

Dendritische Polymere für medizinische Anwendungen: auf dem Weg zum Einsatz in Diagnostik und Therapie

Salah-Eddine Stiriba, Holger Frey* und Rainer Haag*

Dendrimere zeichnen sich durch die Kombination von hoher Endgruppendichte und kompakter, präzise definierter Molekülstruktur aus. Diese Eigenschaften lassen sich für biomedizinische Anwendungen nutzen, z. B. zur Verstärkung oder Vervielfachung von Effekten auf molekularer Ebene oder zur Erzeugung hoher lokaler Konzentrationen von Wirkstoffen, Signalfunktionen oder Sondenmolekülen. Es wird ein kurzer Überblick des aktuellen Entwicklungsstandes präsentiert, der sowohl Anwendungen in der Diagnostik als auch Perspektiven für einen therapeutischen Einsatz behandelt. Im Bereich Diagnostik eignen sich Dendrimere auf der Basis von Gd^{III}-Komplexen als Kontrastmittel beim Magnetresonanz-Imaging. DNA-Dendrimere sind vielversprechende Reagentien für die DNA-Biosensorik und für die Hochdurchsatz-Genomanalytik. Für einen Einsatz zu therapeutischen Zwecken, etwa in den Bereichen kontrollierte Wirkstofffreisetzung und Gentransfektion, in der Boron-neutroneneinfangtherapie oder als antimikrobielle Wirkstoffe, werden Dendrimere ebenfalls in Betracht gezogen.

1. Einleitung

Dendrimere sind perfekt kaskadenverzweigte, hochdefinierte Makromoleküle, die sich durch eine Kombination von hoher Endgruppenfunktionalität und kompakter Molekülstruktur auszeichnen. Seit den Pionierarbeiten auf diesem Gebiet^[1] wurde eine große Zahl von Dendrimerstrukturen entwickelt und von Wissenschaftlern aus unterschiedlichen Forschungsgebieten intensiv und interdisziplinär erforscht. Infolge ihrer perfekt verzweigten, monodispersen Struktur haben sich Dendrimere u. a. als wertvolle Modellverbindun-

gen für die Untersuchung grundlegender elektrochemischer, photophysikalischer und supramolekularer Eigenschaften etabliert.^[2]

Durch die großen Fortschritte auf diesem Gebiet in den vergangenen 15 Jahren verstärkt sich nun die Suche nach praktischen Anwendungsmöglichkeiten für Dendrimere. Wegen der aufwändigen vielstufigen Synthese von Dendrimeren wird ihr Einsatz auf hochspezifische Anwendungen beschränkt bleiben müssen, wobei die Möglichkeit zum Aufbau präzise definierter Nanostrukturen eine notwendige Voraussetzung für ihre erfolgreiche Verwendung ist. Anwendungen im Bereich der chemischen Verfahrenstechnik (Additive), für Spezialbeschichtungen oder als Viskositätsänderer zur Verbesserung des Fließverhaltens anderer Materialien dürften eher mit den seit über 50 Jahren bekannten statistisch verzweigten „hyperverzweigten“ Materialien realisiert werden, die zwar strukturell weniger genau definiert sind, sich aber in einem einzigen Polymerisationsschritt herstellen lassen.^[3]

Dendrimere wurden aufgrund ihrer strukturellen Präzision vielfach auf ihre Anwendungsmöglichkeiten im biomedizinischen Bereich untersucht, beispielweise mit dem Ziel, molekulare Effekte zu verstärken oder um hohe lokale Konzentrationen von Wirkstoffen, molekularen Labels oder Sonden zu erzeugen. In diesem Kurzaufsatz fassen wir den aktuellen Kenntnisstand zur medizinischen Anwendung von Dendrimeren zusammen und beleuchten die derzeit vielversprechendsten Entwicklungen.

2. Medizinische Diagnostik

Das Magnetresonanz-Imaging(MRI)-Verfahren ist eine sehr effiziente bildgebende Methode in der modernen medizinischen Diagnostik^[4] zur Darstellung von Weichgewebe, z. B. Organen und Blutgefäßen. MRI basiert auf kleinen Unterschieden umgebungsempfindlicher ¹H-NMR-Signale (die im Wesentlichen von H₂O stammen) in lebenden Systemen, die sich durch Zugabe paramagnetischer Kontrastmittel verstärken lassen. Die Kontrastmittel, am weitesten verbreitet im klinischen Bereich sind Gd^{III}-Komplexe wie [Gd(dtpa)]²⁻, [Gd(dota)]⁻ (Dotarem), [Gd(HP-DO3a)] (Prohance),^[5] beeinflussen die T₁-Relaxationszeit der H₂O-Protonen und bestimmen damit entscheidend die Qualität der Abbildungen.^[6] Die wichtigsten Eigenschaften von MRI-Kontrastmitteln auf der Basis von Gd^{III}-Komplexen sind:

[*] Priv.-Doz. Dr. H. Frey, Dr. R. Haag, Dr. S.-E. Stiriba
Institut für Makromolekulare Chemie
und Freiburger Materialforschungszentrum
Universität Freiburg
Stefan-Meier-Straße 21/31, 79104 Freiburg (Deutschland)
Fax: (+49) 761-203-4709
E-mail: holfrey@fmf.uni-freiburg.de
haag@fmf.uni-freiburg.de

