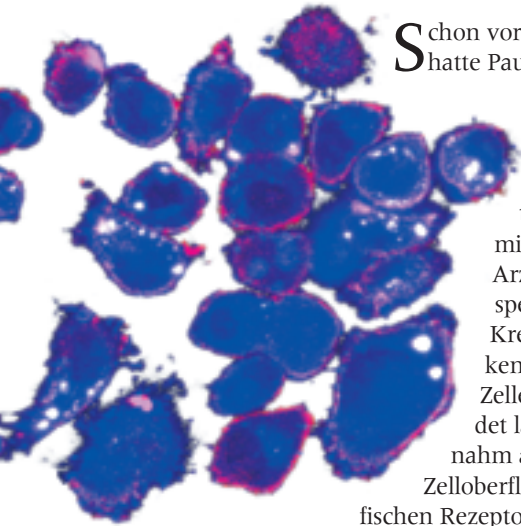


Nanotechnologie bringt Arzneistoffe sicher ans Ziel

Bessere Wirkung bei reduzierter Nebenwirkung



Schon vor 100 Jahren hatte Paul Ehrlich die Vision der »Zauber­kugeln« für die Krebs­therapie. Damit meinte er Arzneistoffe, die spezifisch auf Krebszellen wirken und gesunde Zellen unbeschadet lassen. Ehrlich nahm an, dass jede Zelloberfläche mit spezi­fischen Rezeptoren aus­ge­stat­tet ist, an die Biomoleküle nach dem »Schlüssel-Schloss-Prinzip« anbinden. Doch während sich dieses Prinzip bei der Bekämpfung von Bakterien ausgezeichnet bewährte, konnte Ehrlich keine Fortschritte in der Krebstherapie erreichen. Mit der Entwicklung der medizinischen Nanotechnologie und der Möglichkeit, Partikel zu manipulieren, die weitaus kleiner sind als menschliche Zellen, ist es der Pharmazeutischen Technologie in jüngster Zeit gelungen, Ehrlichs Vision zu realisieren.

Wie »verpackt« man einen Arzneistoff so, dass er als Medikament im Körper die gewünschte Wirkung entfaltet? Die verschiedenen Darreichungsformen – Tabletten, Kapseln oder Salben – haben einen verschiedenen Einfluss auf die Freisetzung des enthaltenen Wirkstoffs. Gewählt wird diejenige Form, die eine optimale Verfügbarkeit und damit Wirkung im Körper erzielt. Bei den bekannten Darreichungsformen erreicht aber letztlich nur ein Bruchteil des verabreichten Arzneistoffs den gewünschten Wirkort. Der verbleibende Teil verteilt sich unspezifisch über den ganzen Körper und kann unerwünschte Nebenwirkungen hervorrufen, die die Lebensqualität der betroffenen Patienten oftmals erheblich beeinträchtigen – etwa in der chemotherapeutischen Behandlung von Tumoren.

Es ist daher ein lang gehegter Wunsch der Pharmaforschung, Transportsysteme zu entwickeln, die den Arzneistoff durch so genanntes »Drug Targeting« gezielt zum Ort der Erkrankung bringen. Bereits vor annähernd 100 Jahren prägte der Pionier der Chemotherapie, Paul Ehrlich, den Begriff der »Zauber­kugeln«, inspiriert von einem Besuch der Oper »Der Freischütz«. Gemeint waren damit noch zu findende Wirkstoffe, die eine selektive Erkennung und Zerstörung von Tumorzellen ermöglichen:

»(Der Stoff) würde in diesem Sinne genau den Immunprodukten des Organismus entsprechen, die ihrerseits nach Art von Zauber­kugeln ihren Feind, die Parasiten, isoliert treffen. (...) Die Tumorzellen sind mithin, im Gegensatz zu dem Parasiten, nichts dem Körper Fremdar-

tiges, sondern es handelt sich gewissermaßen um feindliche Brüder, und es ist deshalb a priori viel schwerer, spezifische Heilstoffe aufzufinden, die nur kranke Zellen treffen, ohne die gesunden zu schädigen. (...)«

