

ALLES LEBEN IST (BIOLOGISCHE) CHEMIE

Von der (makro)molekularen Struktur zur Medizin

Next Generation JKU

30. März 2017
Ars Electronica Center, Linz

Assoz. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang
Schöfberger

Institut für Organische Chemie
Johannes Kepler Universität Linz
Altenberger Straße 69
4040 Linz, Austria

Telefon: +43 732 2468-8745
Fax: +43 732 2468-8747

wolfgang.schoefberger@jku.at
<http://www.jku.at/orc/>



Assoz. Univ.-Prof. Dr. Ian Teasdale

Institut für Chemie der Polymere
Johannes Kepler Universität Linz
Altenberger Straße 69
4040 Linz, Austria

Telefon: +43 732 2468-9084
Fax : +43 732 2468-9081

ian.teasdale@jku.at
<http://www.jku.at/icp/>



Kurzfassung

Biologische Chemie trägt in einem stark interdisziplinär geprägten Forschungsbereich dazu bei, die Geheimnisse des Lebens zu verstehen und zu nutzen. Sie beschäftigt sich mit dem Verständnis lebender Organismen auf molekularer Grundlage.

Biologische Chemie: Was können wir lernen?

„Von der molekularen Struktur zur Biologie und *vice versa*“

Biologische Chemie befasst sich mit den molekularen Grundlagen des Lebens. Dabei steht die Chemie als die Lehre von den Molekülen und ihren Umwandlungen im Spannungsfeld zwischen dem Verständnis biologischer Systeme und ihrer Manipulation. Typische Projekte gehen von einer biologischen Fragestellung oder einem medizinischen Problem aus, identifizieren die beteiligten Moleküle oder einen bestimmten Rezeptor als „target“ und verfolgen dann die Beantwortung der Fragestellung mit Hilfe geeigneter Modellsysteme, synthetischer Liganden und intelligenter Assays. Dabei kann man von den Lösungen der Natur lernen, z. B. über Prozesskontrolle, Spezifität und Katalyse, über Evolution und durch das Verstehen von Synthese- und

Wirkmechanismen. Der Blick auf die Natur führt zu neuen Konzepten auf der Basis einer Synthese natürlicher und künstlicher Möglichkeiten. Beispiele findet man im Bereich der medizinischen Chemie bei der chemischen Synthese von neuartigen Krebstherapeutika, die aufgrund molekularer Wechselwirkung und molekularer Kommunikation die gewünschten intrazellulären Signale auslösen.

Die Polymerchemie beschäftigt sich mit Makromolekülen, d. h., Verbindungen, die aus einer großen Zahl gleicher oder gleichartiger Atome beziehungsweise Atomgruppen aufgebaut sind. Die molekulare Struktur der Ketten sowie die Interaktionen dazwischen sind direkt verantwortlich für die Vielfalt von Kunststoffen, die in unserem modernen Leben als unersetzlich gelten. Darüber hinaus werden solche Makromoleküle eingesetzt, um fortgeschrittene Anwendungen zu ermöglichen, von Elektronik bis zur Medizin. Ausgehend von Beispielen der Arbeitsgruppe für Chemie der Polymere der JKU Linz wird das Design und die Synthese der Smart Polymere mit kontrollierten Dimensionen im Nanobereich, d. h., zwischen 1 und 100 nm, erläutert. Hierbei werden neuartige bioabbaubare Polymere beschrieben. Die Verwendung von maßgeschneiderten, bioabbaubaren Polymeren ermöglicht die Verwendung in der Nanomedizin. Anhand aktueller Beispiele der Linzer Forschung wird erklärt, wie man die Wirksamkeit von herkömmlichen Chemotherapeutika deutlich verbessern kann, durch chemische Verbindung an und kontrollierte Freisetzung von Polymeren.

