

BEFRITTE GRENZ
ÜBER

GRENZÜBERTRITTE

MIT ZAUBERKUGELN INS SCHWARZE

GERT FRICKER & ANNE MAHRINGER

Bis heute ist die Blut-Hirn-Schranke eine der größten Herausforderungen bei der Therapie von Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Die natürliche Barriere im Gehirn ist der Grund dafür, dass Wirkstoffkandidaten für die Behandlung von Alzheimer und Parkinson, von Epilepsie oder Hirntumoren häufig unwirksam bleiben. Moderne „ZauberKugeln“ versprechen, den biologischen Schutzwall zu überwinden und Medikamente zielgenau dorthin zu bringen, wo sie ihre Wirkung entfalten sollen.

M

Max ist Jäger und ein vortrefflicher Schütze, doch schon seit Langem wird er vom Pech verfolgt. Nun soll er einen zielsicheren Probeschuss abfeuern, damit er die Hand seiner Braut Agathe erhalten kann. So verlangt es der Brauch. Aus Angst, die Prüfung nicht zu bestehen und Agathe zu verlieren, lässt sich Max auf eine List ein: In der schaurigen Wolfsschlucht gießt er Zauberkugeln, die ihr Ziel niemals verfehlen. Nach allerlei Wendungen geht die Geschichte für Max in der Oper „Der Freischütz“ von Carl Maria von Weber aus dem Jahr 1821 gut aus: Er stellt seine Treffsicherheit unter Beweis, und es wird ihm erlaubt, Agathe zu heiraten.

Nicht nur in der Oper sind Zauberkugeln, die ausnahmslos ihr Ziel treffen, ein spannendes Thema. Auch von der Wissenschaft werden sie begehrt. Der deutsche Forscher und Nobelpreisträger Paul Ehrlich hat die Treffsicherheit der sagenumwobenen Kugeln schon vor rund hundert Jahren herbeigewünscht, um die Wirksamkeit von Medikamenten zu verbessern. „Wir müssen chemisch zielen lernen“, forderte Ehrlich. Seine Überlegung ist heute aktueller denn je. Zeitgenössische Wissenschaftler sprechen von „Drug Targeting“, dem molekular zielgerichteten Verabreichen von Medikamenten.

Bessere Wirksamkeit, geringere Nebenwirkungen

Worum es beim Drug Targeting geht, zeigt das Beispiel zellteilungshemmender Medikamente, die gegen Krebserkrankungen eingesetzt werden. Würden sie ausschließlich Krebszellen angreifen – und nicht auch gesunde, sich ebenfalls häufig teilende Zellen –, ließen sich die Wirksamkeit der Krebsmedikamente deutlich verbessern und schlimme Nebenwirkungen vermeiden. Ein anderes Beispiel sind die zahlreichen Krankheiten des zentralen Nervensystems, sei es Parkinson oder Alzheimer, Epilepsie, Infektionen des Gehirns oder Hirntumoren. Bislang sind die Versuche, diese Erkrankungen mit Medikamenten zu behandeln, meist sehr unbefriedigend verlaufen. Es gibt durchaus geeignete Wirkstoffe – aber sie werden oft von anderen Organen, etwa der Leber, aufgenommen und kommen deshalb nicht in ausreichender Konzentration im Gehirn an. Ein zweiter bedeutender Grund für die ausbleibende Wirksamkeit der Medikamente ist die „Blut-Hirn-Schranke“, eine Barriere, die das Gehirn vor im Blut



PROF. DR. GERT FRICKER studierte Chemie und Medizin an der Universität Freiburg, promovierte im Jahr 1986 im Fach Biochemie und habilitierte sich 1993 für das Fach Experimentelle Medizin. Nach einem Aufenthalt als Post-Doc am Universitätsspital Zürich trat er 1988 in die Abteilung „Drug Delivery Systems“ der Firma Sandoz AG in Basel ein. 1995 folgte er einem Ruf der Universität Heidelberg an das damalige Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie. Seit dem Jahr 2002 ist er Direktor am Institut für Pharmazie und Molekulare Biotechnologie, daneben arbeitet er als Geschäftsführer des Steinbeis Technologie-Transferzentrums Biopharmazie und Analytik in Heidelberg. Seine Forschungsinteressen gelten Membrantransportprozessen, innovativen Arzneiformen und dem Wirkstofftransport durch die Blut-Hirn-Schranke.

