

Mit dem Medikamenten-Taxi durch die Blut-Hirn-Schranke

Das Zentralnervensystem als Knotenpunkt des Nervensystems ist das vielleicht empfindlichste Organ, das wir haben. Weil Giftstoffe seine Funktion massiv stören können, ist das Gehirn von dem allgemeinen Blutstrom durch ein sehr effizientes Filtrationssystem, die Blut-Hirn-Schranke, isoliert. Der Schutz, der daraus entsteht, hat aber seine Kehrseite: 98 Prozent der Arzneimittel, die direkt im Nervensystem wirken sollen, kommen dort nicht an. Juniorprofessor Dr. Winfried Römer vom BIOS Centre for Biological Signalling Studies der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg versucht, sich körpereigene Mechanismen zunutze zu machen, um die Blut-Hirn-Schranke auf nichtinvasive Art zu überwinden. Seine Idee ist es, zelluläre Transportprozesse in den Dienst der Medikamentenversorgung zu stellen. Für das Projekt erhielt er im Rahmen des Juniorprofessoren-Programms des Landes Baden-Württemberg eine Förderung für die nächsten drei Jahre.

Die physiologische Barriere zwischen Blutkreislauf und Zentralnervensystem besitzen sämtliche Landwirbeltiere zur Aufrechterhaltung der Homöostase. Ihre Wirksamkeit entsteht durch Endothelzellen, die jene Blutgefäße auskleiden, die das Gehirn mit Nährstoffen und Sauerstoff versorgen. Über Tight Junctions sind diese Zellen eng miteinander verbunden. Zusätzlich dichten Astrozyten und Perizyten den hochselektiven Filter ab. Der Sauerstoff kann frei ins Hirn passieren, wohingegen die meisten größeren Moleküle aktiv aus dem Blut transportiert werden müssen. Die Schutzvorrichtung gegen Krankheitserreger, Gift- und Schadstoffe, von der wir profitieren, führt gleichzeitig zu einer erschwerten medikamentösen Behandlung.

Konzepte zur Überwindung der Blut-Hirn-Schranke sind ein aktuelles Forschungsgebiet, dem sich auch Juniorprofessor Dr. Winfried Römer vom Exzellenzcluster BIOS der Universität Freiburg verschrieben hat. „Die Schranke ist wie eine Grenze, an der die Polizei in Form von P-Glykoproteinen nur ganz auserlesene Stoffe durchlässt und viele andere abweist“, meint Römer, „daher gibt es noch nicht viele nichtinvasive Behandlungsmethoden.“ P-Glykoproteine sind Membranproteine, die toxische Stoffe aktiv aus der Zelle heraustransportieren.