Die Krebsimmuntherapie (Cancer Immune Therapy, CIT) ist eines der Hoffungsgebiete im Kampf gegen Krebs. Chirurgie, Chemotherapie und Strahlentherapie scheitern bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen. Die CIT hat eine Kontrolle des Tumorwachstums mit Hilfe des Immunsystems zum Ziel. In der CIT stehen zurzeit dendritische Zellen (DC) im Zentrum des Interesses. Ein Vertreter der ersten Generation der DC-CIT Konzepte, Sipuleucel-T (Provenge®), wurde im Jahr 2010 von der US-Arzneimittelbehörde FDA für die Behandlung des Prostatakarzinoms zugelassen. Eine klinische Studie mit über 500 Männern mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom zeigte einen mehrmonatigen Überlebensvorteil durch Sipuleucel-T. Dieses ist damit das erste echte therapeutische CIT-Konzept, das in der Klinik als Standard angekommen ist; die auf DC basierende CIT hat ihr großes Potenzial bewiesen. Das Ende vom Anfang der CIT ist erreicht; die CIT hat sich als vierte Säule in der Krebsbehandlung neben Chirurgie, Chemotherapie und Bestrahlungstherapie etabliert. DC sind die Schaltstellen der Immunregulation: (i) unter physiologischen Bedingungen halten sie die Toleranz gegenüber Autoantigenen aufrecht; (ii) sie reagieren auf von Mikroorganismen ausgehende Gefahrensignale, z. B. die Endotoxine, das Lipopolysaccharid (LPS) der bakteriellen Zellwand, indem sie Immunreaktionen auslösen, und (iii) sie schalten diese Immunreaktionen durch anti-inflammatorische Rückkopplungsmechanismen wieder ab, um der Entwicklung von Autoimmunität vorzubeugen.

Nachteil der konventionellen DC-CIT ist, dass sie für die PatientInnen aus deren eigenen Zellen ex vivo hergestellt werden muss. Das bedingt eine aufwendige Logistik: (i) Tumorgewebe und weiße Blutzellen müssen zu verschiedenen Zeitpunkten von den PatientInnen in die Herstellungseinrichtung gebracht werden; (ii) die Distanz kann mehrere hundert Kilometer sein; (iii) die Temperatur für lebende Zellen ist kritisch; (iv) der Transport darf nur eine gewisse Zeit dauern; und (v) es bedarf einer aufwendigen Qualitätssicherung, um Verwechslungen zu vermeiden. Das zusammen beeinträchtigt wegen der hohen Herstellungskosten und des hohen Preises für die DC-CIT die Marktchancen; in Zeiten angespannter Gesundheitsbudgets eine problematische Situation.

Aus den genannten Gründen würde es einen wesentlichen Fortschritt bedeuten, zu einem Off-the-Shelf-Konzept zu kommen, ohne aber auf die Vorteile der individualisiert maßgeschneiderten DC-CIT zu verzichten. Wie jedes andere Gewebe ist auch das Tumorgewebe von einem DC-Netzwerk durchzogen. Die DC im Tumorgewebe nehmen ständig abgestorbene Tumorzellen auf, lösen aber in der Abwesenheit von Gefahrensignalen Toleranz gegen die Tumorantigene aus. Diese DC nehmen im Rahmen ihrer Wächterfunktion ständig Tumormaterial auf. Um den DC für die konventionelle DC-CIT ein Gefahrensignal zu verabreichen, wird die Herstellung außerhalb des Körpers durchgeführt. Eine wesentliche Vereinfachung des Konzepts der DC-CIT und damit eine Verringerung der Kosten könnte dadurch erzielt werden, dass nicht der Tumor zum Gefahrensignal gebracht wird, sondern das Gefahrensignal zum Tumor. Wir streben also eine in situ-Aktivierung der DC im Tumor mit Wirkstoff/Antikörper- und Wirkstoff/Polymer-Konjugaten an.