1) gute Biokompatibilität der Chelatliganden, 2) niedrigere Toxizität als die entsprechenden Metallsalze und 3) hohe Relaxivität.^[7] Weiterhin sind eine ausgezeichnete Löslichkeit, eine möglichst niedrige Dosis für die Diagnostik ($0.1 - 0.001 \text{ mg kg}^{-1}$) und eine gute Ausscheidbarkeit der komplexierten Metallionen aus dem biologischen System in Kombination mit hoher thermodynamischer und kinetischer Stabilität wichtige Voraussetzungen für die Anwendung als MRI-Kontrastmittel. Ein Hauptnachteil der derzeit eingesetzten, niedermolekularen MRI-Kontrastmittel ist ihre schnelle Diffusion in die extrazelluläre Matrix und damit ihre Eliminierung aus dem Blutkreislauf. Dies macht eine recht hohe Dosis notwendig und erfordert eine schnelle Abbildung unmittelbar nach der Injektion. Zur Verbesserung des Verfahrens wurde die Verknüpfung von niedermolekularen Gd^{III} -Chelatkomplexen an lineare Makromoleküle wie Polylysin oder Poly(ethylenglycol) (PEG) sowie an Polysaccharide untersucht. Die Relaxivitäten für diese Polymere waren allerdings bei allen Feldstärken niedrig und temperaturunabhängig, was mit der Flexibilität und Segmentbeweglichkeit in der Polymerkette oder im Linker erklärt wurde.^[6b]

In Pionierarbeiten untersuchten Wiener et al. Gd^{III} -Chelatkomplexe auf Dendrimerbasis, die aus Polyamidoamin(PAMAM)-Dendrimeren der Generationen 2 und 6 ([G2] und [G6]) aufgebaut waren. Sie enthielten 12 bzw. 192 reaktive Amin-Endgruppen, die über eine Thioharnstoff-Brücke mit dem dtpa-Chelatliganden verknüpft waren (Abbildung 1).^[8] Die intravenöse Injektion höhermolekularer Dendrimerkonjugate, z. B. [G6]-PAMAM-TU-Cd^{III}-dtpa, führte bei In-vivo-Experimenten in Kaninchen zu ausgezeichneten MRI-

Darstellungen von Blutgefäßen und einer lange Zirkulationsdauer im Blut ($> 100 \text{ min}$). Die Ergebnisse werden durch eine Reihe neuerer Untersuchungen bestätigt, bei denen noch größere PAMAM-Dendrimere ([G9] und [G10]) eingesetzt wurden.^[9a] Wenngleich eine Sättigung der Relaxivität mit jeder Dendrimergeneration beobachtet wurde, nahm die absolute molekulare Relaxivität zu. Ein linearer Anstieg in Abhängigkeit vom Molekulargewicht wurde auch in einer anderen Studie gefunden, die deutlich verlängerte Halbwertszeiten von Dendrimer-Polychelaten auf der Basis von [G3] bis [G5] im Blut ergab. Dies konnte für die hochauflösende Magnetresonanz-Angiographie bis zu 60 Minuten nach Injektion genutzt werden. Eine weitere Besonderheit dieser MRI-Dendrimere ist die Retention größerer Derivate in der Leber von bis zu 40% sieben Tage nach der Verabreichung. Durch Einbau von PEG-Einheiten in PAMAM- Gd^{III} -Chelatkomplexe konnte die Retention nach sieben Tagen jedoch auf 1–7% gesenkt werden.^[9b] Weitere Studien, die diese Trends bestätigen, weisen auf die Bedeutung der kleineren Wasseraustauschgeschwindigkeiten für Gd -Kontrastmittel auf Basis von PAMAM-Dendrimeren hin.^[10]

Das Potential, das in dieser Forschung steckt, spiegelt sich in den intensiven Bemühungen pharmazeutischer Firmen wider, solche Kontrastmittel einzuführen; Beispiele sind 24-Gd-dtpa-Cascade-Polymer und Gadomer-17 (Abbildung 1).^[11] Diese Verbindungen weisen einen Trimesinsäure-Kern auf, der mit [G2]-Polylysin-Dendronen substituiert ist. Die Dendrimere tragen 24 dtpa bzw. 24 do3a-Chelatliganden. Wie Abbildung 2 verdeutlicht, ist Gadomer-17 sehr gut für die

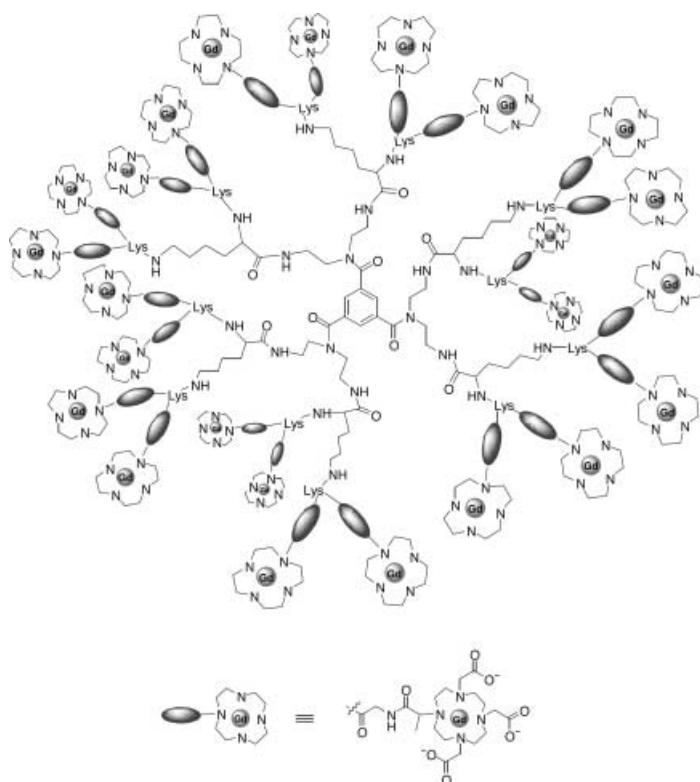


Abbildung 1. Aufbau des dendritischen Gd^{III} -Komplexes Gadomer-17 zur Anwendung als Kontrastmittel in der MRI.^[11]



Abbildung 2. Kontrastverstärkte MRI-Abbildung der peripheren Blutgefäße eines Hundes nach Injektion von Gadomer-17 (Dosis $50 \mu\text{mol}$ pro kg Körpergewicht; ca. 3 min nach Injektion).