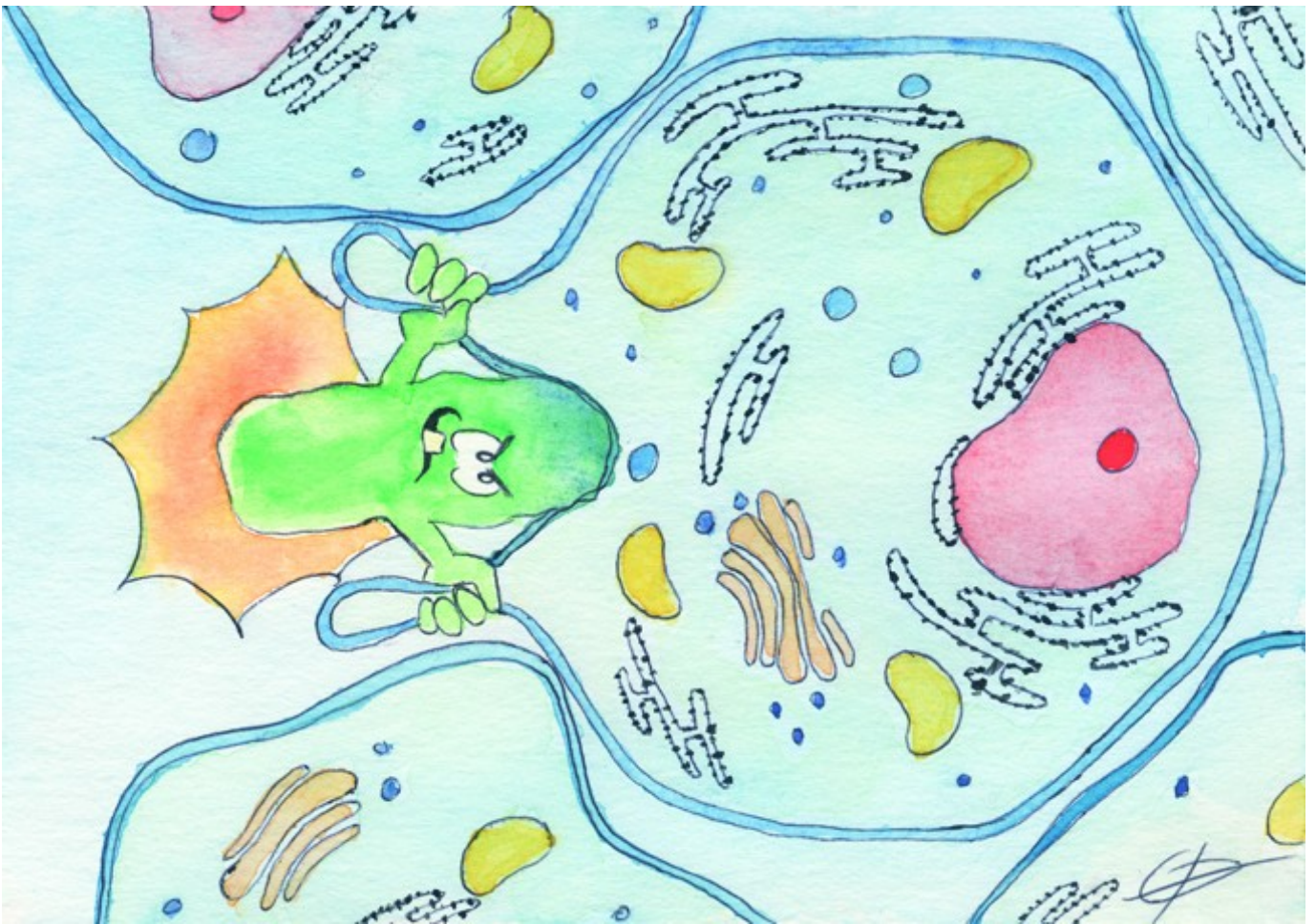
Krankheitserreger als Vorbild



Jun.-Prof. Dr. Winfried Römer möchte die Blut-Hirn-Schranke überwinden.
© privat

Klinisch gibt es nur sehr harte Methoden, die Wirkstoffe ins Hirn zu befördern. Statt einer Nadel, die ins Gehirn stößt und etwas injiziert, setzt Römer auf den sanfteren Weg: Er möchte körpereigene Mechanismen ausnutzen, die Medikamente von alleine ans Ziel transportieren. Um dies eines Tages tatsächlich zu realisieren, muss viel Vorarbeit in Form von Grundlagenforschung geleistet werden. „Wir müssen erst einmal verstehen, wie wir überhaupt durch eine Endothelzelle durchkommen“, hebt Römer die Komplexität der vorherrschenden Mechanismen hervor.

