

Nanopartikel transportieren Wirkstoffe direkt zum Wirkort

Die trojanischen Zwerge



Forscher von Bayer HealthCare verpacken Wirkstoffe in Nanopartikel. Im Idealfall gelangen diese Winzlinge, vom Abwehrsystem des menschlichen Körpers unerkannt, direkt zum kranken Gewebe und geben ihren Wirkstoff gezielt am richtigen Ort frei. So sollen sie beispielsweise intensiv gegen Tumorzellen wirken – ohne gesundes Gewebe zu schädigen.

Manche Innovation ist selbst nach mehreren tausend Jahren noch aktuell: Einst sollen die Griechen die Stadt Troja mit einer List erobert haben. Die Hellas-Krieger versteckten sich im Bauch eines riesigen Holzpferdes, das die Trojaner für ein Geschenk hielten und in die Stadt brachten. In der Nacht stiegen die Soldaten aus, töteten die Wachen und öffneten die Tore, so dass das Heer nachrücken und Troja in einem Überraschungsangriff einnehmen konnte. Das Erfolgsrezept aus der griechischen Mythologie erlebt zurzeit eine Renaissance auf medizinischem Gebiet: Winzige Wirkstoffmoleküle werden in einem Knäuel aus langen Molekülketten versteckt und so inkognito durch den Körper bis zum Bestimmungsort geschleust, um dort Krankheiten durch einen listigen Angriff zu bekämpfen.

Auch Dr. Sascha General und Dr. Katrin Fischer von der Division Bayer Schering Pharma setzen auf die trojanische Idee und entwickeln verhüllte Wirkstoffe im Nanoformat, die vor allem einen Vorteil haben: Sie bleiben im Körper unerkannt und können ihre Fracht effektiver an den Wirkort bringen. Ein spezielles Ziel solcher Nanoteilchen sind beispielsweise Tumorzellen. Weil sich dort die kleinen Partikel aufgrund ihrer Größe und Oberflächenbeschaffenheit überwiegend sammeln, fügen sie gesun-

dem Gewebe weniger Schaden zu und sind deshalb besser verträglich als herkömmliche Medikamente, hoffen die Forscher.

Die potenten Partikel sind mit Durchmessern von rund 200 Nanometern tausendmal kleiner, als ein menschliches Haar dünn ist, und nicht einmal unter einem leistungsstarken Lichtmikroskop zu erkennen. Aus Sicht der Forscher haben sie Idealmaße: „Die Partikel können die siebartigen Wandstrukturen in den Blutgefäßen der Tumore passieren, sind aber zu groß, um in gesundes Gewebe eindringen zu können“, berichtet Fischer. Ein Grund: Tumorgewebe wächst häufig schneller als gesundes Gewebe und bildet dabei sehr durchlässige Strukturen mit Löchern, die bis zu 800 Nanometer groß sein können. Und haben sich die winzigen Wirkstoffpartikel erst einmal im Tumorgewebe verfangen, lassen sie sich nicht mehr so leicht entfernen. „Ein funktionsfähiges Lymphsystem, das

Nanomedizin: Mittels Partikel im Nanoformat (im großen Bild, links) wollen Forscher von Bayer Schering Pharma beispielsweise Wirkstoffe (rot) direkt an einen Virus (re.), Rezeptor oder eine Tumorzelle heften und so die Nebenwirkungen der Arzneistoffe im menschlichen Körper reduzieren. Dr. Sascha General (rechtes Foto) und sein Team setzen dabei auf die gleiche Taktik wie einst die alten Griechen beim Kampf um Troja.





Fein verteilt: Dr. Katrin Fischer bei der optischen Prüfung der Nanopartikel, die in der Dispersion schweben, wie Tröpfchen ätherischer Öle in eiskaltem Anischnaps.

Größe zählt: Mittels einer Lasermessvorrichtung, die jeden einzelnen Partikel in der Dispersion registriert und auch seine Größe bestimmt, erhalten die Bayer-Forscher weiteren Aufschluss darüber, welches spezielle Design der Nanopartikelhülle das Verklumpen der winzigen Wirkstofftransporter am besten verhindert.

gesundes Gewebe permanent von körpereigenen Abbauprodukten sowie von körperfremden Substanzen befreit, gibt es im Tumorgewebe nur eingeschränkt", erklärt die Pharmazeutin. Deshalb bleiben auch die umhüllten Wirkstoffpartikel dort hängen.