Visualisierung von Blutgefäßen geeignet. Ein ähnliches Verhalten zeigt das bereits erwähnte, lineare Gd-dtpa-Polylysin, allerdings wird Gadomer-17, vermutlich aufgrund seiner globulären Struktur, wesentlich besser ausgeschieden.^[12a] Wie anhand einer Reihe von pharmakokinetischen Studien an Gadomer-17 und verwandten Verbindungen bestätigt werden konnte,^[12] kann mit Kontrastmitteln auf Dendrimer-

basis das Zeitfenster der dynamischen kontrastverstärkten MRI vergrößert werden.^[13] Alternative Konzepte im Bereich der MRI-Diagnostik nutzen dtpa-gebundene Glycodendrimergerüste, bei denen die Gd^{III}-Ionen im Innern der Dendrimere koordiniert sind.^[14]

Ein Gebiet, das sich derzeit ebenfalls rasch entwickelt, ist die Forschung an DNA-Dendrimeren,^[15] die man durch aufeinanderfolgende Hybridisierungen partiell zueinander komplementärer Hetero-Duplexe („DNA-Monomere“) erhält. Nach jedem Hybridisierungsschritt wird die Struktur durch eine Art „Quervernetzung“ fixiert. Auf diese Weise wurden DNA-Dendrimere mit bis zu zwei Millionen Oligonucleotid-Endgruppensträngen erhalten, die vielfältige Möglichkeiten für die Detektion von Oligonucleotiden bieten und mittlerweile als „3DNA-Technologie“ auch kommerzialisiert wurden.^[16] Zudem lassen sich die Oligonucleotid-Endgruppen variieren und mit einer hohen Konzentration fluoreszierender oder radioaktiver Marker versehen (Abbildung 3). Auf diese Weise erhält man sehr empfindliche Sonden für die Detektion von komplementären Polynucleotidsträngen. Bereits eingesetzt wurden sie etwa zum direkten Nachweis von Oligonucleotiden im Hühnerembryonalgewebe und als hochspezifische Sonden zur Detektion des Epstein-Barr-Virus bei Trans-

Auf ähnliche Weise ließen sich monoklonale Antikörper durch Verknüpfung mit PAMAM-Dendrimeren, die ¹¹¹In- oder ¹⁵³Gd-Komplexe enthielten, mit hoher spezifischer Aktivität radioaktiv markieren.^[20] Ein weiteres Konzept für die DNA-Detektion wurde kürzlich von Fréchet et al. vorgestellt und basiert auf dem Antenneneffekt eines dendronisierten Polymers mit einem DNA-Strang.^[21] Die Dendrimere wurden hierzu mit Farbstoffsonden an jeder Endgruppe ausgerüstet, die bei Hybridisierung die gesammelte Lichtenergie auf einen mit einem komplementären Fluoreszenzfarbstoff markierten DNA-Strang übertragen.

3. Therapeutische Anwendungen

Die zweifellos am aktivsten untersuchte therapeutische Anwendung auf Dendrimerbasis ist die Gentransfektion durch Dendrimere als nichtvirale Vektoren. Hierfür wurden kommerziell verfügbare Polyamin-Dendrimere wie PAMAM und Poly(propylenimin) (PPI) intensiv auf ihre Komplexierungseigenschaften mit DNA-Molekülen hin untersucht.^[22] Insbesondere ihre Fähigkeit, unter physiologischen Bedingungen (pH 7.4) kompakte Polykationen zu bilden, wurde in der Gentransfektion ausgenutzt.^[23] Ein Beispiel ist das kommerziell verfügbare In-vitro-Transfektionsmittel PolyFect, das sich von einer dendritischen PAMAM-Struktur ableitet, die durch partielle chemische Hydrolyse von PAMAM-Dendrimeren erhalten wird.^[23b,24] Unter physiologischen Bedingungen tragen die Zweige positiv geladene Ammonium-Endgruppen, die mit den negativ geladenen Phosphateinheiten der Nucleinsäuren wechselwirken können. Die PolyFect-Reagenzien zwingen die DNA in eine kompakte toroidale Struktur und optimieren auf diese Weise den Eintritt der DNA in die Zellen. Innerhalb der Zelle puffern die Dendrimere dann die Lysosomen nach Fusion mit den Endosomen (Abbildung 4). Dies führt zur pH-kontrollierten Inhibition der lysosomalen Nucleasen und somit zu hoher Stabilität der PolyFect-DNA-Komplexe. Das abschließende Eindringen in den Zellkern und die Ablösung der DNA von den kationisch geladenen Makromolekülen ist bislang nicht vollständig aufgeklärt.

Interessanterweise stellt man fest, dass die perfekte Dendrimerstruktur (Verzweigungsgrad DB = 100 %) ein weniger effizientes Transfektionsmittel darstellt als die hyperverzweigte Verbindung, die durch den partiellen Abbau (Hydrolyse) der Äste erhalten wird.^[23] So weist beispielweise kommerziell erhältliches Poly(ethylenimin) mit einer hyperverzweigten Struktur (DB ≈ 65 %) ausgezeichnete Transfektionseigenschaften auf.^[25] Bislang ist es jedoch noch nicht klar, ob diese dendritischen Polyamin-Transfektionsmittel auch in vivo eingesetzt werden können; weitere Toxizitätsstudien sind hierfür unabdingbar.^[26] Vielversprechende Ergebnisse wurden in der Krebstherapie mit einem Plasmidvektor auf der Basis des Epstein-Barr-Virus erhalten, der mit einem PAMAM-Dendrimer komplexiert wurde. Mit diesem Vektor konnte eine signifikante Verringerung der Mortalität im Tiermodell erzielt werden.^[27]

Ein weiteres intensiv bearbeitetes Gebiet der Dendrimerforschung ist die kontrollierte Wirkstofffreisetzung.^[28] Die topologische Verkapselung im Innern eines Dendrimers