Mit der Untersuchung, wie es Viren und Bakterien gelingt in Zellen einzudringen, kommt er dem Verständnis näher. „Das Schöne an Pathogenen ist: Da weiß man, die wollen in die Zelle rein“, so der Biologe. Eine Strategie der Krankheitserreger ist es, die Endozytose der Wirtszelle für eigene Zwecke auszunutzen. Bakterien produzieren Lektine, auch Adhäsine oder Zuckerbinder genannt, und heften sich mit ihrer Hilfe an die zuckerresttragenden Rezeptoren der Wirtszelle. Dies geschieht meist hochspezifisch nach dem typischen Schlüssel-Schloss-Prinzip, denn die Glykorezeptoren, die an der Außenseite der Zellmembran sitzen, präsentieren verschiedene Muster von Oligosacchariden. Ist die 3D-Konformation nur geringfügig abweichend, können die Lektine aufgrund zu geringer Affinität nicht mehr binden. Ist einem Bakterium die Anheftung gelungen, kommt es zur Einstülpung der Membran und später mittels zellulärem Aktin zur Abschnürung eines Vesikels in das Zellinnere, das



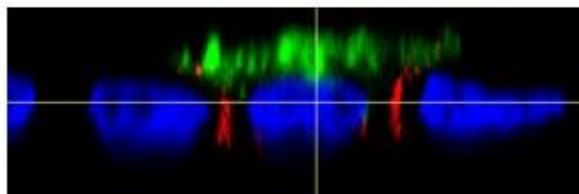
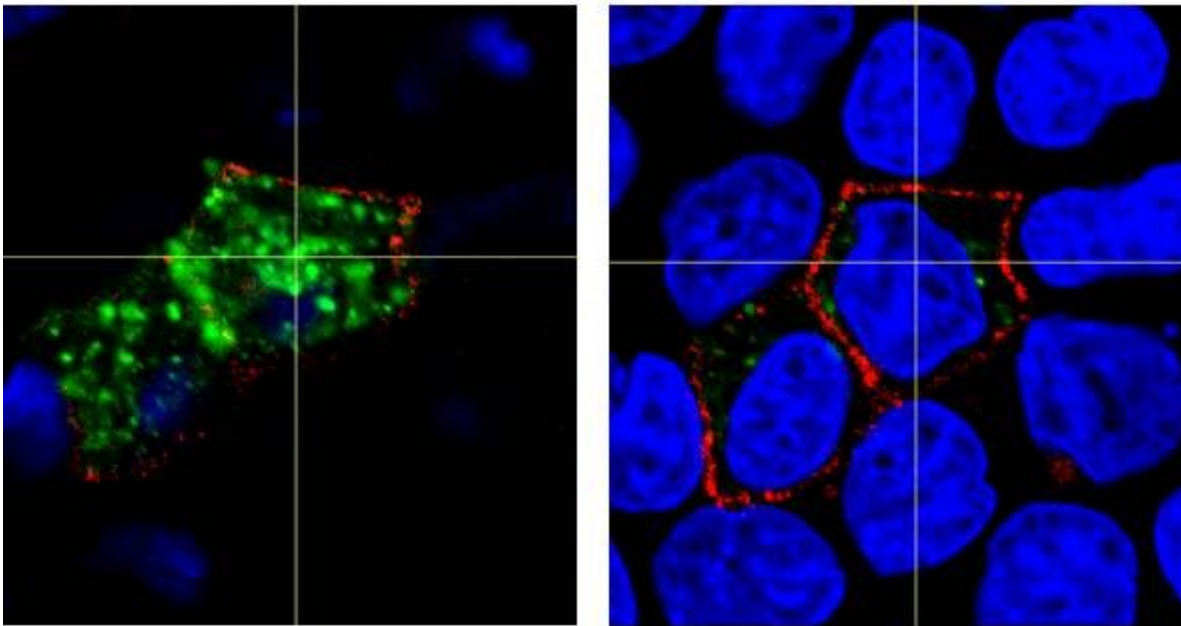
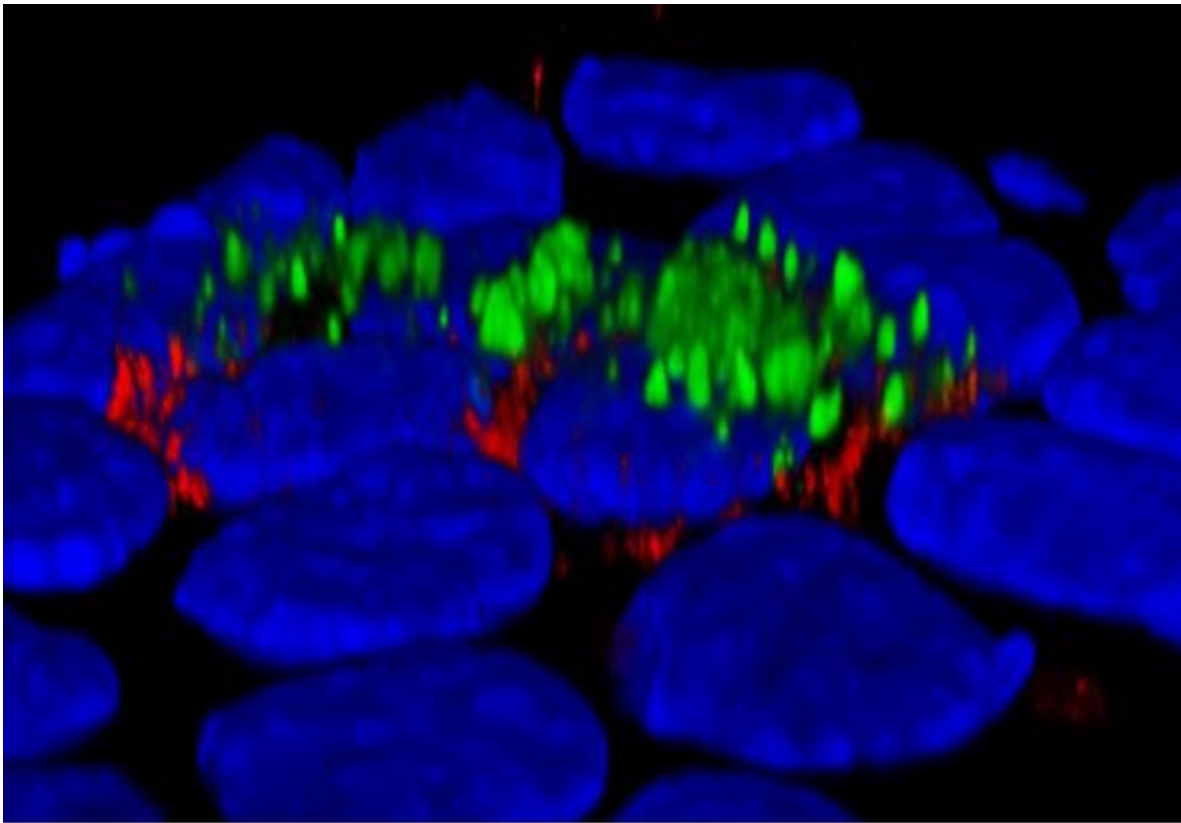
Bakterien liefern wertvolle Erkenntnisse über Tricks, wie sich Zellmembranen überwinden lassen.
 © Elisabeth W. Becker (mimis.welt(at)gmail.com)

