

Alzheimer-Plaques im Visier

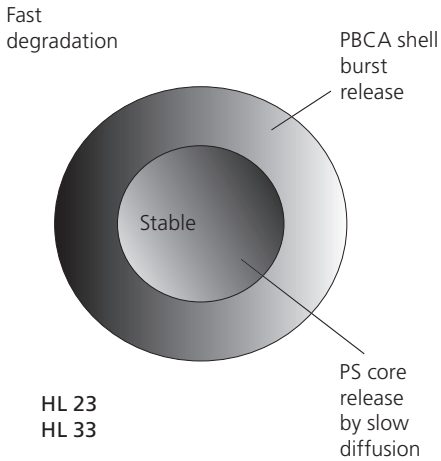


Abb. 1 Grundstruktur der Modell-Wirkstoffträger

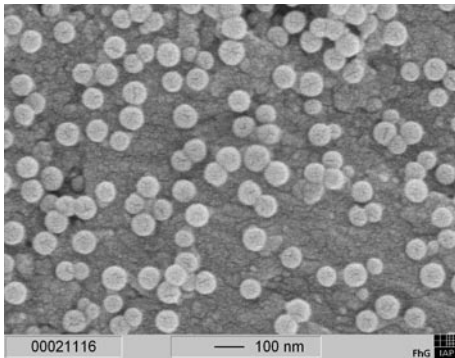


Abb. 2 EM-Aufnahme einer Träger-Charge

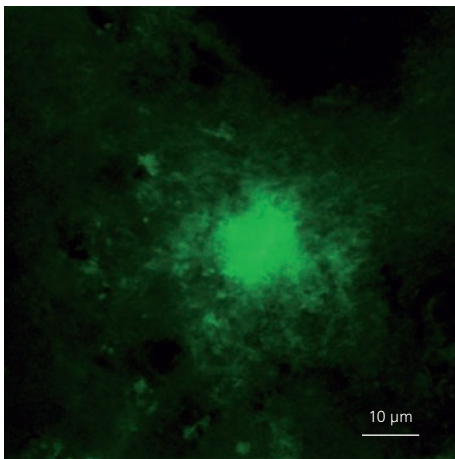


Abb. 3 β -Amyloid-Ablagerungen im Mäusehirn, farbig markiert mit Thioflavin, das aus Modellträgern freigesetzt wurde

Latexteilchen als Wirkstoffträger-Modelle

Maßgeschneiderte, synthetische Polymerkolloide haben sich als Trägermaterialien für Biomoleküle in der biomedizinischen Forschung hervorragend bewährt. Mittels aktueller Heterophasen-Polymerisationstechniken lassen sich Partikelgröße und Größenverteilung, Dichte und Hydrophobie, Morphologie und Oberflächenstruktur im Nano- wie im Mikrometerbereich vorgeben. Glasig-glatte, homogenen Kugeln werden so Kern-Schale- oder Himbeer-Strukturen, »haarige« Polymerkolloide oder auch Nanokomposite entgegengestellt. Überaus vielfältig sind die Möglichkeiten der Oberflächenfunktionalisierung. Dazu wird die Emulsionscopolymerisation mit unterschiedlichen Dosiertechniken ebenso eingesetzt wie polymeranaloge Umsetzungen. Eingestellt werden damit die Oberflächenladung, die Hydrophilie sowie die Bindungsstellendichte für kovalente Beladungen. Über dieses »Baukastensystem Latexteilchen« sind gleichzeitig umfangreiche Partikelausstattungen möglich, mit Farbstoff, Fluoreszenzmarker, paramagnetischem Kern o.ä.