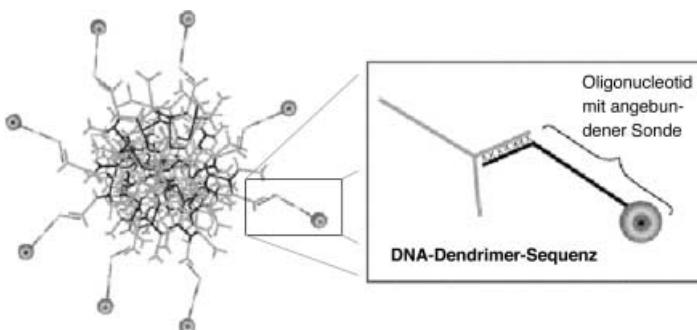


Abbildung 3. Polyfunktionelle DNA-Dendrimere mit angebundenen Fluoreszenzsonden werden für die DNA-Hybridisierung und in Biosensor-Anwendungen eingesetzt.^[16]

plantatempfängern durch Erkennung spezifischer RNA-Stränge.^[17] Zur Signalverstärkung in der DNA-Mikrochip-Technologie wurden fluoreszenzmarkierte Polynucleotid-Dendrimere ebenfalls eingesetzt. Außerdem sind es vielversprechende Kandidaten für eine Anwendung in der Hochdurchsatz-Genomanalytik.^[18]

Biosensoren für DNA-Hybridisierungen sind für die schnelle Diagnose genetischer und pathogenetischer Krankheiten interessant. Die Wirkungsweise solcher Sensoren basiert auf der Immobilisierung von Oligonucleotid-Einzelsträngen, die komplementäre Zielsequenzen durch Hybridisierung selektiv erkennen. Biosensoren, die die Verwendung von DNA-Dendrimeren mit der Quarzmikrowaagentechnik kombinieren, nutzen die stark erhöhte Hybridisierungskapazität und Detektionsempfindlichkeit solcher polyfunktionalisierter DNA-Moleküle. Es konnte gezeigt werden, dass solche Sensoren gegenüber herkömmlichen Systemen eine deutlich niedrigere Nachweisgrenze und wesentlich höhere Empfindlichkeit aufweisen.^[19]

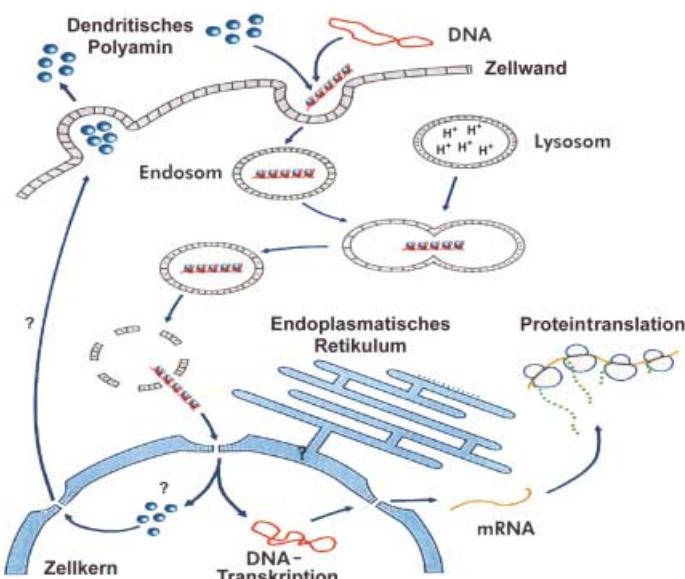


Abbildung 4. Vorgeschlagener Mechanismus der DNA-Transfektion mit kationischen Dendrimeren.^[24,25]

wurde als eine Strategie für den Transport von Wirkstoffen vorgeschlagen (Abbildung 5). Meijer et al. berichteten vor einigen Jahren über den Einschluss von polaren Gastmolekülen in eine dendritische Kern-Schale-Architektur mit einer dichten, apolaren Schale, der „dendritischen Box“.^[29] Eingeschlossene Gastmoleküle lassen sich dabei selektiv in Abhängigkeit von ihrem Molekulargewicht wieder freisetzen.^[30] Das Hauptproblem bei diesem und ähnlichen Freisetzungssystemen^[31] ist der stark hydrophobe Charakter der Schale. Kürzlich wurden deshalb wasserlösliche Systeme mit umgekehrter Kern-Schale-Polarität und dendritischem Gerüst entwickelt.^[32] So konnten etwa antitumoraktive Cytostatika wie Adriamycin und Methotrexat in einem solchen Dendrimer eingeschlossen werden (Abbildung 5).^[32a]

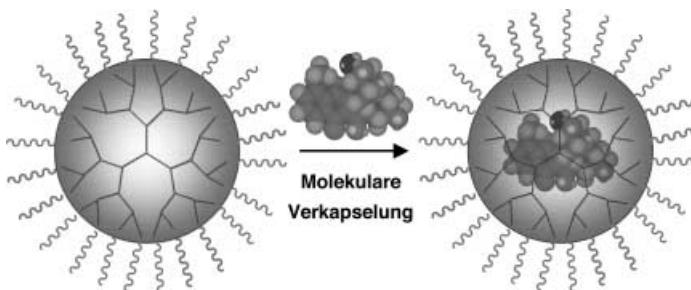


Abbildung 5. Einschluss des Cytostatikums Adriamycin in ein PAMAM-Dendrimer mit PEO-Endgruppen.

