Chemieprofessorin inzwischen, und in allen spielen **Nanokapseln** eine tragende Rolle. Die Anwendungen reichen von eingekapselten Farbpigmenten, die dadurch nicht mehr zusammenklumpen, über Parfüm-Mikrokapseln für Waschmittel oder verkapselten Korrosionsschutz für Metalle, der nur bei Beschädigung freigesetzt wird, bis hin zur Zukunftsvision einer völlig neuen Art von Medizin. Zu ihren Partnern zählen große Konzerne – und ein durch die Corona-Pandemie berühmt gewordenes Mainzer Start-up-Unternehmen: BioNTech. „Viele junge Chemikerinnen und Chemiker aus meiner Abteilung arbeiten inzwischen dort“, berichtet die Max-Planck-Direktorin über die spannenden beruflichen Perspektiven.

Landfester forscht auf einem Gebiet, das ihr ganz besonders am Herzen liegt. Es geht um die Verwirklichung des Traums, Medika-

mente im Körper gezielt zu den Zellen zu bringen, wo sie wirken sollen. Dazu sollen die Mainzer Nanokapseln sozusagen als winzige „Transport-U-Boote“ im Blut dienen (**Abb. A**). Doch zuerst geht es im Gespräch mit der Max-Planck-Direktorin darum, wie der chemische Zauberkasten funktioniert, den sie seit ihrer Zeit als Nachwuchsforscherin so enorm kreativ weiterentwickelt hat.

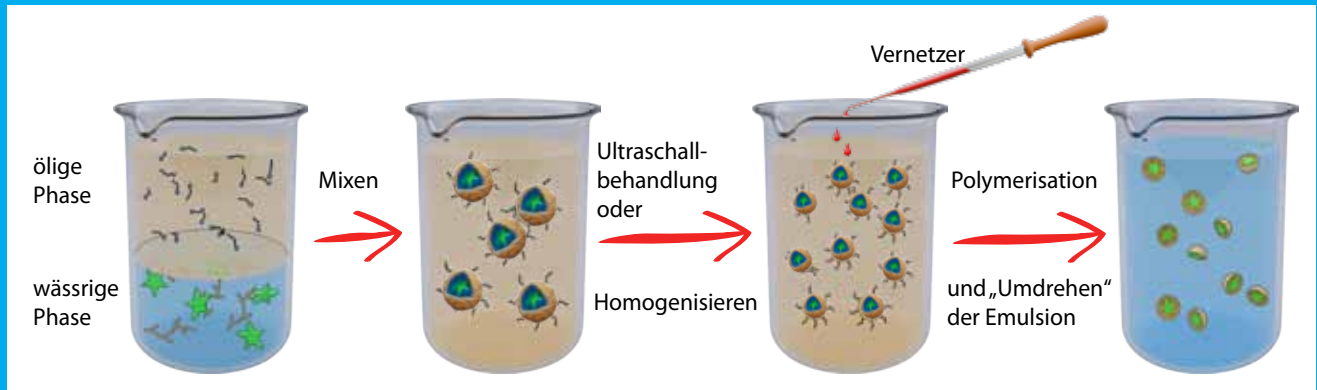
GRUNDLEGENDE MIXTUR

Die Basis sind sogenannte **Miniemulsionen**. Eine Emulsion ist beispielsweise ein fein verteilter Mix aus kleinen Öl- oder Fetttropfchen in einer wässrigen Umgebung – oder umgekehrt. In Miniemulsionen sind diese Tröpfchen besonders klein, bei Landfester sogar Nanoobjekte. Die Nanowelt ist auf der Größenskala zwischen der Mikrowelt mit Objekten in Mikrometergröße und der Welt der Atome und der meisten Moleküle angesiedelt. Der Durchmesser von Atomen bemisst sich in Zehntel-Nanometern (**siehe Techmax 28**).

Emulsionen begegnen uns vielfach im Alltag, etwa in Lebensmitteln oder Kosmetika. Milch ist eine Mischung aus feinen Fetttropfchen in einer wässrigen Lösung, bei Butter oder Hautcreme ist es umgekehrt. Eigentlich sind Emulsionen etwas Unmögliches, aber Chemie und Physik machen sie doch möglich. Das erlebt man beim Anmachen einer Salatsoße. Der Essig als wässrige Phase und das Salatöl bleiben zunächst getrennt voneinander. Schnelles Durchquirlen sorgt zwar für feinere Öltröpfchen in der Soße, aber stabil wird die Vinaigrette erst durch Zugabe von etwas Senf.