Ausgeprägt haben sich 3 grundlegende Trägergruppen: a) einfache Größen- oder Beladungsstandards (adsorptiv), b) funktionalisierte Nano- und Mikropartikel für eine kovalente Kopplung nach chemischer Aktivierung und c) reaktive Polymerteilchen (»ready to use«). Die wesentlichen Einsatzgebiete stellen Phagozytosestudien, die Zellmarkierung, immunspezifische Latexagglutination sowie die magnetische Zellabtrennung dar. Bei den ex-vivo- und der Mehrzahl der in-vitro-Applikationen sind die Vorteile nicht-abbaubarer polymerer Träger ausschlaggebend für den Einsatz: langzeitstabile Oberflächeneigenschaften, ex-

zellente Lagerstabilität, keine Störungen durch Abbauprodukte.

Die Gestaltungsmöglichkeiten lassen es zu, auch synthetischen Polymerkolloiden ein Freisetzungsprofil für Wirkstoffe aufzuprägen. Als Mechanismen sind die Diffusion aus den Teilchen, eine Desorption von der Oberfläche oder ein partieller Abbau, z.B. von Kugelschichten, nutzbar. Man erhält so aus konventionellen Markern oder Biomolekül-Carriern über einfache Modifikationsschritte Modell-Wirkstoffträger mit interessanten Einsatzmöglichkeiten. So lässt sich bei Grundlagenstudien eine Lokalisierung der Freisetzung erreichen. Für mechanistische Studien sind sie oft unerlässlich. Bei marktbezogenen Arbeiten begleiten Modell-Arzneistoffträger als Referenzen die Produktentwicklung abbaubarer Carrier.

Kooperationsbeziehungen zur Hirnforschung

Von unschätzbarem Vorteil für den applikativ orientierten Polymersynthetiker sind langjährige Kooperationsbeziehungen zu biomedizinischen Forschungseinrichtungen mit breitgefächertem Bedarf an kolloidalen Marker- und Trägersystemen. Auf dieser Basis erschließen sich die vielfältigen Gestaltungsmöglichkeiten im Nano- und Mikropartikelbereich in vollem Umfang und lassen sich gezielt nutzen. Derartige Verflechtungen bestehen seit 1987 mit dem Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung an der Universität Leipzig. So gelang es in den Folgejahren u. a. selektiv von den einzelnen Zelltypen im Gehirn aufgenommene, bioverträgliche Polymer-Nanopartikel zu entwickeln. Sie dienen z. B. dazu, durch Nervenfortsätze vermittelte Verbindungen zwischen Hirnregionen von Mäusen sichtbar zu machen [1]. Es gilt heute als sicher, dass solche Nervenbahnen durch Alzheimer-typische Ei-

weiß-Ablagerungen, z. B. in der Hirnrinde, blockiert werden können.

Ein hochschulinterner, enger Forschungsverbund in Leipzig, zwischen dem Fachbereich Medizin und der Experimentalphysik, ermöglicht ein bemerkenswertes Niveau einer umfassenden Charakterisierung der kolloidalen Systeme vor der Applikation. Die Beiträge des Fraunhofer-IAP fließen hier mit ein. Beispielhaft zu nennen sind Neutronenstreuemessungen an Kern-Schale-Teilchen im BMBF-Programm für Dubna und mikrokalorimetrische Studien an »haarigen Polymerkolloiden« [2], ergänzt durch aufwendige Lichtstreuuntersuchungen, u. a. zur Ionenstärken-Abhängigkeit des hydrodynamischen Partikeldurchmessers.

Gegenwärtige Arbeiten

In den laufenden, gemeinsamen Projekten verlagerten sich die Polymerkolloid-Synthesen von fluoreszenzmarkierten Nanopartikeln als Marker im Gewebe hin zu maßgeschneiderten Wirkstoffträger-Modellen mit eingestelltem Freisetzungsprofil. Dem in der Applikation erwarteten Eigenschaftsbild der Polymerkolloide wurde durch die Präparation unterschiedlich gestalteter Kern-Schale-Systeme mit variabler Ausstattung entsprochen. Von Interesse waren zum einen eine relativ rasche, effektvolle Ausschüttung der transportierten, aktiven Substanzen im lebenden Gewebe und andererseits stabile, nicht abbaubare Kerne mit ausreichender Elektronendichte für eine Lokalisierung der Wirkstofffreisetzung. Das wurde am fixierten Gewebedünnschnitt mittels Elektronenmikroskopie vorgenommen. [3]