nun den Erreger enthält.

Das Trojanische Medikamenten-Pferd

Nun schaut Römer mit seiner Arbeitsgruppe auf diese zellulären Glykorezeptoren, an die er mit bakteriellem Lektin andocken möchte. Seine Grundidee ist es, mit den Lektinen körperähnliche Liganden zu haben, die als Schlüssel das Schloss zur Zelle öffnen und als „Bekannte“ eintreten können. Komplizierter wird es anschließend, denn er möchte nicht nur in die Zellen des Endothels hinein, sondern auf der gegenüberliegenden Seite, im Gehirn, wieder heraus. Rezeptorvermittelte Transzytose ist diese Art des Vesikelverkehrs, von dem die Zelle einige Einzelheiten noch geheim hält. „Wir sind auf der Suche nach Transportmitteln, die wirklich durch die Zelle durch gehen“, erzählt Römer, der der Natur das Geheimnis entlocken will. Diesen Mechanismus könnte man dafür verwenden, dem Liganden einen Rucksack mitzugeben, in dem sich ein Wirkstoff befindet. Ist er im Gehirn angekommen, wird er von den dort anwesenden Enzymen aktiviert.

Derzeit sind er und sein Team noch auf der Suche nach geeigneten Rezeptoren und Liganden, mit denen sich der Taxiservice der rezeptorvermittelten Transzytose realisieren lässt. Römer arbeitet in vitro an MDCK-Zellen (Madine Darby canine kidney), einer Epithelzelllinie aus Hundenieren, die in der Forschung für Durchlässigkeitsstudien etabliert ist. Erste Erkenntnisse, dass ganz bestimmte Membranbestandteile in polarisierten Zellen Transzytose machen, lassen ihn Hoffnung schöpfen. Ausgehend von den Lektinen möchte er Rezeptoren finden und diese Membranbestandteile, die Römer noch nicht näher verraten möchte, stehen im Verdacht, ebensolche zu sein. Bisher ist nicht genau geklärt, wofür diese Moleküle nötig sind. Sie sind an Zelladhäsion und -interaktion beteiligt



Lektin-Transport durch MDCK-Zellen. Blau: Zellkerne, Grün: Lektin auf apikaler Zellseite, Rot: transportiertes Lektin auf basolateraler Zellseite.

© Stefan Müller, Universität Freiburg

und ohne sie ist der Organismus nicht lebensfähig, wohl aber die einzelne Zelle. Ein paar Taxis in Form von Liganden habe Römer bereits getestet und gezeigt, dass sie etwas transportieren können. Ob sie aber auf der anderen Zellseite wieder herauskommen und welche die dazugehörigen Rezeptoren sind, ist noch unbekannt.

Nutzen und Schwäche der künstlichen Einschleusung

Bekannt ist hingegen: Die bakteriellen Lektine heften sich hochspezifisch an die Rezeptoren, dringen in das Zellinnere ein und induzieren in enger Zusammenarbeit mit der Wirtszelle verschiedene Signalwege. Doch nicht nur die Rezeptorerkennung ist wichtig, sondern auch, dass dieser Transzytose ermöglicht. Römer muss sicherstellen, dass der Rezeptor nebst Ligand und kostbarer Fracht durchgeht und nicht vorher in den Lysosomen der Zelle abgebaut wird. Offenbar keine leichte Aufgabe. „Mit etwas Glück geht ein Ligand von zehn mit seinem Rezeptor durch, dann ist das Projekt schon ein Erfolg“, sagt er. Und drüben auf der Hirnseite wartet schon die nächste Herausforderung, denn das Medikament muss durch enzymatische Spaltung von seinem Taxi getrennt und in seine aktivierte Form überführt werden. Sollte all das klappen, wäre die Medizin um ein nichtinvasives Einschleusungssystem für Wirkstoffe ins Gehirn reicher, denn hier rechnet man aufgrund der Natürlichkeit nicht mit Nebenwirkungen. Ein Nachteil könnte sein, dass sich der Wirkstoff über den langen Transportweg stark verdünnt und nicht mehr in der nötigen Konzentration im Gehirn ankommt.

Sollte es funktionieren, wären beispielsweise für kleine Hirntumore, die chirurgisch nicht zugänglich sind, Topoisomerase-Inhibitoren als Medikament denkbar, die in die Teilung der Zellen eingreifen und diese abtöten. Römer arbeitet derzeit noch ohne Medikamente. „Wenn alle Probleme überwunden sind, kann man schauen, welches Gepäck man in den Rucksack gibt“, sagt er. Erste Pilotversuche werden vermutlich im dritten Projektjahr spruchreif.

Fachbeitrag

03.03.2014

Stephanie Heyl

BioRegion Freiburg

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Jun.-Prof. Dr. Winfried Römer

Institut für Biologie II und BIOS Centre for Biological Signalling Studies

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Schänzlestr. 18

79104 Freiburg

Tel.: 0761 / 203 - 67500

E-Mail: winfried.roemer@bioss.uni-freiburg.de