Der Grund, warum wässrige und fettige Flüssigkeiten sich schlecht mischen, liegt in den Eigenschaften ihrer Moleküle. In einem Wassermolekül zieht das Sauerstoffatom die Elektronen der beiden Wasserstoffatome an. Damit bekommt das Molekül elektrisch

ABB. B: HERSTELLUNG VON NANOKAPSELN



Dieser Ablauf zeigt zunächst die Herstellung einer Emulsion aus einer öligen Phase (bräunlich), die einen Emulgator () enthält, und einer wässrigen Phase (blau) mit dem Wirkstoff () und der Hydroxyethylstärke () für die zukünftige Kapselwand. Mixen erzeugt selbstorganisierte Tröpfchen () in der öligen Phase, die den Wirkstoff und die wässrige Phase umschließen. Der dritte Schritt

ist ihre Zerkleinerung in eine Miniemulsion, entweder durch Ultraschall oder mit dem Homogenisator. Anschließend wird ein Vernetzer zugegeben. Dieser startet die Polymerisation, hier die Vernetzung der Stärkemoleküle zur Kapsel. Am Schluss kommen die Nanokapseln () in eine „umgedrehte“, also wieder wässrige Lösung (blau), die für den menschlichen Körper gut verträglich ist.

© R. Wengenmayr verändert nach MPI für Polymerforschung / CC BY-NC-SA 4.0

fort (Abb. B rechts). Das Team musste Nanokapseln mit einem wässrigen Inhalt erzeugen, die während der Reaktion in einer öligen Flüssigkeit emulgiert sind – sozusagen High-Tech-Creme.

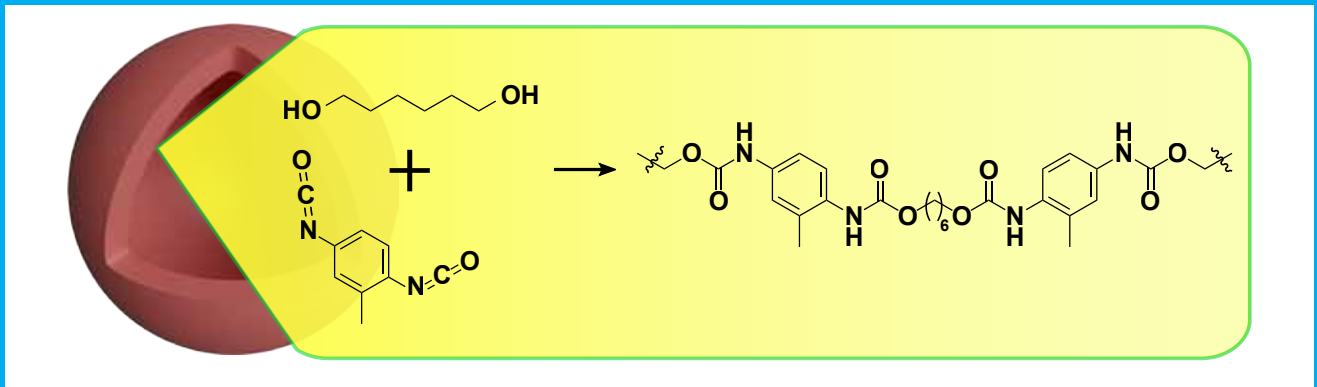
Für das Material der Kapsel experimentierten die Mainzer mit verschiedenen biokompatiblen Stoffen, die sich polymerisieren lassen. Dazu müssen diese reaktive Gruppen besitzen, die sich für chemische Bindungen an weitere Moleküle eignen. So sind die Mainzer zu Kohlenhydraten und Proteinen gekommen. „Zucker haben OH-Gruppen, mit denen man solche Grenzflächenreaktionen machen kann“, erzählt Landfester, „und bei Proteinen sind es NH₂-Gruppen an bestimmten Aminosäuren, die man zur Reaktion nutzen kann“.

Proteine sind besonders interessant für das Ziel, Medikamente im Körper genau dorthin zu bringen, wo sie wirken sollen. Das liegt daran, dass man Proteinoberflächen von Nanokapseln gewissermaßen mit chemischen Versandadressen versehen kann, die bestimmte Zellen erkennen können. Das können Immunzellen sein, die gegen ein Virus oder eine Krebsart aktiviert werden sollen – oder Tumorzellen. **Targeting** heißt dieser Traum der Medizin, nach dem englischen Wort „target“ für Ziel.