Kontakt: gert.fricker@uni-hd.de

zirkulierenden Krankheitserregern, vor Giften und anderen potenziell hirnschädigenden Substanzen schützt. Der von der Natur geschaffene Schutzwall ist extrem dicht, und seine Zellen sind mit speziellen Proteinen bestückt, welche die Passage der Arzneistoffe in das Gehirn verhindern.

Ein zellulärer Schutzwall im Gehirn

Die Blut-Hirn-Schranke wird vom Endothel, der einzelligen „Innenauskleidung“ der kleinsten Blutgefäße (Kapillaren), des Gehirns gebildet. Die Kapillaren ziehen in einer Gesamtlänge von nahezu 600 Kilometern durch unser Hirn und versorgen die zahllosen Nervenzellen mit Nährstoffen und Sauerstoff; jede Nervenzelle hat praktisch ihre eigene Kapillarversorgung – und damit auch ihre eigene Schutzschranke. Die Membranen der Endothelzellen, welche die Kapillaren von innen wie eine Tapete auskleiden und die Schranke bilden, sind mit speziellen Proteinen bestückt, die körperfremde und hirnschädigende Substanzen abfangen und in den Blutkreislauf zurücktransportieren. Das Gehirn wird auf diese Weise nahezu perfekt geschützt. Für die medikamentöse Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems indes ist die Blut-Hirn-Schranke ein großes Problem. Wie lässt sich die scheinbar unüberwindliche Barriere bezwingen, wie lassen sich Ziele im Gehirn unfehlbar erreichen? Können das womöglich moderne, eigens konstruierte „Zauberkugeln“?

„Die Blut-Hirn-Schranke ist sehr dicht und mit Proteinen ausgestattet, die die Passage von Arzneimitteln in das Gehirn verhindern.“

Eine Vorgehensweise für die Konstruktion derartiger Kugeln sieht so aus: Wirkstoffe, beispielsweise gentechnisch hergestellte Proteine, werden so verändert, dass sie an eine Art Fähre, einen „Vektor“, angehängt werden können, der imstande ist, die Blut-Hirn-Schranke zu durchqueren. Hier derzeit am erfolgversprechendsten sind sogenannte Fusionsmoleküle: Sie bestehen zur einen Hälfte aus dem Wirkstoff und zur anderen aus einem „monoklonalen Antikörper“, der als Vektor dient. Monoklonale Antikörper können Zielmoleküle „von Natur aus“ sehr genau erkennen und an sie binden. Die für den Bau der Fusionsmoleküle verwendeten Antikörper docken an bestimmte Rezeptorproteine – beispielsweise Insulin- oder Transferrin-Rezeptoren – an, mit denen die Membranen der Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke bestückt sind. Mit derartigen Fusionsmolekülen lassen sich Wirkstoffe, die sonst kaum „hirngängig“ sind, durch die Blut-Hirn-Schranke schleu-

MAGIC BULLETS HIT THE TARGET

BREAKING BARRIERS

GERT FRICKER & ANNE MAHRINGER

Set in Bohemia in the 17th century, the romantic opera ‘Der Freischütz’ tells the tale of Max, a young gamekeeper, who uses a magic bullet to prove his skill as a marksman and win the hand of his bride. This idea of a magic bullet was popularised in science by immunologist and Nobel Prize winner Paul Ehrlich: Even a hundred years ago, Ehrlich wished for the accuracy of these legendary bullets in order to overcome the blood-brain barrier he had described, and so improve the effectiveness of drugs.

To this day, the blood-brain barrier represents a major challenge for pharmacotherapy of central nervous diseases. It is the main reason why so many promising drug candidates for Alzheimer’s disease, Parkinson’s disease, epilepsy, brain tumours and other diseases fail. The barrier is extremely tight and comes with a battery of special proteins that prevent drug entry into the brain. The most promising approach to solving this problem is the use of magic bullets in the form of minuscule nanoparticles that are designed to link to the blood-brain barrier and overcome it. Once they have done this, the nanoparticles break down within a few hours or days and release the drugs they carry into the brain.