Wegen ihrer hohen Funktionalität werden dendritische Polymere, insbesondere dendritische Glycopolymere, als Gerüste für polyvalente Wirkstoffe in Betracht gezogen.^[33] Untersucht wurden unterschiedliche Dendrimerstrukturen mit einer Vielzahl von Saccharideinheiten in der Peripherie. Die „Zuckerbeschichtung“ von Dendrimeren dient als multivalente Erkennungsstruktur für zuckerbindende Proteine wie Lectine.^[34] Beispielsweise zeigen Poly(L-lysin)-Dendrimeren mit 2 bis 16 Sialinsäureeinheiten erhöhte Bindungsaffinitäten

täten im *Limax-flavus*-Lectin-Fällungs-Assay und im Hämagglutinations-Assay, der als Test für Influenza-A-Viren eingesetzt wird.^[35] Es wurde festgestellt, dass Systeme mit vier bis sechs Sialinsäureeinheiten – bei einer ca. 200-mal höheren Bindungsaffinität als der monovalente Ligand – die besten antiviralen Eigenschaften aufweisen. Bei höherfunktionalisierten Dendrimeren führt vermutlich die eingeschränkte Zugänglichkeit der Endgruppen zu einer Verringerung der Bindungsaffinität. Kürzlich wurde berichtet, dass ein pentafunctionalisierter, sternartig verzweigter Kohlenhydratligand genau in die Bindungstasche der fünf Untereinheiten des Shiga-Toxins passt.^[36] Die Bindungsaffinität dieses pentavalenten Liganden liegt um den Faktor 10⁷ höher als die der monovalenten Spezies.

Mit der in der Krebstherapie eingesetzten Borneutronen-einfangtherapie (BNCT) steht eine weitere Therapieanwendung zur Verfügung, bei der hochfunktionalisierte Dendrimeren eine Rolle spielen. Die Methode beruht darauf, dass ¹⁰B-Kerne mit hoher Wahrscheinlichkeit thermische Neutronen einfangen können und die gebildeten ¹¹B-Kerne anschließend unter Freisetzung hochenergetischer α -Teilchen und ⁷Li³⁺-Ionen zerfallen. Wenn es gelingt, ¹⁰B-Isotope in ausreichenden Mengen ($> 10^9$ Atome) in ein Tumorgewebe zu transportieren, dann können auf diese Weise erzeugte α -Teilchen und ⁷Li³⁺-Ionen die Mitosefähigkeit der Tumorzellen gezielt und räumlich begrenzt schädigen.^[37] Eine zentrale Herausforderung bei der BNCT ist die genau lokalisierte Anreicherung der borhaltigen Verbindungen in den Tumorzellen. Fortschritte wurden dabei durch die Verwendung von käfigartigen Sulfanylboranen wie Na₂B₁₂H₁₁SH erzielt. Um für einen Einsatz in der BNCT in Frage zu kommen, sollte ein Reagens einen Tumor/Blut-Verteilungskoeffizienten von größer 1 aufweisen (während der Bestrahlung eher noch größer) und darf höchstens schwach toxisch sein.^[37]

Der Einbau von Bor in Polymergerüste ist ein vielversprechendes Konzept zur Erhöhung der Aktivität von Borverbindungen und zur Erzielung einer möglichst großen Konzentration an ¹⁰B-Isotopen im Tumorgewebe. Zur Herstellung solcher borhaltiger Immunkonjugate wurden PAMAM-Dendrimeren eingesetzt, mit denen sich eine hohe Borkonzentration erzielen lässt. Hierzu wurden [G2]- und [G4]-PAMAM-Dendrimeren mit dem Isocyanatboran Na(CH₃)₃NB₁₀H₈NCO gekuppelt. Durch Verknüpfung mit einem monoklonalen Antikörper erhielt man anschließend ein Immunkonjugat zur zielgerichteten Tumoransteuerung (Abbildung 6). Dieses Immunkonjugat wies eine gute Immunreaktivität auf, reicherte sich allerdings stark in Leber und Milz an.^[38]

Tests an Polylysin-Dendronen mit 80 terminalen Boratomen, die an Antikörperfragmente geknüpft waren, lieferten ebenfalls Perspektiven für einen Einsatz in der BNCT.^[39] Um eine effektivere Tumoransteuerung mit Antikörpern zu erzielen, wurde der epidermale Wachstumsfaktor (EGF), ein kurzes Polypeptid, an borsubstituierte [G4]-PAMAM-Dendrimeren geknüpft. In-vitro-Untersuchungen mit solchen Biokonjugaten deuteten auf eine Spezifität für den EGF-Rezeptor bei Gehirntumoren hin.^[40]

Einen weiteren Aspekt der medizinischen Anwendung der Dendrimerchemie bilden Dendrimeren mit bakteriziden Eigenschaften. Die wegen der hohe Funktionalität verstärkte

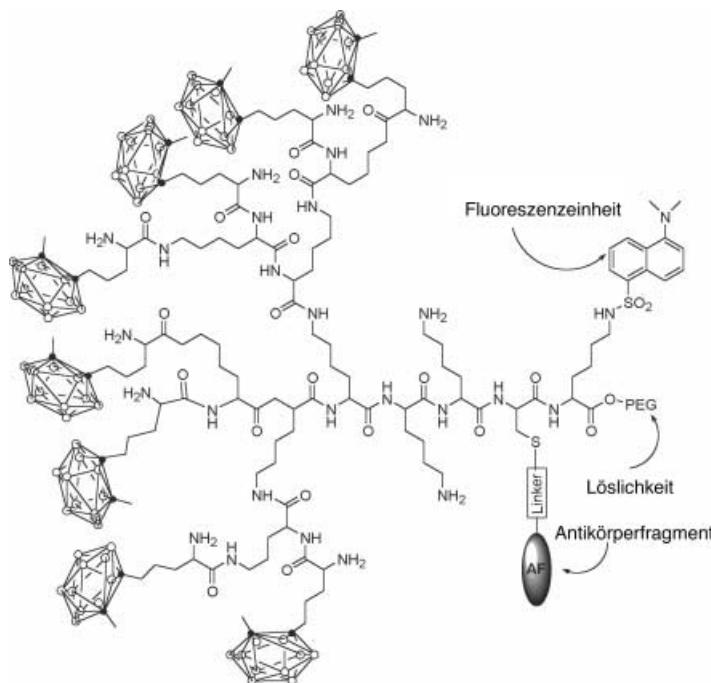


Abbildung 6. Mit einem spezifischen Antikörperfragment verbundenes multifunktionelles Dendrimerkonjugat zur Verwendung in der BNCT.