Proteine sind als große Biomoleküle bereits Polymere. Die Grenzflächenreaktion, die aus ihnen Nanokapseln formen soll, muss daher etwas anderes tun als zu polymerisieren. Sie muss benachbarte Polymerstränge miteinander so vernetzen, dass diese eine stabile Kapsel bilden. Das Resultat einer Vernetzung von Proteinen begegnet uns im Alltag zum Beispiel in Form von Gelatine. Für die biokompatiblen Nanokapseln kommen verschiedene Vernetzungsreaktionen zum Zug. Ein besonders interessanter Ansatz sind sogenannte „Click-Reaktionen“. Ein herkömmliches Reagenz, das eine Vernetzung starten soll, funktioniert „unspezifisch“, also nicht zielgerichtet. Dadurch besteht die Gefahr, dass es auch mit den Wirkstoffen reagiert, die eingekapselt werden sollen. „Viele Wirkstoffe haben ebenfalls OH- oder NH₂-Gruppen“, erklärt die Professorin: „Das heißt, wir würden sie ungewollt mit der Kapsel vernetzen.“ Das darf aber nicht passieren, und hier spielt die **Click-Chemie** ihren Vorteil aus: Sie funktioniert zielgerichtet und schnell.

Es gibt verschiedene Vernetzungsreaktionen mit Hilfe der Click-Chemie. Eine ist die **Alkin-Azid-Reaktion**. Entscheidend ist hier die N₃-Gruppe der Azide, mit der zuerst die zu vernetzenden Proteine „funktionalisiert“, sozusagen für die Vernetzung vorbereitet werden. Dabei werden die NH₂-Gruppen des Proteins genutzt, um

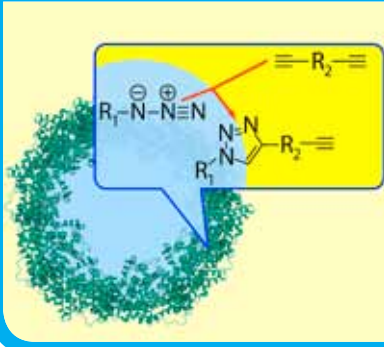
ABB. C: POLYURETHAN-NANOKAPSEL



Herstellung einer Nanokapsel aus Polyurethan durch eine Polyadditionsreaktion. Links unten ist das Diisocyanat, darüber das Diol, rechts vom Reaktionspfeil das fertige Polymer.

© R. Wengenmayr verändert nach MPI für Polymerforschung / CC BY-NC-SA 4.0

ABB. D: CLICK-CHEMIE



Proteinmoleküle, die durch die Reaktion einer Azid-Gruppe mit einem Dialkin miteinander vernetzt wurden. Das Fenster zeigt, wie die Reaktion an der Kapselwand abläuft (rote Pfeile). R₁: Proteinmolekül, R₂: Dialkin, blau: wässriger Nanotropfen, gelb: umgebende ölige Phase, grün: Proteinmoleküle.

ein Molekül anzubinden, an dessen Ende sich eine N₃-Gruppe befindet. Diese Azid-Gruppe reagiert dann mit einem Dialkin, das die Rolle eines „Vernetzermoleküls“ übernimmt. Die Dreifachbindung des Dialkins öffnet sich und sorgt dafür, dass sich mit den am Protein hängenden Azid-Gruppen Ringmoleküle ausbilden. Diese verknüpfen dann benachbarte Proteine zum Netzwerk **[Abb. D]**.

Eine Click-Vernetzungsreaktion hat noch einen Vorteil: Es entstehen keine Nebenprodukte, die gesundheitsschädlich sein könnten. Außerdem muss die Vernetzung so ablaufen, dass sie die biologische Funktion der Kapselproteine selbst nicht verändert. Das ist wichtig für die smarte Funktion beim Targeting im Körper. Bei den Nanokapseln gibt es allerdings noch eine Herausforderung: Sie müssen so dicht sein, dass die Wirkstoffmoleküle sicher eingekapselt bleiben, solange sie nicht am Ziel sind. Nun ist so eine Kapsel mit einem Durchmesser von etwa hundert Nanometern wirklich winzig. Die Kapselwand ist folglich nur 15 bis 20 Nanometer dünn – eine Extremfolie sozusagen. „Jetzt versuchen Sie mal, das dicht zu machen“, sagt Landfester. Je dünner so ein Polymernetzwerk ist, desto durchlässiger wird es auch. Die Folge: Die Wirkstoffmoleküle drohen die Kapsel zu verlassen, bevor sie am Ziel sind.