Paul E. Ehrlich, 1913

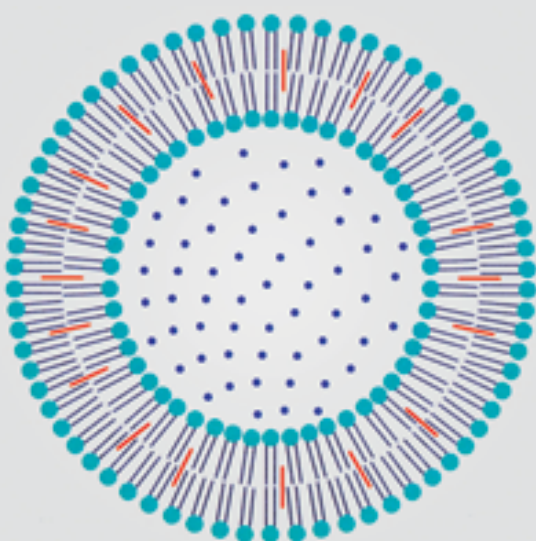
Seit diesen ersten Überlegungen Ehrlichs wurden zahlreiche Anstrengungen unternommen, Trägersysteme zu entwickeln, die eine gezielte Anreicherung des an sie gebundenen Arzneistoffs in den gewünschten Zielstrukturen des Körpers ermöglichen.




Nanopartikel transportieren Wirkstoffe

Ein viel versprechender Ansatz, eine verstärkte Anreicherung von Arzneistoffen in den gewünschten Zielgeweben zu erreichen, ist hierbei die Arzneistoffbindung an nanostrukturierte Trägersysteme. Diese Träger weisen eine Größe von einigen Nanometern (10^{-9} m = ein Millionstel Millimeter) auf und sind damit deutlich kleiner (100–200-fach) als die Zellen des menschlichen Körpers. Zu diesen Trägersystemen zählen insbesondere kugelförmige Liposomen  und Nanopartikel. Aufgrund ihrer geringen Größe kann eine gezielte Anreicherung des an sie gebundenen Wirkstoffs in Organen, Geweben oder erkrankten Körperstellen und damit ein Drug Targeting erreicht werden.

Nanopartikel sind feste kolloidale Arzneistoffträger: In die Teilchen-Cluster mit einer Größenordnung von einem bis 1000 Nanometern werden die Arzneistoffe entweder eingebettet oder an die Oberfläche gebunden. Als Ausgangsmaterialien der Partikelherstellung können sowohl synthetische Polymere als auch natürliche Makromoleküle wie Proteine verwendet werden. Mittlerweile ermöglichen es die Arbeitsmethoden der Nanotechnologie, die Partikelstrukturen auf der Nanoskala maßzuschneidern, also auf der Größenskala, auf der auch die intrazellulären molekularen Prozesse ablaufen. So können beispielsweise

Aufbau von Liposomen



-  Lipidbestandteile
-  hydrophiler (wasserliebender) Wirkstoff
-  lipophiler (fettliebender) Wirkstoff

1 Liposomen (»lipos«, griechisch »Fett«; »soma«, griechisch »Körper«) sind kugelförmige Vesikel im Größenbereich einiger Nanometer bis Mikrometer, bei denen eine doppelschichtige Membran aus Lipidbestandteilen einen wässrigen Kern einschließt. Liposomen finden Anwendung in kosmetischen Präparaten und in der Medizin. Sie werden auch in der Biotechnologie dazu genutzt, Fremdmaterial wie Erbinformationen in Zellen einzuschleusen.

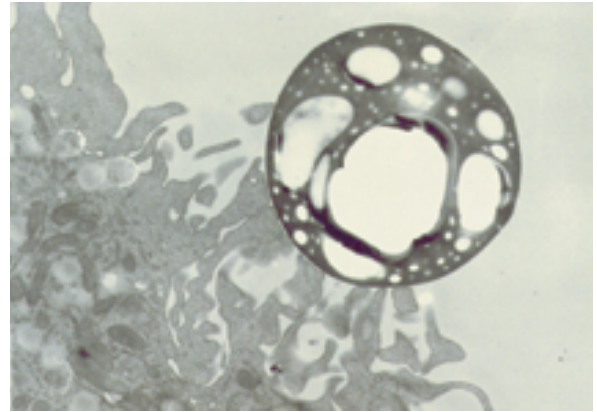
unter Auswahl geeigneter Techniken Nanopartikel in einheitlicher Größe reproduzierbar hergestellt werden. **2**