Um die Nanopartikel für therapeutische Zwecke nutzbar zu machen, arbeiten die Forscher bei Bayer Schering Pharma zurzeit intensiv am chemischen Design der Wirkstoffhüllen. Diese bestehen aus zahlreichen Molekülketten, sogenannten Polymeren, welche entweder die Wirkstoffmoleküle umschließen wie ein Wattebausch oder ein Netzwerk bilden, in dem die Wirkstoffpartikel eingelagert sind wie Rosinen in einem Kuchen. Ganz gleich welcher Art, die Hüllen sind echte Maßanfertigungen: „Welche Polymere wir wählen und wie wir sie modifizieren, hängt sowohl von den Eigenheiten des Wirkstoffs ab als auch von der Art des Tumors“, erklärt General. In jedem Fall gelte es zunächst, Abwehrreaktionen des Körpers gegen das Medikament zu verhindern. Dem

Immunsystem muss deshalb vorgegaukelt werden, es handele sich bei den Nanopartikeln um körpereigene Substanzen. Entsprechend gestalten die Forscher das chemische Äußere der Partikelverpackung. „Wie ein Schluck Wasser“ sollten die Teilchen idealerweise aussehen, sagt General. Schließlich ist Wasser der Hauptbestandteil aller Körperflüssigkeiten und daher aus Sicht des Immunsystems völlig unverdächtig.

Nanopartikel haften an Rezeptoren der Tumorzellen

Die Forscher spicken die Wirkstoffhüllen auch geschickt mit Molekülen, die sich perfekt an nanometerkleine Oberflächenstrukturen der Tumorzellen, die sogenannten Rezeptoren, fügen und die Teilchen dadurch fest an die Zellmembran heften. Wie ein unverwechselbarer Schlüssel steckt so ein Partikel dann im Schloss der Zelle und hat dadurch gute Chancen, auch hineingelassen zu werden. Und das funktioniert so: An der Stelle, an der die Nanopartikel haften, zieht

sich die Zellmembran nach innen und umgibt eine Vielzahl von Partikeln jetzt wie ein kleines Täschchen. Dieses schließt die Membran dann nach außen ab und lässt die Partikel anschließend ins Innere der Zelle. Dort entscheiden unter anderem die Partikeloberfläche und auf ihr befindliche Ladungen über den weiteren Weg der Nanopartikel. „Wir wissen, dass die Membranen einer Zelle – und das betrifft auch die Membran des Zellkerns – unterschiedliche Eigenschaften wie zum Beispiel negative Teilladungen aufweisen“, erklärt General. Diese entstehen zum Beispiel durch Proteine und Polysaccharide, die in den Membranen eingebettet sind. Die Forscher wollen dieses Wissen nun gezielt nutzen, um die Nanopartikel genau dorthin wandern zu lassen, wo das Krebsmedikament letztlich wirken soll. Wie diese Art der Steuerung allerdings im Detail funktioniert, ist noch nicht geklärt. Die Wissenschaftler müssen deshalb für jeden Wirkstoff verschiedene Hüllenversionen auf ihre Tauglichkeit testen.

Die Forscher feilen aber auch an der Stabilität der Hüllenpolymere. Sie ist

Nachgefragt



„Neue Möglichkeiten für Diagnostik und Therapie“

Welche Chancen bietet die Nanomedizin? „research“ sprach mit Dr. Oliver Bujok, Experte für Nanomedizin an der VDI Technologiezentrum GmbH des Vereins Deutscher Ingenieure (VDI) in Düsseldorf.



Welches Potenzial steckt in der Nanomedizin?

Die Nanomedizin eröffnet ganz neue Möglichkeiten im diagnostischen und therapeutischen Bereich, vor allem wenn es um den Wirkstofftransport und das sogenannte Targeting geht, also darum, Wirkstoffe gezielt am Wirkort freizusetzen. Auf diese Weise können beispielsweise Kontrastmittel in einem Tumor oder Entzündungsherd angereichert werden. Nanotechnologien haben zudem ein großes Potenzial für die In-vivo-Diagnostik sowie nicht zuletzt für die Implantat- und Regenerativmedizin. So lassen sich mit ihrer Hilfe Oberflächen von Implantaten gezielt so strukturieren oder beschichten, dass sie vom Körper besser angenommen werden. Schon heute fokussieren sich weltweit nicht nur große Pharmaunternehmen, sondern inzwischen mehr als 150 kleine und mittlere Firmen auf nanomedizinische Themen. Die Universitäten sind natürlich ebenfalls am Ball, und die Summen öffentlicher Fördergelder steigen.