Recent tests performed by researchers of Heidelberg University’s Institute of Pharmacy and Molecular Biotechnology show that these new carrier systems are not just able to deliver small molecule drugs into the brain, but also bigger molecule drugs, known as biologicals, which might be used to treat Alzheimer’s disease and other brain disorders. Thus, these nanocarriers might help improve our options for treating brain diseases – options that, at this time, are still frustratingly few and far between. ●

PROF. DR GERT FRICKER studied chemistry and medicine at the University of Freiburg, earned his PhD in biochemistry in 1986 and his teaching credentials in experimental medicine in 1993. After a term as a post-doctoral researcher at the University Hospital Zurich, he joined the 'Drug Delivery Systems' department of Sandoz AG in Basel in 1988. In 1995 he accepted a chair at the former Institute of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy of Heidelberg University. Prof. Fricker has headed the Institute of Pharmacy and Molecular Biotechnology since 2002 and is also managing director of the Steinbeis Transfer Centre Biopharmacy and Analytics in Heidelberg. He focuses his research on membrane transport processes, innovative drug forms and drug delivery across the blood-brain barrier.

Contact: gert.fricker@uni-hd.de

DR ANNE MAHRINGER studied pharmacy at Heidelberg University and earned her PhD in 2010 at the Institute of Pharmacy and Molecular Biotechnology. She has travelled to the U.S. and Sweden for her research. Dr Mahringer currently holds a position as post-doctoral researcher at the Chair of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy; she specialises in the regulatory mechanisms of the blood-brain barrier and kidney.

Contact: anne.mahringer@urz.uni-heidelberg.de

“New carrier systems for drugs promise to improve our limited possibilities for treating diseases of the central nervous system.”

sen. Von Nachteil ist jedoch, dass pro Vektor immer nur ein Wirkstoffmolekül oder nur sehr wenige Wirkstoffmoleküle transportiert werden können.

Molekulare Transportkunst

Eine erweiterte Strategie, die wir bei uns in Heidelberg verfolgen, nutzt sogenannte kolloidale Wirkstoffträger. Dabei handelt es sich entweder um winzige Fettbläschen (Liposomen) oder um ultrakleine Nanopartikel. Beide können als Träger für Wirkstoffe dienen und werden eigens für den Zweck konstruiert, gezielt an die Rezeptoren in der Membran von Gehirn-Endothelzellen anzudocken. Über einen natürlichen Transportmechanismus – die „rezeptorvermittelte Endozytose“ – gelangen die Träger-Wirkstoff-Konstrukte in die Endothelzellen hinein; im Idealfall können sie die Blut-Hirn-Schranke überwinden und ins Gehirn vordringen.

Die unbedingte Voraussetzung für das Verwenden kolloidaler Wirkstoffträger in der Therapie ist, dass sie dem Körper nicht schaden: Sie dürfen nicht giftig sein, sie dürfen die körpereigene Abwehr nicht auf den Plan rufen, sie müssen nach einer bestimmten Zeit wieder aus dem Körper verschwinden und sie müssen den Wirkstoff unverändert und vollständig freisetzen. Alle diese Bedingungen werden von den Bausteinen der Liposomen (zumeist Phospholipide und Cholesterin) erfüllt. Als Bausteine für die Nanopartikel dienen meist Alkylcyanoacrylat oder Polymilchsäure. Sie werden vom Körper innerhalb von Stunden bis Tagen zu körpereigenen Stoffen abgebaut und geben den eingebauten Wirkstoff frei.

Ideal ist es, wenn kolloidale Wirkstoffträger eine Größe von 50 bis 200 Nanometern haben. Zum Vergleich: 100 Nanometer sind in etwa ein Tausendstel des Durchmessers eines menschlichen Haares. Die vorhandenen Trägersysteme sind also klein genug, um nicht in den Kapillaren des Blutgefäßsystems hängen zu bleiben: Ein rotes Blutkörperchen hat immerhin einen Durchmesser von 7,5 Mikrometern und ist damit 35- bis 150-mal größer als die Medikamententräger.