Wechselwirkung der dendritischen Polykationen mit Zellwänden lässt sich nutzen, um eine antibakterielle Wirkung zu erzielen. Niedermolekulare quaternäre Ammoniumverbindungen (QACs) werden bereits in großem Umfang in Desinfektionsmitteln eingesetzt. Auch von Polyamin-Dendrimeren wurden polykationische Strukturen durch Quaternisierung hergestellt, z.B. stark antibakterielle Poly(propylenimmin)-Dendrimere mit Dimethyldodecylammoniumgruppen.^[41] Biolumineszenz-Studien ergaben, dass diese dendritischen Biozide mit 16 QAC-Gruppen an der Oberfläche um etwa zwei Größenordnungen wirksamer gegen Gram-negative Bakterien wie *Escherichia coli* sind als ihre monofunktionellen Analoga. Hohe Wirksamkeit wurde auch gegen Gram-positive Bakterien wie *Staphylococcus aureus* festgestellt.^[42] Die polykationische Struktur erleichtert die anfängliche Adsorption der Dendrimere an der Zellwand und erhöht die Permeabilität der Zellen für andere Moleküle. Es wurde weiterhin gezeigt, dass die antibakterielle Wirkung von der Dendrimergeneration, der Länge der hydrophoben Gruppe und dem Gegenion abhängt.^[42]

Auch Dendrimer-Silber-Komplexe und -Nanokomposite, die mithilfe von Dendrimer-Templaten hergestellt wurden, zeigen eine höhere In-vitro-Aktivität als Silbernitrat gegen verschiedene Bakterien.^[43] Anders als gelöstes Silbernitrat können die Silber-Dendrimer-Nanokomposite nicht durch Membranen diffundieren. Damit ist ein Einsatz bei der antibakteriellen Behandlung oberflächlicher Wunden vorstellbar.

4. Schlussfolgerungen

In diesem Kurzaufsatz wurde verdeutlicht, wie die einzigartigen Charakteristika der Dendrimerarchitektur in den

letzten Jahren für praktische Anwendungen herangezogen wurden. Eine wachsende Zahl von Veröffentlichungen in medizinischen Fachzeitschriften unterstreicht das Interesse der medizinischen Forschung an Dendrimeren, sowohl für effiziente neue diagnostische Werkzeuge als auch für therapeutische Anwendungen. Ein wichtiger Durchbruch wurde in der Kernresonanzdiagnostik und bei der dendritischen DNA für die Biosensor-Technologie erzielt. Bei den therapeutischen Anwendungen besteht dagegen noch Aufholbedarf, allerdings sollte man bedenken, dass es sich bei der klinischen Forschung um Langzeitprojekte handelt und eine intensive und zeitaufwändige Überprüfung der Verbindungen hinsichtlich Toxizität, Immunreaktionen und Verteilung im Körper erforderlich ist.^[44]

Da die meisten Anwendungen von Dendrimeren keineswegs auf ihrer einzigartigen Strukturperfektion basieren, sondern auf der hohen Endgruppenfunktionalität, muss kritisch überdacht werden, wie weit die strukturellen Anforderungen an Dendrimere vereinfacht werden können. Statistisch verzweigte dendritische Strukturen, die in nur einem Polymerisationsschritt zugänglich sind, bilden eine vielversprechende Alternative zu synthetisch aufwändigen „perfekten“ Strukturen.^[3] Während die strukturelle Perfektion für die Kernresonanzdiagnostik eine wichtige Voraussetzung ist, genügt in vielen anderen Anwendungen eine hyperverzweigte Polymerstruktur. Seit kurzem gibt es bioabbaubare/biokompatible hyperverzweigte Polymere wie Polyaminoester^[45] und Polyglycerin,^[46] die zusätzliche Möglichkeiten in diesem schnell wachsenden Gebiet erschließen. Da Dendrimere nun auch viele medizinische Arbeitskreise „infiziert“ haben, sind weitere, interdisziplinäre Anstrengungen und neue Strategien für die medizinische Diagnostik und Therapie garantiert.

Seit Einreichung dieses Kurzaufsatzen sind noch weitere Arbeiten zum Thema erschienen.^[47]

Unser Dank gilt Dr. H. Schmitt-Willich (Schering AG), Dr. M. Weber (Qiagen GmbH) und E. Reichert (Genisphere) für hilfreiche Diskussionen sowie für einige der Abbildungen. Weiterhin danken wir Prof. A. H. Soloway und Prof. R. F. Barth für hilfreiche Diskussionen und wertvolles Informationsmaterial. H.F. und R.H. danken dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung. S.-E.S. dankt der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für ein Stipendium.

Eingegangen am 25. Juni 2001 [M 1522]

- [1] a) E. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle, *Synthesis* **1978**, 78, 155–158; b) D. A. Tomalia, H. Baker, J. R. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Polym. J.* **1985**, 17, 117–132.
- [2] a) F. Zeng, S. C. Zimmerman, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1681–1712; b) M. Fischer, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 934–955; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 884–905; c) „Dendrimers“: *Top. Curr. Chem.* **1998**, 197; „Dendrimers II“: *Top. Curr. Chem.* **2000**, 210; „Dendrimers III“: *Top. Curr. Chem.* **2001**, 212; „Dendrimers IV“: *Top. Curr. Chem.* **2001**, 217.
- [3] A. Sunder, J. Heinemann, H. Frey, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 2499–2510.
- [4] J. A. Peters, J. Huskens, D. J. Raber, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1996**, 28, 283–350.
- [5] dtpa: Diethylentriaminpentaessigsäure; dota: 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure; do3a: 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure.