Nanopartikel im Reich der Fresszellen

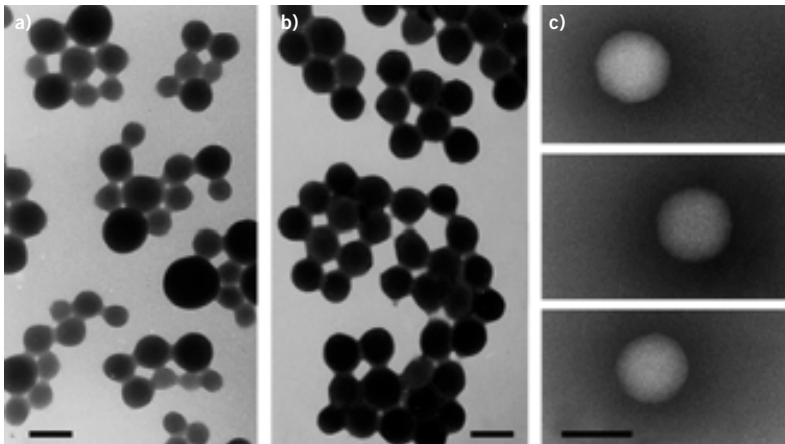
Betrachtet man das Verhalten solcher nanostrukturierter Trägersysteme nach Injektion in den Blutkreislauf, so werden Nanopartikel, deren Oberfläche nicht weiter modifiziert wurde, schnell aus der Blutzirkula-

tionen aufgenommen. Somit können Zellen des MPS als potentielle Zielzellen für Nanopartikel aufgefasst werden.

Im Gegensatz dazu versucht man beim aktiven Drug Targeting, den Arzneistoff gezielt auch in primär nicht zugänglichen Körperkompartimenten anzureichern. Hierzu ist es in einem ersten Schritt erforderlich, Nanopartikel davor zu schützen, von Phagozyten »angegriffen« beziehungsweise »verdaut« zu wer-



3 Transmissionselektronenmikroskopische (TEM) Aufnahme des Anheftens eines Nanopartikels an Pseudopodien (»Scheinfüßchen«) eines Makrophagen (8300 fach vergrößert). Diese Füßchen ermöglichen es der Zelle, Nahrung oder, im Falle von Makrophagen, Krankheitserreger aufzunehmen.



2 Morphologie von Nanopartikeln auf Basis von humanem Serumalbumin (HSA): a) direkt nach der Herstellung; b) nach Aufreinigung durch Zentrifugation c) drei Nanopartikel aus b) in Vergrößerung (Maßstab 200 nm).

tion entfernt und in den Zellen des Mononukleären Phagozytensystems (MPS) angereichert. An diesem »Abwehr-System« gegen körperfremde Eindringlinge wie Bakterien sind eine Vielzahl von Zellen der Leber, Milz, Lunge, Lymphknoten und des Knochenmarks beteiligt. Daher sind nanostrukturierte Partikel, die der Körper aufgrund ihrer geringen Größe wie Bakterien behandelt, prinzipiell geeignet, die an sie gebundenen Substanzen gezielt in alle Zellen des Mononukleären Phagozytensystems (MPS) zu transportieren und dort freizusetzen. Man bezeichnet diesen Prozess als passives Drug Targeting.

Die aktive Aufnahme von Nanopartikeln durch Phagozytose konnte im Laborversuch insbesondere in Zellkulturen gezeigt werden **3**. Wir verwendeten dazu reife Monozyten von menschlichen Spendern, die in der Zellkultur zu Makrophagen (Fresszellen) heranreiften. Gab man zu der Mischung aus Monozyten und Makrophagen Nanopartikel hinzu, so wurden sie von den Fress-

