

## **Ich geb dir Saures – Wie man mit speziellen Eiweißen den Krebs bekämpfen will**

„Wer hat ‚Frau Müller ist doof‘ an die Tafel geschmiert“, fragt Frau Müller, innerlich vor Wut kochend, an ihre Klasse gerichtet. Manche Schüler schauen auf den Boden, ein paar andere schauen unschuldig Frau Müller an, einer muss sich mit Mühe das Lachen verkneifen und natürlich sagt keiner etwas. „Wenn das so ist“, schnaubt Frau Müller, „bekommt ihr alle eine Strafarbeit aufgebrummt, hundertmal schreiben ‚Ich soll die Tafel nicht beschmieren‘“. Einer war’s und dreißig trifft’s – in der Schule sind die Zeiten von Klassenstrafen glücklicherweise vorbei, in der Krebsbekämpfung ist dies allerdings nach wie vor die Regel, leider, weil es oft keine andere Möglichkeit gibt. Man verabreicht dem Patienten ein Zellgift, das die Krebszellen, aber eben auch die gesunden Zellen des Körpers angreift und so den Kranken erheblich schwächen kann; Erschöpfung, Übelkeit und Haarausfall sind nur einige der bekannten Nebenwirkungen einer Chemotherapie. Es scheint daher naheliegend, dass in der modernen Krebsforschung die zielgerichtete Verabreichung der in der Chemotherapie eingesetzten Wirkstoffe eine wichtige Rolle spielt. Konkret heißt das, dass man erreichen will, dass das Medikament nur im Tumor, nicht jedoch im gesunden Gewebe freigesetzt wird.

Zurück ins Klassenzimmer: Nachdem Frau Müller der Klasse ihre Strafarbeit mitgeteilt hat, fängt Tim an laut loszuprusten. „Was ist daran so lustig, Tim?“, fragt Frau Müller aufgebracht, „kann es vielleicht sein, dass du der Übeltäter bist?“ „Aber nein Frau Müller, das würde ich niemals tun“, gibt Tim frech zur Antwort. Daraufhin bittet Frau Müller Tim nach vorne und verlangt, dass er ihr seine Hände zeigt. „Wusst ich’s doch, du hast noch Kreide an den Fingern.“, sagt sie triumphierend, „die anderen müssen keine Strafarbeit machen, du sie dafür gleich doppelt“.

Den pädagogischen Nutzen von Strafarbeiten kann man skeptisch sehen, allerdings soll dieser Vergleich zwei Dinge deutlich machen. Erstens ist es besser, nur den zu bestrafen, der etwas ausgefressen hat und zweitens lohnt es sich, auf Dinge zu achten, die den Übeltäter verraten könnten. Nun, wie verraten sich Krebszellen? Ganz einfach: Sie machen sauer! Das liegt daran, dass der Stoffwechsel von Krebszellen unkontrolliert und verstärkt abläuft und sich dadurch saure „Stoffwechselabfälle“ im Tumor anhäufen; fachsprachlich nennt man das eine metabolische Azidose. Kann man sich das zur Krebsbekämpfung zunutze machen? Eine mögliche Antwort hierauf wurde vor einigen Jahren von Forschern der „University of Rhode Island“ und der „Yale University“ gefunden. Es handelt sich dabei um die Entdeckung einer Art von Eiweißmolekülen, welche auf einzigartige Weise auf eine Versauerung ihrer Umgebung reagiert.

Wie sieht diese Reaktion konkret aus? Und ließe sich damit Krebs tatsächlich gezielt bekämpfen? Zunächst ist es hilfreich, das Verhalten dieser Molekülart unter neutralen, also nicht-sauren Bedingungen kennenzulernen. In diesem Fall sind die Eiweißmoleküle im Blut löslich und binden dynamisch an die Oberfläche der Hülle von Zellen, der sogenannten Zellmembran. Ein solches, dynamisches Gleichgewicht bedeutet, dass stets eine etwa gleiche Anzahl an Eiweißmolekülen gebunden ist, die einzelnen Moleküle aber ständig zwischen dem gelösten und dem gebundenen Zustand hin-und-her wechseln. Im Alltag kommt ein Bierstand auf der Kirmes einem dynamischen Gleichgewicht recht nahe: Es stehen ständig etwa gleich viele Leute an, aber es sind eben immer wieder andere. Betrachtet man eine einzelne Person, so hält sie sich mal am Bierstand, mal auf dem restlichen Kirmesglände auf, je nachdem, ob sie sich gerade ein Bier holen möchte oder nicht.