Als nicht-abbaubare, gut lokalisierbare Kerne eignen sich vor allem ideal-sphärische Polystyren-Latexteilchen. Sie lassen sich unter Einschluss verschiedens-

ter Wirkstoffe u. a. mit Polyalkylcyanoacrylaten umhüllen. So entstehen variable Modell-Wirkstoffträger als Kern-Schale-Polymerkolloide, deren Hülle enzymatisch abbaubar ist. Studien dazu wurden am IAP mittels UV/VIS-Spektroskopie vorgenommen. Danach erfolgt unter physiologischen Bedingungen bei Körpertemperatur ein sehr rascher, erodierender Abbau. Gleichzeitig wurden erste Neutronenstreuexperimente zur Analyse der Kern-Schale-Struktur vorgenommen. Sie sollen sich sowohl auf kompakte Polymerhüllen, als auch auf die Corona »haariger« Kolloide sowie auf Protein-Adsorptionsschichten beziehen.

Die in-vivo-Applikation der Modell-Wirkstoffträger erfolgt mittels Injektion in die Schwanzvene bzw. die hintere Seitenkammer des Gehirns bei Maus oder Ratte. Die enthaltenen Wirkstoffe binden dann an die Faltblattstrukturen von Amyloid-Proteinablagerungen, wie sie auch für die Alzheimersche Krankheit modellhaft typisch sind. In Gewebedünnschnitten des Hirns werden die markierten Ablagerungen und die Interaktion zwischen Wirkstoff und Plaque untersucht. Den Forschungserfordernissen angepasste, polymere Wirkstoffträger-Modelle unterstützen damit die diagnostischen Fortschritte bei der Alzheimerschen Erkrankung und helfen, mittelfristig eine Therapie in Angriff zu nehmen.

Kontakt



Dr. Bernd-Reiner Paulke
Telefon: +49 (0) 331 / 568 - 11 59
Fax: +49 (0) 331 / 568 - 31 10
E-Mail: paulke@iap.fraunhofer.de

PD Dr. Wolfgang Härtig
Universität Leipzig, Medizinische Fakultät
Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung,
Abteilung Neurochemie
04109 Leipzig
Jahnallee 59
Telefon: +49 (0) 341 / 97 2- 5772
Fax: +49 (0) 341 / 97 2- 5749
E-Mail: hartig@medizin.uni-leipzig.de

Prof. Dr. Herbert Schmiedel
Universität Leipzig, Fachbereich Physik
Institut für Experimentelle Physik I
Linnéstraße 5
04103 Leipzig
Telefon: +49 (0) 341 / 97 3- 2472
Fax: +49 (0) 341 / 97 3- 2572
E-Mail: schmiede@rz.uni-leipzig.de

Förderung
DFG-Projekt Härtig: Ha 2211 / 2-1

BMBF-Projekt Schmiedel: 03DU03LE (»Wechselwirkung beschichteter Nanopartikel mit Amyloid-Peptiden«)

Literatur
[1] Paulke, B.-R., Härtig, W., Brückner, G., Acta Polym., 43 (1992) 288 - 291, »Synthesis of nanoparticles for brain cell labelling in vivo«
[2] Wang, R., Schmiedel, H., Paulke, B.-R., Colloid Polym. Sci., 283 (2004) 91 - 97, »Isothermal Titration Calorimetric Studies of Surfactant Interactions with negatively charged, »hairly« Latex Nanoparticles«
[3] Härtig, W., Paulke, B.-R., Varga, S., Seeger, J., Harkany, T., Kacza, J., Neurosci. Lett., 338 (2003) 174 - 176, »Electron microscopic analysis of nanoparticles delivering thioflavin-T after intrahippocampal injection in mouse: implications for targeting -Amyloid in Alzheimer's disease«