



Die Nano-Revolution

Wie das Kriterium Winzigkeit die Medizin verändert

BIOTECH & SCIENCE

Quelle: modifiziert nach MagForce Nanotechnologies AG

Kunstlinsen gegen den Grauen Star, Nanohaarwuchsmittel, Impfung per Salbe: Der Findigkeit von Nanopharmazeuten scheinen kaum Grenzen gesetzt zu sein. Tatsächlich gibt es schon heute revolutionäre Ansätze für die Tumorthherapie, neue Systeme für die kontrollierte Freisetzung von Wirkstoffen im Körper, einen verbesserten Ersatz von Knochen und Gewebe, erhöhte Verträglichkeit von Implantaten, Kathetern oder Hörgeräten, keimtötende Oberflächen in der Klinik, neuartige Materialien für Dentaltechnik und Wundbehandlung, hochempfindliche Biochips für exaktere Diagnosen. Auf dem Markt sind bislang jedoch nur relativ wenige medizinische Nanoprodukte, denn die unterliegen dem Medizinproduktegesetz, müssen also vor ihrer Zulassung zahlreiche toxikologische Studien durchlaufen. Endgültige Richtlinien bezüglich der Sicherheit nanopartikelhaltiger Produkte gibt es allerdings noch nicht.

Deutschland ist Nanoland

In Zeiten knapper öffentlicher Kassen, einer alternden Bevölkerung und eines verschärften internationalen Wettbewerbs gewinnen medizinische Innovationen eine überlebenswichtige Bedeutung für das Gesundheitswesen und die pharmazeutische Industrie. Eine gleichbleibend hochwertige Versorgung der Patienten kann zu-

künftig nur gewährleistet werden, wenn effektivere Diagnosen und Therapien Eingang in die Praxis finden. Und genau hierin liegt die Hoffnung, die Wissenschaftler in die Nanotechnologie setzen. Das Potenzial der winzigen Partikel und Strukturen mit ihren vielfältigen funktionalen Eigenschaften ist kaum zu überschauen. Nanoteilchen, also Teilchen, die sich in einem Größenbereich von einem Millionstel Millimeter bewegen, könnten Wirkstofftransport, Wundbehandlung, Implantate, Diagnostik, Zahnmedizin und viele andere Bereiche der Medizin revolutionieren. Deutschland hat denn auch mit NanoforLife als erstes europäisches Land im Jahr 2005 eine speziell auf Nanomedizin zugeschnittene Fördermaßnahme ins Leben gerufen [1]. Die Initiative scheint Früchte zu tragen, denn Deutschland steht im europäischen Vergleich sowohl bezüglich der Anzahl nanotechnologischer Unternehmen als auch marktreifer Produkte und bei Produkten in der Pipeline an erster Stelle, weltweit steht es hinter den USA und Japan an dritter Stelle.

Was ist eigentlich Nanomedizin?

Unter Nanotechnologien versteht man die Produktion von Materialien und Systemen im Nanobereich. In dieser Größenordnung ist die Zunahme der Oberfläche von spezieller Bedeu-

von
Gerda Kneifel

tung und verleiht den Nanopartikeln besonders starke Adsorptions- oder Benetzungseigenschaften, sodass durch die Größenveränderung die Eigenschaften der Materialien gezielt modifiziert werden können. Möglich wurde der Einsatz der Nanotechnologie in der Medizin letztendlich durch rasante Fortschritte in Genomik und Proteomik, durch die die molekularen Ursachen von Krankheiten zunehmend aufgeklärt werden. Die molekularen Prozesse lassen sich mit Nanotechnologien beispielsweise mit Hilfe von Rasterkraftmikroskopen, einer Art „Nanoplattenspieler“, der mit Hilfe einer extrem feinen Nadel selbst atomare Strukturen einer Oberfläche bestimmt, oder der optischen Einzelmolekülspektroskopie sichtbar machen.

Schon heute gibt es Hunderte Nanomaterialien, die auf die Wechselwirkungen zwischen Molekülen im Körper einwirken. Aufgrund ihrer Winzigkeit passieren Nanopartikel Zellbarrieren, die ansonsten nicht zu überwinden wären, und ermöglichen den zielgenauen Transport des Medikamentes zum kranken Gewebe. Daher stehen bei mehr als der Hälfte aller nanomedizinischen Forschungsaktivitäten und einem Großteil der Neuentwicklungen synthetisch hergestellte Nanopartikel im Mittelpunkt, die als Transportvehikel für Wirkstoffe verwendet werden, sogenannte Drug-delivery-Systeme.