Zum Glück gibt es Möglichkeiten, diese superdünnen Kapselwände dichter zu bekommen. Als ersten Schritt kann man sie noch stärker vernetzen, also das Molekülgitter engmaschiger machen. „Das reicht aber häufig nicht aus“, sagt die Chemikerin. Abhilfe können nun zusätzliche Wasserstoffbrückenbindungen bringen. „Die ziehen das Netzwerk der Proteinstränge noch näher zusammen und machen es dichter“, betont Landfester. Vor allem ordnen die Stränge sich teilweise so sauber nebeneinander, dass sie ansatzweise Kristalle bilden. Diese Teilkristallinität macht zum Beispiel auch Kunststofffolien wasserdichter. „Wenn Plastiktüten knistern, dann hört man diese Teilkristallinität sogar“, erklärt die Max-Planck-Direktorin einen Effekt, den alle kennen.

ZIELGENAUE LIEFERUNG

Eine Nanokapsel, die einen Wirkstoff sicher eingeschlossen transportieren kann, ist aber nur der erste Schritt. Der nächste ist das Targeting, also das erfolgreiche Adressieren an ein Ziel im Körper. Das erfordert Lösungen, bei denen Chemie auf Biologie und Medizin trifft. Deshalb arbeitet Landfesters Team seit 2013 in einem großen Sonderforschungsbereich mit diesen Disziplinen zusam-

men, auch die Physik ist dabei. Ein Ziel ist es, die Kapseln an ihrer Oberfläche mit Molekülen zu versehen, die nur von den zu bekämpfenden Erregern im Körper erkannt werden. Dazu muss die Kapsel allerdings chemisch so getarnt sein, dass sie nicht vorher schon im Blut von den falschen Adressaten wie den Fresszellen erkannt und aufgenommen wird. „Angesichts von 1600 Proteinen im Blut ist das eine echte Herausforderung“, sagt Landfester. Inzwischen hat das Team Lösungen für eine solche Tarnkappenfunktion gefunden. Eine wichtige Rolle spielen dabei sogenannte Apolipoproteine. Diese Moleküle führen dazu, dass die Nanokapseln von den Zellen nicht erkannt werden.

Beim Targeting, das Krebszellen bekämpfen soll, gibt es eine schlaunere Alternative als die Tumorzellen direkt zu vergiften: Das Immunsystem selbst soll gegen die versteckten Tumorzellen fit gemacht werden. Dazu werden die Nanokapseln an der Oberfläche so präpariert, dass die T-Zellen des Immunsystems sie erkennen und zerstören. In der Kapsel befinden sich Moleküle, die das Immunsystem auf Merkmale der Tumorzellen trainieren. So lernen die T-Zellen, diese Feinde im Körper aufzuspüren und zu vernichten.

Tatsächlich funktionieren diese „Nanotherapeutika“ schon bei erkrankten Mäusen im Labor. Katharina Landfester ist optimistisch, dass der Einsatz solcher Therapeutika auch bald beim Menschen möglich sein wird. Chemische Grundlagenforschung kann also auf unterschiedlichsten Gebieten Fortschritte bringen. Das ist das Faszinierende an ihr.

Schlüsselbegriffe

Alkin-Azid-Reaktion, Click-Chemie, Emulsion, Miniemulsion, Nanokapsel, Polyadditions-/Polykondensationsreaktion, Polymer, Polymerisationsreaktion, Proteine, Targeting

Link-Tipps

- **Die Allzweckkapsel**
www.mpg.de/t291 > PDF
- **Gifttransport zum Tumor**
www.mpg.de/t292 > PDF
- **Nanomedizin**
www.mpg.de/t293 > PDF
- **Kunststoff-Bildungspfad**
www.mpg.de/t294 > QR



Video-Tipps

- **Nanomedizin**
www.mpg.de/t295 > youtube
- **Vom Monomer zum Nanopartikel**
www.mpg.de/t296 > youtube > QR
- **Krebsimmuntherapie**
www.mpg.de/t297 > youtube
- **Bildgebung in der Nanomedizin**
www.mpg.de/t298 > youtube
- **Polymerisationen in Miniemulsionen**
www.mpg.de/t299



www.max-wissen.de

der Link zur Forschung
für Lernende und Lehrkräfte



Hier finden Sie Hintergrundinformationen und Materialien für den Unterricht zu den Ausgaben von **BIOMAX**, **GEOMAX** und **TECHMAX**. Weitere Exemplare können Sie auf der Webseite kostenfrei bestellen.

CC-Lizenztexte finden Sie unter <https://creativecommons.org/licenses> und im Detail bei den einzelnen Heften auf der Webseite www.max-wissen.de.