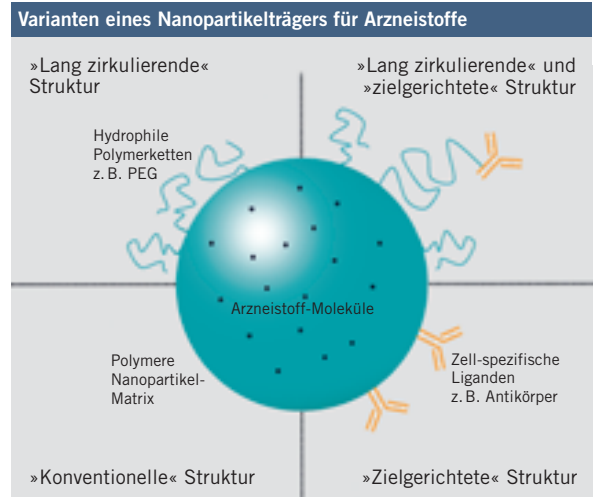
zellen aufgenommen. Zu ihrem Schutz versieht man sie mit hydrophilen (wasserliebenden) Oberflächenstrukturen, die nicht erwünschte Wechselwirkungen mit Nicht-Zielzellen minimieren. Dies kann durch Einführung hydrophiler sterischer Barrieren wie Polyethylenglykol (PEG) erreicht werden. Diese Modifikation vermindert die Anlagerung von körpereigenen Proteinen, so genannten Opsoninen, die das »Andocken« der Phagozyten an Bakterienzellen erleichtern. Insofern wird die »Überlebenszeit« der Nanopartikel im Blut verlängert und ihre Anreicherung im MPS reduziert. Man erhält dadurch eine »lang zirkulierende« Partikelstruktur **4**, die auch als »Stealth«-Technologie bezeichnet wird, weil diese Partikel unerkannt (»stealth«, englisch »Heimlichkeit«) von den Zellen des MPS im Körper zirkulieren können.

Nanofähren erkennen Tumoren

Das lange Verweilen im Körper ermöglicht den Nanopartikeln, unterschiedlich große Zellzwischenräume von gesundem und krankem Gewebe aufzufinden, was ausgenutzt wird, um über das Partikelsystem Arzneistoffe in Tumoren anzureichern. Nach langjähriger Ent-

wicklung sind seit einiger Zeit verschiedene Arzneimittel auf Basis von Liposomen auf dem Markt, die diese Technologie für eine stärker zielgerichtete Behandlung von Tumoren nutzen.

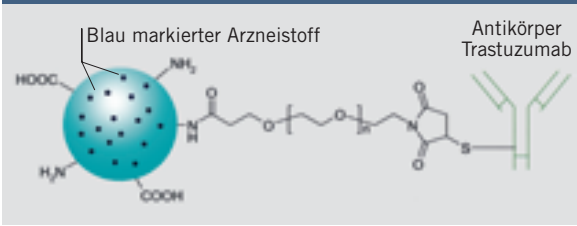
Zur weiteren Optimierung können die entsprechenden Partikelsysteme in einem zweiten Schritt



mit Erkennungsdomänen ausgestattet werden, die ihnen das »Andocken« an spezifische Zelltypen ermöglichen. Auf diese Weise erreicht man eine zellspezifische Anreicherung des Trägersystems und seines Wirkstoffs **4**. Solche Domänen werden auch als Drug Targeting-Liganden bezeichnet. Eine »lang zirkulierende und zielgerichtete« Partikelstruktur wird hierbei ermöglicht. In den bisher beschriebenen Versuchen hat man sich in der Mehrzahl der Fälle am menschlichen Immunsystem orientiert und Antikörper als Drug Targeting-Liganden eingesetzt.

4 Schematische Darstellung eines mit Arzneistoff beladenen Nanopartikels: In Abhängigkeit von der gewählten Oberflächenmodifikation kann das Partikelsystem in biologischen Systemen unterschiedliche Eigenschaften aufweisen.

Drug Targeting mit Ligand



■ Schematische Darstellung eines mit einem blau markierten Arzneistoff beladenen Nanopartikels, der auf der Oberfläche den Antikörper Trastuzumab als Drug Targeting-Ligand gebunden aufweist (nicht maßstabsgerecht).

Erfolgreich bei Brustkrebs

Entsprechende Partikelsysteme, die ein aktives Drug Targeting ermöglichen, entwickelt unsere Gruppe am Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Frankfurt. Diese Systeme basieren auf biodegradierbaren Proteinen wie Albumin oder Gelatine. Aus ihnen wird eine Partikelmatrix aufgebaut, in die unterschiedliche Arzneistoffe eingebettet werden können. Die Verwendung von Proteinen für den Aufbau der Partikelmatrix ermöglicht einen schnellen Abbau und

damit eine zügige Freisetzung der Wirkstoffe aus den Nanopartikeln, nachdem diese von Zellen aufgenommen wurden. Weil die Protein-Nanopartikel im Körper abgebaut werden können, wird ihre Akkumulation vermieden. Damit ist ein viel diskutiertes Risiko des Einsatzes von Nanostrukturen in der Pharmakologie ausgeschlossen.