Chancen für völlig neue Therapien

Doch auch völlig neue auf Nanotechnologien basierende Therapien werden entwickelt. Das australische Unternehmen Starpharma zum Beispiel hat das nanotechnologische Produkt Vivagel® entwickelt, ein auf Dendrimeren, also baumartig

Abbildung 1:
Kommerzialisierungsaktivitäten im Bereich der Nanomedizin in der Europäischen Union

Quelle: modifiziert nach Wagner et al. 2008 [69]

Nanotechnologische Neuentwicklungen

Bei einem neuen **Microarray-Chip** zur Krebserkennung können in einem Bluttest sechs Tumormarker simultan nachgewiesen werden. Statt bisher drei lassen sich so nun sieben von zehn Patienten korrekt identifizieren.

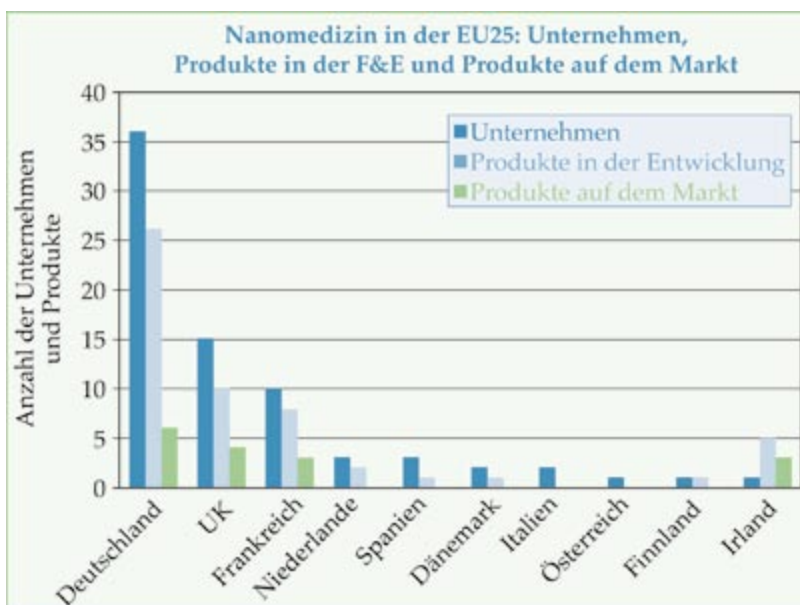
Cantilever-Sensoren sind mikromaschinell gefertigte Nanosensoren mit einem Federbalken (Cantilever), die auf Trägermoleküle aufgebracht werden und sich an die gesuchten Biomarker durch Auslenkung des Federbalkens anheften.

Eine elektrochemische Nachweismethode von Biomarkern stellen **Biochips mit nanoskaligen Elektroden** dar. Ein auf einen Chip aufgebrachter Blutstropfen soll künftig für den Nachweis von Blutvergiftungen, Lungenentzündungen oder auch Harnwegserkrankungen ausreichen.

Nanokristalline **Diamantbeschichtungen auf Gelenkimplantaten** verbessern die Gleiteigenschaften und verringern den Verschleiß. Der Abrieb an der Grenzfläche zwischen Implantat und Knochen durch Mikrobewegungen wird reduziert.

Eine mit dem Wirkstoff Nanit® active angereicherte **Zahncreme** ermöglicht den Verschluss von freiliegenden Dentinkanälchen, die Ursache für schmerzende Zähne etwa bei heißen oder kalten Reizen. Das Biokomposit aus Nano-Apatit und Protein induziert die Mineralisation von körpereigenem Apatit.

verzweigten Makromolekülen basierendes Gel, das vor der Übertragung sexueller Krankheiten, insbesondere von HI-Viren und Herpes-simplex-Viren (HSV) schützen soll. Es wird derzeit in Humanstudien auf seine Wirksamkeit untersucht. Das wohl bekannteste deutsche Produkt ist die Nanokrebstherapie von Dr. Andreas Jordan, der die Grundlagenforschung für diese neuartige Krebstherapie an der Berliner Charité durchgeführt hat, bevor er sich mit seinem Therapieansatz selbstständig machte. Es handelt sich dabei um eine Thermo-therapie, bei der eisenoxidhaltige Nanopartikel mit Hilfe von dreidimensionalen bildgebenden Verfahren in die Tumorzellen gespritzt werden. Durch ein externes magnetisches Wechselfeld, das millimetergenau jede Region im Körper erhitzen kann, werden die Nanopartikel und damit der Tumor auf bis zu 75 Grad Celsius aufgeheizt. Das umliegende Gewebe wird dabei kaum geschädigt. Zurzeit laufen klinische Phase-II-Studien bei Patienten mit Gehirntumoren und Prostatakrebs. Die durchschnittliche Lebenserwartung von Patienten mit Glioblastom hätte in Studien gesteigert werden können, versichert Jordan. Genaue Ergebnisse sollen bis Ende des Jahres veröffentlicht werden.