Schaut man sich das Verhalten der Moleküle unter sauren Bedingungen an, stellt man eine drastische Veränderung fest: Nahezu alle sind an die Zellmembran gebunden. Noch wichtiger ist allerdings die Art und Weise, wie sie gebunden sind: Nicht mehr nur an die Oberfläche der Zellmembran, sondern einmal quer hindurch. Die Länge der so gebundenen Moleküle ist dabei etwas größer als die Membrandicke, sodass sie mit einem Ende ins Zellinnere ragen. Nun kann man das Kind auch beim Namen nennen, ohne Verwirrung zu stiften: Diese Art von Eiweißmolekül nennt man im Fachjargon „pH Low Insertion Peptide“, kurz „pHLIP“. Sinngemäß, und frei von Fachausdrücken, auf deutsch übersetzt heißt das „Kurzes Eiweiß, welches sich bei sauren Bedingungen in die Membran einführt“.

Wie macht pHLIP das?

Betrachtet man sich pHLIP unter nicht-sauren Bedingungen etwas genauer, stellt man zwei Dinge fest: Erstens ist es elektrisch aufgeladen und zweitens kann es sich so verbiegen, dass die Teile, die elektrisch geladen sind, alle auf einer Seite liegen. Durch seine elektrische Ladung verhält sich pHLIP ähnlich wie Salz und löst sich somit gut in Wasser oder Blut. Im Gegensatz hierzu verhindert die Ladung, das pHLIP in die Zellmembran, die aus fettähnlichen Substanzen besteht, eindringen kann. Wenn es sich jedoch entsprechend verbiegt, kann es zumindest teilweise in die Membran eindringen, während die geladenen Teile „draußen“ bleiben. Deswegen bindet pHLIP unter nicht-sauren Bedingungen nur oberflächlich an die Membran. Was passiert, wenn's sauer wird? Je saurer das Blut ist, desto mehr positiv geladenen Wasserstoff enthält es. Dieser neutralisiert einen Teil der negativen Ladung von pHLIP. Dadurch verliert es weitestgehend seine salzähnlichen Eigenschaften und enthält nun einen ausgedehnten Bereich ohne Ladung. Das hat zur Folge, dass es sich erstens schlechter in Wasser löst und somit vermehrt an die Zellmembran bindet und zweitens in der Lage ist, tief in die Membran einzudringen und durch sie „hindurchzustoßen“.

Und wie kann man nun mit pHLIP gezielt Krebs bekämpfen?

Betrachtet man sich den Körper eines Krebspatienten, so bietet das gesunde Gewebe nicht-saure und der Tumor saure Bedingungen. Würde man dem Patienten pHLIP in die Blutbahn injizieren, würde es sich zunächst im Körper verteilen und sich schließlich im Tumorgewebe anreichern, da es dort aufgrund der sauren Bedingungen verstärkt an die Zellmembran bindet und durch diese hindurchstößt. Einen an pHLIP angehängten Wirkstoff könnte man dadurch ins Innere der Krebszellen schleusen und den Tumor somit gezielt bekämpfen. Tatsächlich wurde im Tierversuch bereits gezeigt, dass man mithilfe von pHLIP zumindest Markierungsstoffe zielgerichtet in Tumoren anreichern kann. Eine Demonstration der klinischen Anwendbarkeit am Patienten steht allerdings noch aus. Ob die pHLIP-vermittelte, zielgerichtete Anwendung einer Chemotherapie eines Tages zur Anwendung kommen wird, lässt sich somit zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht sagen.

## Literatur

1. J. F. Hunt, P. Rath, K. J. Rothschild und D. M. Engelman, *Biochemistry*, 1997, **36**, 15177
2. O. A. Andreev, A. D. Dupuy, M. Segala, S. Sandugu, D. A. Serra, C. O. Chichester, D. M. Engelman und Y. K. Reshetnyak, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2007, **104**, 7893
3. R.-C. Adochite, A. Moshnikova, J. Golijanin, O. A. Andreev, N. V. Katenka und Y. K. Reshetnyak, *Mol. Imaging Biol.*, 2016, **18**, 686