- [6] a) P. Caravan, J. J. Ellison, T. J. McMurry, R. B. Lauffer, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2293–2352; b) W. Krause, N. Hackmann-Schlüchter, F. K. Maier, R. Müller, *Top. Curr. Chem.* **2000**, *210*, 262–308.
- [7] Die Relaxivität ist ein Maß für die Relaxationsgeschwindigkeit von H₂O-Protonen pro mmol Gd³⁺-Ionen als Funktion der Magnetfeldstärke.
- [8] a) E. C. Wiener, M. W. Brechbiel, H. Brothers, R. L. Magin, O. A. Gansow, D. A. Tomalia, P. C. Lauterbur, *Magn. Reson. Med.* **1994**, *31*, 1–8; b) E. C. Wiener, F. P. Auteri, J. W. Chen, M. W. Brechbiel, O. A. Gansow, D. S. Schneider, R. L. Belford, R. B. Clarkson, P. C. Lauterbur, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7774–7782.
- [9] a) L. H. Bryant, Jr., M. W. Brechbiel, C. Wu, J. W. M. Bulte, V. Herynek, J. A. Frank, *J. Magn. Reson. Imaging* **1999**, *9*, 348–352; b) L. D. Margerum, B. K. Campion, M. Koo, N. Shargill, J. J. Lai, A. Marumoto, P. C. Sontum, *J. Alloys Compd.* **1997**, *249*, 185–190.
- [10] E. Tóth, D. Pubanz, S. Vauthay, L. Helm, A. E. Merbach, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1607–1615.
- [11] Beide MRI-Kontrastmittel, 24-Gd-dtpa-Cascade-Polymer und Gadomer 17, werden durch die Schering AG, Berlin, hergestellt.
- [12] a) M. Y. Su, A. Mühler, X. Lao, O. Nalcioğlu, *Magn. Reson. Med.* **1998**, *39*, 259–269; b) Q. Dong, D. R. Hurst, H. J. Weinmann, T. L. Chenevert, F. J. Londy, M. R. Prince, *Invest. Radiol.* **1998**, *33*, 690–708; c) D. Li, J. Zheng, H.-J. Weinmann, *Radiology* **2001**, *218*, 670–678; d) H. Kobayashi, N. Sato, A. Hiraga, T. Saga, Y. Nakamoto, H. Ueda, J. Konishi, K. Togashi, M. W. Brechbiel, *Magn. Reson. Med.* **2001**, *45*, 454–460.
- [13] a) G. Adam, J. Neuerburg, E. Spüntrup, A. Mühler, K. Scherer, R. W. Günther, *Magn. Reson. Med.* **1994**, *32*, 622–628; b) H. C. Robert, M. Saeed, T. P. L. Roberts, A. Mühler, R. C. Brasch, *J. Magn. Reson. Imaging* **1999**, *9*, 204–208.
- [14] M. Takahashi, Y. Hara, K. Aoshima, H. Kurihara, T. Oshikawa, M. Yamashita, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8485–8488.
- [15] a) R. H. E. Hudson, M. Damha, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2119–2124; b) T. W. Nilsen, J. Grayzel, W. Prensky, *J. Theor. Biol.* **1997**, *187*, 273–284.
- [16] Firma Genisphere; DNA-Dendrimere und Detektionsgeräte.
- [17] a) J. Gerhart, M. Baytion, S. DeLuca, R. Getts, C. Lopez, R. Nieuwenhuis, T. Nilsen, S. Olex, H. Weintraub, M. George-Weinstein, *J. Cell Biol.* **2000**, *149*, 825–833; b) R. J. Orentas, S. J. Rospkoff, J. T. Casper, R. C. Getts, T. W. Nilsen, *J. Virol. Methods* **1999**, *77*, 153–163.
- [18] R. L. Stears, R. C. Getts, R. S. Gullans, *Physiol. Genomics* **2000**, *3*, 93–99.
- [19] J. Wang, M. Jiang, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8281–8282.
- [20] H. Kobayashi, N. Sato, T. Saga, Y. Nakamoto, T. Ishimori, S. Toyama, K. Togashi, J. Konishi, M. W. Brechbiel, *Eur. J. Nucl. Med.* **2000**, *27*, 1334–1339.
- [21] a) M. B. Francis, S. L. Goh, P. Dande, O. L. Padilla de Jesús, J. M. J. Fréchet, *Polym. Mater. Sci. Eng.* **2001**, *84*, 12–13; b) Dendrimere mit Metall-Kern: S. Hecht, J. M. J. Fréchet, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 76–94; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 74–91.
- [22] a) J. S. Choi, D. K. Joo, C. H. Kim, K. Kim, J. S. Park, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 474–480; b) Z. Y. Zhang, B. D. Smith, *Bioconjugate Chem.* **2000**, *11*, 805–814; c) V. A. Kabanov, V. G. Sergeyev, O. A. Pyshkina, A. A. Zinchenko, A. B. Zezin, J. G. H. Joosten, J. Brackmann, K. Yoshikawa, *Macromolecules* **2000**, *33*, 9587–9593; d) J. S. Choi, E. J. Lee, Y. H. Choi, Y. J. Jeong, J. S. Park, *Bioconjugate Chem.* **1999**, *10*, 62–65; e) A. U. Bielinska, C. Chen, J. Johnson, J. R. Baker, Jr., *Bioconjugate Chem.* **1999**, *10*, 843–850.
- [23] J. Haensler, F. C. Szoka, *Bioconjugate Chem.* **1993**, *4*, 372–379.
- [24] PolyFect ist ein Produkt der Fa. Qiagen GmbH, Hilden.
- [25] J. P. Behr, *Chimia* **1997**, *51*, 34–36.
- [26] a) D. M. Lynn, R. Langer *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10761–10768; b) S. Ohashi, T. Kubo, T. Ikeda, Y. Arai, K. Takahashi, Y. Hirasawa, M. Takigawa, E. Satoh, J. Imanishi, O. Mazda, *J. Orthop. Sci.* **2001**, *6*, 75–81.