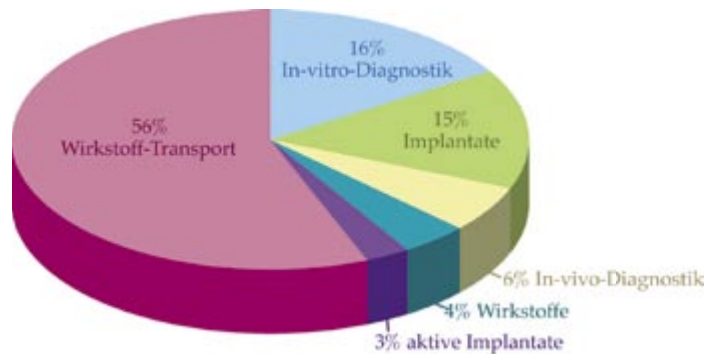


Gezielte Behandlung des kranken Gewebes

Nanopartikel werden häufig als Trägersystem für Wirkstoffe verwendet, die dank eines zusätzlichen, zielgebenden Moleküls direkt ins kranke Gewebe transportiert werden. Mehr als 100 solcher Nanotransportsysteme werden bereits in klinischen Studien getestet [2]. Als Nanovehikel fungieren dabei Liposome, Polymer-Nanopartikel, Mizellen, Polymer-Wirkstoff-Konjugate oder auch anorganische Nanopartikel meist auf Basis von Metalloxiden. „Drei Transportwege sind dabei besonders attraktiv“, präzisiert Dr. Michael Bur vom Institut für Biopharmazie und Pharmazeutische Technologie der Universität Saarbrücken: durch Inhalation, transdermal und über den Verdauungstrakt. Letzterer ist ein Schwerpunkt der Saarbrücker Forscher: „Im Tierversuch haben wir bereits zeigen können, dass mit antiinflammatorischen Arzneimitteln bestückte Nanopartikel sich bei Darmentzündungen bevorzugt in der entzündeten Darmschleimhaut einlagern. So können wir direkt am Ort des Geschehens die Medikamente freisetzen und die Therapie effizienter machen“, erzählt Bur. Der nächste Schritt sind nun klinische Studien am Menschen. „In zehn bis fünfzehn Jahren hoffen wir, eine effektive Therapie für Menschen mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn gefunden zu haben.“

Weg von der systemischen Chemotherapie?

Am weitesten fortgeschritten ist das nanotechnologische Drug-delivery-System in der Krebstherapie. Einer der ersten Forscher auf diesem Gebiet ist Prof. Jörg Kreuter von der Universität Frankfurt. Er hat herausgefunden, dass in liposomale Nanopartikel verpacktes Doxorubicin, ein häufig verwendetes Zytostatikum in der Chemotherapie, deutlich weniger kardio- und gewebetoxisch wirkt [3]. Es gelang ihm zudem nachzuweisen, dass für das verpackte Doxorubicin sogar die für die meisten Arzneimittel unüberwindbare Blut-Hirn-Schranke (BHS) kein Hindernis ist [4]. Im Rattenversuch konnte dadurch die Überlebensdauer bei Ratten mit Glioblastomen signifikant erhöht und eine Remission des Tumors in 20 bis 40 Prozent der Fälle erreicht werden. In einer Folgestudie [5] konnte Kreuter nun zeigen, dass eine längere Gabe von nano-verpacktem Doxorubicin das Tumorgewebe in Ratten weiter deutlich reduziert; nach 30 Tagen



lebten noch alle Versuchstiere. Allerdings können mit den Drug-delivery-Systemen nur solide Tumoren erfasst werden, denn nur sie sind mit Blutgefäßen versorgt. Für Metastasen im Blutstrom funktioniert der Wirkstofftransport nicht.

Eine Zulassung zum Einsatz in der Tumorthherapie erhielten bereits mehrere liposomale Zubereitungen (darunter DaunoXome®, Myocet®, Doxil®/Caelyx®). In Europa wurde 2008 dann das erste nanopartikeluläre Präparat Abraxane®, eine Paclitaxel-Zubereitung auf Basis von Albumin-Nanopartikeln gegen metastasierenden Brustkrebs zugelassen. Obwohl der darin enthaltene Wirkstoff Paclitaxel kaum wasserlöslich ist, handelt es sich bei Abraxane® durch den Einsatz der Nanotechnologie um eine alkoholfreie Zubereitung. „Bei den bisher im Rahmen der Chemotherapie eingesetzten Injektionslösungen auf Alkoholbasis sind Sie in kurzer Zeit von null auf zwei Promille“, formuliert es Prof. Klaus Langer, Leiter des Instituts für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie an der Universität Münster. „Die wässrige Zubereitung erhöht neben dem Targetingeffekt die Akzeptanz von Abraxane® noch einmal zusätzlich.“