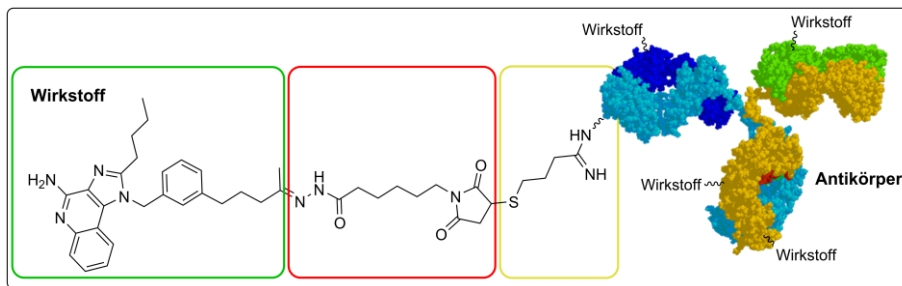
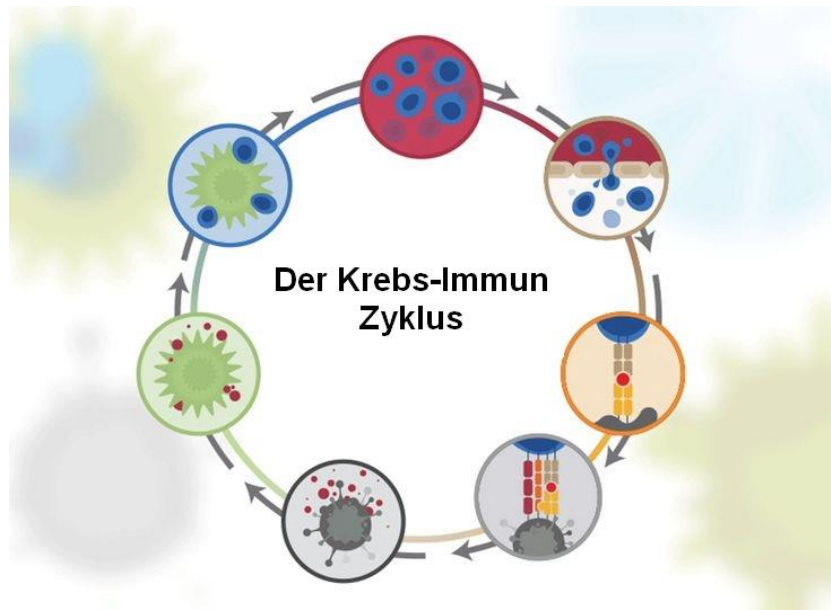
Kurzbiographie Wolfgang Schöfberger

Wolfgang Schöfberger studierte Technische Chemie an der Technischen Universität Graz und erhielt 1999 das Diplom. 2002 promovierte er am Institut für Chemische Technologie Organischer Stoffe (ICTOS – Univ.-Prof. Dr. Franz Stelzer) an der Technischen Universität Graz mit einer Arbeit über die Synthese und Charakterisierung von konjugierten Polymeren und der Entwicklung neuartiger metalloorganischer Katalysatorsysteme für die Metathese Polymerisation. Danach war er als Schrödinger Stipendiat und als Andrew W. Mellon Fellow an der New York University und am Metropolitan Museum of Art in New York City tätig. Seit 2006 arbeitet er an der Johannes Kepler Universität Linz. Er habilitierte sich 2012 im Fach Bioorganische Chemie und lehrt und forscht nun als Assoziierter Professor am Institut für Organische Chemie. Seine Forschungsschwerpunkte liegen in der Synthese von Wirkstoffsystemen für die Krebs(immun)-therapie und in der Entwicklung von neuartigen Katalysatoren zur Wasserspaltung und CO₂-Fixierung.

Kurzbiographie Ian Teasdale

Ian Teasdale studierte Chemie an der Universität Sheffield (GB) und Universität Heidelberg (DE) und erhielt 2004 den Master. 2008 promovierte er in Chemie an der Universität Manchester (GB) mit einer Arbeit über die Synthese von Hochleistungspolymeren. 2009 kam er an die Johannes Kepler Universität Linz an das Institut für Chemie der Polymere. Er habilitierte sich 2015 im Fach Polymerchemie und arbeitet seither als Assoziierter Professor am Institut für Chemie der Polymere. In seiner Forschung befasst er sich mit der Synthese von neuartigen Polymeren, vor allem mit bioabbaubaren Polymeren für medizinische Anwendungen.

Krebsimmuntherapie



„IN SITU DC-CIT“

PRÄ-KLINISCHE ENTWICKLUNG EINER OFF-THE-SHELF INDIVIDUALISIERTEN
KREBSIMMUNTHERAPIE



CCRI
St. Anna Children's Cancer Research Institute
Tumor Immunology
Alexander Dohnal
Angela Halfmann



Dr. Thomas Felzmann



Assoc. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Schöfberger
Assoc. Univ.-Prof. Prof. Dr. Ian Teasdale
Dr. Anne Linhardt
Dr. Stefan Aichhorn
DI Stefan Nadlinger

Polymerchemie