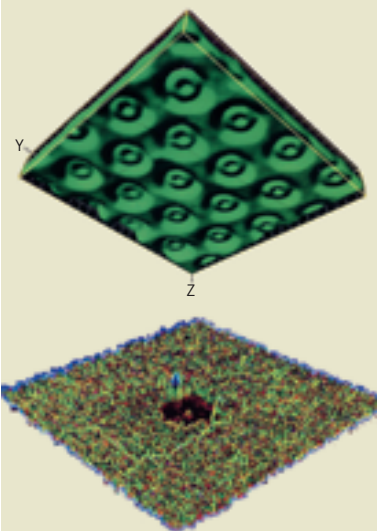
Mit Hilfe der Proteinchemie staten wir die Oberfläche der Nanopartikel mit unterschiedlichen zellspezifischen Liganden aus. Auf diese Weise modifizierte Nanopartikel und die an sie gebundenen Arzneistoffe können dann zielgerichtet in unterschiedlichsten Zellsystemen angereichert werden. So haben wir in Kooperation mit der Abteilung Molekulare Gynäkologie der Frauenklinik Frankfurt die zellspezifische Anreicherung von Nanopartikeln in Brustkrebszellen untersucht, die das Antigen HER2 auf ihrer Oberfläche tragen. Diese Zel-

len wurden mit Partikeln behandelt, die als Ligand den Antikörper Trastuzumab hatten. ■ Wir konnten nachweisen, dass diese Liganden modifizierten Nanopartikel an das zelluläre HER2-Antigen binden. Nur Nanopartikel, die sowohl mit Arzneistoff beladen waren als auch auf ihrer Oberfläche den passenden Liganden trugen, waren in der Lage, den an sie gebundenen Arzneistoff in den Brustkrebszellen anzureichern und freizusetzen. ■

Ein universeller Ansatz für unterschiedlichste Erkrankungen

Ein einfacher Austausch der Liganden des Partikelsystems ermöglicht es, die Nanopartikel für unterschiedliche Anwendungen maßzuschneidern. So wurde in einem weiteren Projekt die Partikeloberfläche mit dem Liganden Apolipoprotein E (ApoE), einem Protein, das im Körper für den Transport

»Think small« – NanoNetzwerk Hessen



Die Aufnahme zeigt Protein-Chips mit Nanokavitäten. Die Aufnahme (1 µm x 1 µm) wurde mittels Raster-Sonden-Mikroskopie erhalten.

Das NanoNetzwerk Hessen wurde im März 2004 mit der Unterstützung der Minister Udo Corts und Alois Rhiel als eine Kooperationsvereinbarung zwischen den Präsidenten der hessischen Hochschulen initiiert. Das Netzwerk soll insbesondere dazu dienen, Aktivitäten in Forschung und Lehre im Bereich Nanotechnologie inhaltlich abzustimmen, Geräte und Infrastruktur gemeinsam zu nutzen und unter der Bezeichnung »NanoNetzwerk Hessen« gemeinsam öffentlich aufzutreten.

Im Verlauf des Jahres 2005 wurde in Absprache mit dem Wissenschaftsministerium ein Konzept zur Gestaltung der Nanotechnologie in