- [27] H. Maruyama-Tabata, Y. Harada, T. Matsumura, E. Satoh, F. Cui, M. Iwai, M. Kita, S. Hibi, J. Imanishi, T. Sawada, O. Mazda, *Gene Ther.* **2000**, *7*, 53–60.
- [28] a) L. G. Shultz, S. C. Zimmerman, *Pharm. News* **1999**, *6*, 25–29; b) M. Liu, J. M. J. Fréchet, *Pharm. Sci. Technol. Today* **1999**, *2*, 393–401; c) R. Esfand, D. A. Tomalia, *Drug Discovery Today* **2001**, *6*, 427–436.
- [29] J. F. G. A. Jansen, E. M. M. de Brabander-van den Berg, E. W. Meijer, *Science* **1994**, *266*, 1226–1229.
- [30] J. F. G. A. Jansen, E. W. Meijer, E. M. M. de Brabander-van den Berg, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4417–4418.
- [31] M. W. L. Baars, E. W. Meijer, *Top. Curr. Chem.* **2000**, *210*, 131–182, zit. Lit.
- [32] a) C. Kojima, K. Kono, K. Maruyama, T. Takagishi, *Bioconjugate Chem.* **2000**, *11*, 910–917; b) M. Liu, K. Kono, J. M. J. Fréchet, *J. Controlled Release* **2000**, *65*, 121–131; c) R. Haag, J.-F. Stumbé, A. Sunder, H. Frey, A. Hebel, *Macromolecules* **2000**, *33*, 8158–8166; d) M. W. P. L. Baars, R. Kleppinger, M. H. J. Koch, S.-L. Yeu, E. W. Meijer, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1341–1344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1285–1288; e) L. J. T. Twyman, A. E. Beezer, R. Esfand, M. J. Hardy, J. C. Mitchell, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1743–1746.
- [33] M. Mammen, S.-K. Choi, G. M. Whitesides, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2908–2953; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2754–2794.
- [34] a) R. Roy, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1996**, *6*, 692–702, zit. Lit.; b) „Glycodendrimers“: N. Röckendorf, T. K. Lindhorst, *Top. Curr. Chem.* **2001**, *217*, 98–135.
- [35] a) D. Zanini, R. Roy, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2088–2095; b) R. Roy, D. Zanini, S. J. Meunier, A. Romanowska, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1869–1872.
- [36] P. I. Kitov, J. M. Sadowska, G. Mulvey, G. D. Armstrong, H. Ling, N. S. Pannu, R. J. Read, D. Bundle, *Nature* **2000**, *403*, 669–672.
- [37] Übersichten: a) A. H. Soloway, W. Tjarks, B. A. Barnum, F.-G. Rong, R. F. Barth, I. M. Codogni, J. G. Wilson, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1515–1562; b) M. F. Hawthorne, A. Maderna, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3421–3434.
- [38] B. Qualmann, M. M. Kessels, H.-J. Musiol, W. D. Sierralta, P. W. Jungblut, L. Moroder, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 970–973; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 909–911.
- [39] R. F. Barth, D. M. Adams, A. H. Soloway, F. Alam, M. V. Darby, *Bioconjugate Chem.* **1994**, *5*, 58–66.
- [40] J. Capala, R. F. Barth, M. Bendayana, M. Lauzon, D. M. Adams, A. H. Soloway, R. A. Fenstermaker, J. Carlsson, *Bioconjugate Chem.* **1996**, *7*, 7–15.
- [41] C. Z. Chen, S. L. Cooper, *Adv. Mater.* **2000**, *12*, 843–846.
- [42] C. Z. Chen, N. C. Beck-Tan, P. Dhurjati, T. K. van Dyk, R. A. LaRossa, S. L. Cooper, *Biomacromolecules* **2000**, *1*, 473–480.
- [43] L. Balogh, D. A. Tomalia, G. L. Hagnauer, A. McManus, *Poster Abstr. NIH Nanoscience and Nanotechnology Symposium*, **2000**, S. 47 (http://www.becon.nih.gov/Poster_Abstracts_Exhibits.pdf).
- [44] N. Malik, R. Wiwattanapatapee, R. Klöpsch, K. Lorenz, H. Frey, E. C. Weener, E. W. Meijer, W. Paulus, R. Duncan, *J. Controlled Release* **2000**, *65*, 133–148.
- [45] Y. Lim, S.-M. Kim, Y. Lee, W. Lee, T. Yang, M. Lee, H. Suh, J. Park, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2460–2461.
- [46] a) A. Sunder, R. Hanselmann, H. Frey, R. Mülhaupt, *Macromolecules* **1999**, *32*, 4240–4246; b) A. Sunder, R. Mülhaupt, R. Haag, H. Frey, *Macromolecules* **2000**, *33*, 253–254; c) A. Sunder, R. Mülhaupt, R. Haag, H. Frey, *Adv. Mater.* **2000**, *12*, 235–239; H. Frey, R. Haag, *Rev. Mol. Biotech.* **2002**, 257–270.
- [47] a) H. Kobayashi, S. Kawamoto, T. Saga, N. Sato, T. Ishimori, J. Konishi, K. Ono, K. Togashi, M. W. Brechbiel, *Bioconjugate Chem.* **2001**, *12*, 587–593; b) H. Arima, F. Kihara, F. Hirayama, K. Uekama, *Bioconjugate Chem.* **2001**, *12*, 476–484; c) S. H. Battah, C.-E. Chee, H. Nakanishi, S. Gerscher, A. J. MacRobert, C. Edwards, *Bioconjugate Chem.* **2001**, *12*, 980–988; d) M. Verhoeve, B. B. J. van den Sanden, P. F. J. W. Rijken, H. P. W. Peters, A. J. Van der Kogel, G. Pée, G. Vanhoutte, A. Heerschap, A. Van der Linden, *Magn. Reson. Med.* **2002**, *47*, 305–313.