Welche nanomedizinischen Produkte sind bereits auf dem Markt?

Weltweit sind derzeit knapp 40 Produkte mit einem Jahresumsatz von rund sieben Milliarden Dollar auf dem Markt. Den Großteil

machen nanopartikuläre oder kolloidale Drug Delivery Systeme aus, welche die Verträglichkeit von Arzneistoffen maßgeblich erhöhen.

Wird es Medikamente geben, die sich aktiv durch die Blutbahn bewegen?

Es gibt erste interessante Ansätze in diese Richtung: Zum Beispiel werden medizinische Wirkstoffe an magnetische Partikel geheftet und können so durch einen externen Magneten an ihren Wirkort gelenkt werden. Dagegen sind Partikel, die mit einer eigenen Energieversorgung im Blut unterwegs sind, wie U-Boote im Miniaturformat, zurzeit noch pure Vision. Es fehlt hier nicht nur an einer geeigneten Technologie, solche Partikel haben zudem aus heutiger Sicht weder medizinische noch wirtschaftliche Vorteile.

Sind Nanomedikamente sicher?

Nanomedizinische Produkte werden wie alle Arzneimittel umfassend geprüft und erst dann für den Markt zugelassen, wenn eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung für die Patienten positiv ausgefallen ist.

dafür verantwortlich, wie schnell sich die Wirkstoffhüllen im Körper auflösen. „In der Regel versuchen wir eine langsame Auflösung zu erreichen, damit der Wirkstoff erst in der Zelle und nicht schon auf dem Weg dorthin freigegeben wird. So erhält man eine im Vergleich zu gesunden Geweben hohe Wirkstoffkonzentration in der Tumorzelle“, beschreibt General die Strategie.


So vielfältig die Anforderungen an das Hüllendesign sind, so unterschiedlich sind auch die Herstellungsverfahren. „Meist bauen wir die Partikel aus Wirkstoff- und Polymermolekülen auf“, berichtet General. Dazu vermengt er in Flüssigkeit gelöste Wirkstoffe und Polymere milliliterweise miteinander. Sobald die Partikel auf einen entsprechenden Nanometermaßstab angewachsen sind, wird die Flüssigkeit milchig-trüb, denn die kleinen Partikel schweben darin fein

verteilt wie Tröpfchen ätherischer Öle in eisgekühltem Anisschnaps. Um die Teilchen in der Flüssigkeit zu stabilisieren, geben die Wissenschaftler meist noch sogenannte Tenside hinzu. Diese Moleküle lagern sich wie Adapter zwischen die Partikel und die Flüssigkeitsmoleküle. So verhindern sie, dass die Nanopartikel verklumpen und dadurch zu Boden sinken.

Erste Medikamente bereits in klinischen Tests erfolgreich

Die Arbeit von Fischer und General erfordert umfassende Kenntnisse auf den unterschiedlichsten Gebieten. „Der interdisziplinäre Charakter unserer Forschung ist ausgesprochen hoch“, betont Fischer. Die Wissenschaftler müssen sich mit den Eigenheiten der zu behandelnden Krebsart auskennen, mit dem Wirk-

stoff, der eingesetzt werden soll, mit den biochemischen und biophysikalischen Prozessen im Körper sowie natürlich mit der Chemie der Hüllpolymere. Ist ein umhüllter Wirkstoff bereit für klinische Tests, steht zudem ein intensiver Austausch mit Medizinern auf der Tagesordnung. Und Fischer und General haben keine Zweifel, dass die trojanischen Zwerge im Nanoformat in der Medizin noch für Furore sorgen werden. Erste Medikamente haben ihr Potenzial in klinischen Tests bereits bewiesen und wurden für die Therapie am Menschen zugelassen.

 <http://cordis.europa.eu>
Unter dem Schlagwort „Nanotechnology“ finden sich auf der Website des Informationsdienstes der EU auch Informationen zur Nanomedizin.