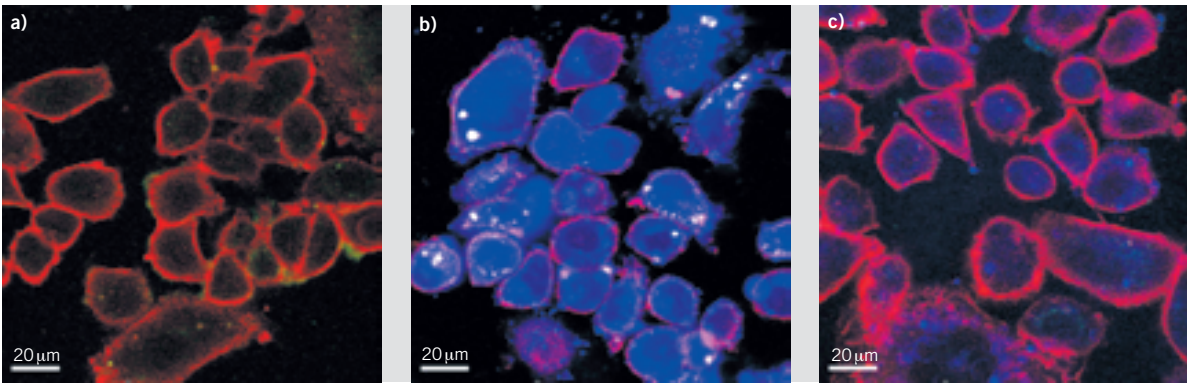
Hessen ausgearbeitet, in dem alle hessischen Universitäten und Fachhochschulen in vier »regional clusters« (Nord-, Mittelhessen, Frankfurt und Südhessen) zusammengefasst sind. Im Sommer dieses Jahres hat das Wissenschaftsministerium diesen gemeinsamen Antrag durch international ausgewiesene Fachgutachter positiv evaluiert und bereits für das laufende Jahr erhebliche Mittel zugesprochen. Hierbei wurde der Frankfurter Beitrag besonders gewürdigt und der Johann Wolfgang Goethe-Universität ein Betrag von insgesamt eine Million Euro für den Ausbau der nanotechnologischen Infrastruktur bewilligt.

In der Nanotechnologie ist die Universität Frankfurt äußerst aktiv – sowohl in den Material- als auch in den Lebenswissenschaften. In der Materialwissenschaft liegt ein wichtiger Schwerpunkt in der Präpara-

tion von nanostrukturierten, so genannten elektronisch niedrigdimensionalen Festkörpern, die durch Quanteneffekte interessante magnetische und elektrische Eigenschaften erhalten – wie zum Beispiel Supraleitfähigkeit. Diese Projekte werden derzeit innerhalb einer DFG-Forschergruppe gefördert. Im Rahmen eines Europäischen »Network of Excellence« werden zudem komplexe Cluster-Verbindungen intermetallischer Phasen im Hinblick auf einzigartige Kombinationen von Materialeigenschaften (Härte, Benetzbarkeit et cetera) untersucht. In der Lebenswissenschaft wird die Nanotechnologie zur Herstellung von Nanopartikeln eingesetzt, die als Träger von Arzneistoffen bei der Bekämpfung von Tumoren dienen, wie von Privatdozent Dr. Klaus Langer hier beschrieben. Ein weiterer wichtiger Forschungsschwerpunkt ist die Entwicklung von Methoden, um Proteine funktional in nanoskalierten Dimensionen auf Oberflächen zu organisieren. Diese biochemischen Hybridverbindungen werden innerhalb einer DFG-Forschergruppe mit der Philipps-Universität Marburg gefördert. Ziel dieser Projekte ist es, biochemische Analysen auf Einzelmolekülebene mit minimalen Substanzmengen und höchster Parallelität durchzuführen. Solche Techniken sind essenziell, um den Herausforderungen einer immer komplexeren medizinischen Diagnostik gerecht zu werden. Der Ausbau dieses innovativen Forschungszweigs mit hohem Wirtschaftspotenzial gelingt ab 2007 dank drei neuen, vom BMBF im Rahmen der Initiative »Nanobiotechnologie« finanzierten Verbundvorhaben an der Johann Wolfgang Goethe-Universität.

Die Autoren

Prof. Dr. Jacob Piehler und Prof. Dr. Robert Tampé, Institut für Biochemie



6 Konfokalmikroskopische (CLSM) Darstellung der Anreicherung eines blau markierten Arzneistoffs in Brustkrebszellen (rot) mittels Albumin-Nanopartikeln: a) Nanopartikel ohne Arzneistoff mit Ligand, b) Nanopartikel mit Arzneistoff und Ligand, c) Nanopartikel mit Arzneistoff ohne Ligand.

von Cholesterol und Fetten über den Blutstrom auch in das Gehirn genutzt wird, ausgestattet. Diese Partikel waren in einem Tiermodell in der Lage, ein Schmerzmittel über die Blut-Hirn-Schranke zu transportieren, welches ohne Transportsystem diese physiologische Barriere nicht überwinden kann. Diese Ergebnisse machen Hoffnung, eine medikamentöse Therapie von Gehirntumoren zu ermöglichen, die bisher mit etablierten Darreichungsformen nicht erreicht werden kann.