Sowohl die Oberflächen der Liposomen als auch die Nanopartikel lassen sich chemisch so verändern, dass sie für Makrophagen unsichtbar werden. Diesen „Fresszellen“ des Immunsystems würden die Wirkstoffträger sonst zum Opfer fallen. Zusätzlich lassen sich an die Oberflächen der Medikamententräger zielsuchende Moleküle anheften, beispielsweise monoklonale Antikörper gegen die Rezeptoren in der Blut-Hirn-Schranke. Sie lassen sich also als „Schleuser“ nutzen. Ein weiterer Trick kann bei den Nanopartikeln angewendet werden: Man überzieht sie mit oberflächenaktiven Substanzen und schafft damit die Voraussetzung, dass Lipoproteine des Blutes an sie binden können. Die Lipoproteine wiederum passen zu „Low-Density-Lipoprotein-Rezeptoren“,



DR. ANNE MAHRINGER studierte Pharmazie an der Universität Heidelberg und promovierte am Institut für Pharmazie und Molekulare Biotechnologie. Mehrere Auslandsaufenthalte führten sie in die USA und nach Schweden. Seit 2010 arbeitet sie als Post-Doktorandin am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Universität Heidelberg. Ihr Forschungsschwerpunkt liegt auf dem Gebiet der Regulationsmechanismen an Blut-Hirn-Schranke und Niere.

Kontakt: anne.mahringer@urz.uni-heidelberg.de

mit denen die Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke natürlicherweise ausgestattet sind. Die Nanopartikel werden daraufhin von den Endothelzellen aufgenommen und können mit ihrer Wirkstofffracht in das Gehirn gelangen.

Unsere jüngsten Untersuchungen im Institut für Pharmazie und Molekulare Biotechnologie der Universität Heidelberg zeigen, dass sich mit den neuen Trägersystemen nicht nur kleine niedermolekulare Wirkstoffe, sondern auch größere Moleküle durch die Blut-Hirn-Schranke schleusen lassen. Zu den größeren Molekülen zählen beispielsweise die modernen „Biologika“, Arzneistoffe, die mit Mitteln der Biotechnologie und Gentechnik hergestellt werden. Letztlich zielen unsere Arbeiten darauf ab, große Moleküle – beispielsweise Antikörper, die sich gegen das Alzheimerprotein Amyloid- β richten – in ausreichender Menge in das Gehirn zu schleusen und dort wirksam werden zu lassen.

Bessere Therapie

Wo stehen wir mit unserer Forschung derzeit? Das Wissen um die Komplexität der Blut-Hirn-Schranke ist im letzten Jahrzehnt stetig gewachsen; zudem verfügen wir heute über Modelle, mit denen sich die komplizierten zellulären und molekularen Mechanismen, die für die Funktion der Blut-Hirn-Schranke verantwortlich sind, verstehen und untersuchen lassen. Die auf der Basis dieses Wissens derzeit konstruierten „Zauberkekse“ sind noch nicht treffsicher genug. Das liegt unter anderem daran, dass sich die molekularen Ziele, die sie anpeilen, nicht allein auf den Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke, sondern auch auf den Zellen anderer Organe finden, etwa der Leber, der Niere oder der Plazenta. Ein exklusives „Blut-Hirn-Schranken-Targeting“ haben wir zwar noch nicht erreicht – aber wir wissen aus unseren Untersuchungen, dass sich die Aufnahme von Wirkstoffen im Gehirn mit den Methoden deutlich verbessern lässt. Das lässt unsere Medikamententräger-Systeme zu einer vielversprechenden Chance werden, die bis heute noch immer sehr frustrierende Situation der Therapie von Erkrankungen des zentralen Nervensystems zu verbessern. ●

„Wir müssen chemisch zielen lernen.“

Paul Ehrlich,
Medizin-Nobelpreisträger des Jahres 1908