In Kooperation mit Unternehmen der pharmazeutischen Industrie bauen wir diese viel versprechenden Ansätze weiter aus. So wird im Rahmen des Bundesministerium für Bildung und Forschung-Verbundprojekts »Nanopartikelbasierte Arzneistoffsysteme für die gezielte Tumorthherapie (NanoDrug)« – unter Leitung unseres Instituts – an Nanopartikel-basierten Transportsystemen für Chemotherapeutika gearbeitet. In dem Forschungsverbund arbeiten neben mehreren Instituten der Universität Frankfurt (Pharmazeutische Technologie, Biophysik und Medizinische Virologie)

als Industriepartner das Pharmaunternehmen Merck KGaA in Darmstadt sowie das Fraunhofer Institut für Biomedizinische Technik in St. Ingbert. Angestrebt wird die Erforschung von nanopartikelbasierten Formulierungen auf Basis von anti-tumoralen Antikörpern.

Nanomedizin-Aktivitäten aus Sicht des Markts

Die medizinische Nanotechnologie ist nicht nur ein Gebiet der Grundlagenforschung. Dies wird verdeutlicht, wenn man einen Blick auf die aktuellen kommerziellen Forschungsaktivitäten im Bereich Nanomedizin richtet. Betrachtet man die weltweiten Aktivitäten in diesem Forschungsbereich, so kann man feststellen, dass mehr als 50 Prozent der über 200 in diesem Bereich aktiven Unternehmen mit ihren Ansätzen die Entwicklung von Wirkstoff-Transport-Systemen anstreben. Der Umsatz mit Nanomedizin-Produkten im Bereich Wirkstofftransport lag im Jahr 2004 bei 5400 Millionen US Dollar. Andere nanotechnologische Aspekte, wie die Entwicklung von Implantaten

oder Produkten für die *in vitro*-Diagnostik, werden gleichfalls verfolgt.

Fasst man die Betrachtungen zusammen, so ist es erklärtes Ziel vieler Entwicklungen, die medizinische Nanotechnologie für das Prinzip des Drug Targetings zu nutzen, um eine für den Patienten optimierte Therapie mit erhöhter Wirksamkeit bei gleichzeitig reduzierten Nebenwirkungen zu erreichen. Obwohl Paul Ehrlichs Idee der »Zauberkugeln« bereits vor annähernd 100 Jahren formuliert wurde, erscheint erst zum gegenwärtigen Zeitpunkt durch die Nanotechnologie eine viel versprechende Umsetzung dieses Gedankens in greifbare Nähe zu rücken. ♦

Der Autor

Privatdozent Dr. Klaus Langer, 39, beschäftigt sich seit 1993 als wissenschaftlicher Assistent am Institut für Pharmazeutische Technologie mit der Entwicklung nanostrukturierter Partikelsysteme. Für ein Forschungsprojekt zur Untersuchung der Wechselwirkung dieser Partikel mit Zellsystemen wurde er 2003 mit dem Adolf-Messer-Stiftungspreis ausgezeichnet. In Zusammenarbeit mit pharmazeutischen Unternehmen erforscht er nanostrukturierter Trägersysteme für unterschiedliche Arzneistoffe.

Anzeige

**Karrieresprung gefällig?
Zum Beispiel in den Kongo.**

ÄRZTE OHNE GRENZEN hilft Menschen in Not. Schnell, unkompliziert und in mehr als 80 Ländern weltweit. Unsere Ärzte, Pflegekräfte und Logistiker arbeiten oft in Konfliktgebieten – selbst unter schwierigsten Bedingungen: ein Einsatz, der sich lohnt.

Bitte schicken Sie mir unverbindlich

allgemeine Informationen über ÄRZTE OHNE GRENZEN

Informationen für einen Projekteinsatz

Informationen zur Fördermitgliedschaft

die Broschüre „Ein Vermächtnis für das Leben“

Name _____

Anschrift _____

E-mail _____

ÄRZTE OHNE GRENZEN e.V. • Am Kölnischen Park 1 • 10179 Berlin
www.aerzte-ohne-grenzen.de • Spendenkonto 97 0 97 • Sparkasse Bonn • BLZ 380 500 00