Selbst die inhalative Krebstherapie scheint nicht völlig utopisch. Auf dem Gebiet der inhalativen Nanomedizin ist Prof. Claus-Michael Lehr, Leiter des Instituts für Biopharmazie und Pharmazeutische Technologie engagiert. „Wir versuchen herauszufinden, wie Medikamente den Clearance-Mechanismen der Lunge entgehen könnten, um eine retardierte Medikation zu ermöglichen. Die Nanotechnologie eröffnet dabei sehr interessante Möglichkeiten. Im präklinischen Bereich haben wir hierfür anhand der Trachea eines Hühnerembryos bereits ein Modell entwickelt“ [7]. Lehr hält nicht nur eine Krebsmedikation per Inhalation für realistisch, sondern auch zahlreiche andere Medikationen. „Warum sollten wir alles über den Gastrointestinaltrakt in den Körper aufnehmen und die Lunge als Tabu betrachten?“ Das sehen Politiker genauso und fördern mit NanoInhale Forschungsvorhaben in dieser Richtung [1].

Abbildung 2: Anwendungsbereiche nanomedizinischer Produkte und Verfahren

Quelle: modifiziert nach Wagner et. al.: Nanomedicine: Drivers for development and possible impacts. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities 2008

Kreuter zeigt, dass auch der Nervenwachstumsfaktor per Nanovehikel die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann [6]: Basis für eine Therapie etwa der Alzheimerkrankheit?

Das Leitprojekt NanoCare brachte im Juni erste Ergebnisse zur Sicherheit in der Nanotechnologie: www.nanopartikel.info

Mehr Forschung zur Toxizität

Schon heute nehmen wir täglich unzählige Nanopartikel auf. „Auch Feinstaub und Zigarettenrauch bestehen in großen Teilen aus ultrafeinen Partikeln“, bringt es Kreuter auf den Punkt. „Die winzigen Teilchen lösen sich überproportional schneller, sodass Nanopartikel aus giftigen Substanzen eine höhere Giftigkeit besitzen als größere Teilchen“, erläutert der Frankfurter. Für Nanopartikel gibt es zudem aufgrund ihrer Größe kaum Barrieren, sodass sie sich über den Blutkreislauf im ganzen Körper verteilen. „Schwermetalle zum Beispiel oder die häufig als Arzneiträger vorgeschlagenen Partikel aus Cadmium verbieten sich deswegen für therapeutische Anwendungen. In der Nanomedizin werden daher ausschließlich biokompatible oder gar biodegradierbare Substanzen wie zum Beispiel Albumin als Trägermaterial verwendet.“



Abbildung 3:
Herstellung der
Nanopartikel

Quelle: MagForce
Nanotechnologies AG

„Die in der Medizin verwendeten Nanopartikel werden relativ schnell vom Körper abgebaut, weshalb chronische Wirkungen weniger zu befürchten sind“, ergänzt Dr. Otto Creutzenberg vom Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM) in Hannover, schränkt aber ein: „Sicherheitsrelevante Vorgaben für nanotechnologiebasierte Medizinprodukte sind noch in Arbeit und es wird voraussichtlich auch noch einige Jahre dauern, bis man sich international auf konkrete Richtlinien bezüglich chronischer Wirkungen von Nanopartikeln geeinigt hat. Die Produktion nanomedizinischer Produkte läuft quasi parallel.“ Der Biophysiker Dr. Wolfgang Kreyling vom Helmholtz-Zentrum München gibt zu bedenken, dass „Partikeleffekte bei rascher Abbaubarkeit tatsächlich weniger berücksichtigt werden müssen. Doch bezüglich ihrer Abbaustoffe, die nicht körpereigene Moleküle sind und der Körper verarbeiten muss, gibt es erhebliche Wissenslücken. Hier müsste viel mehr Forschung betrieben werden. Eisenoxidpartikel, wie sie in der Thermokrebstherapie in die Tumoren von

schwerstkranken Patienten gespritzt werden, sind nicht biodegradierbar und lösen sich extrem langsam auf. Wenn der Tumor dann tatsächlich weg ist, haben die Patienten aber die Eisenoxidnanopartikel überall im Körper sitzen. Bei dieser Therapie übertrifft jedoch der Nutzen die potenziellen Nebenwirkungen. Zulassungen für nanomedizinische Produkte werden aber zu Recht nur für ein ganz bestimmtes, schwer krankes Patientenkollektiv gegeben.“

Kosmetika sind nicht risikolos

Fachleute diskutieren vor allem die transdermale Anwendung von nanostrukturierten Kosmetika. Nanostrukturiertes Titandioxid beispielsweise reflektiert in Sonnenschutzcremes die UV-Strahlung. Sonnencremes mit Mikropartikeln sind an der weißen Farbe zu erkennen, die mit Nanopartikeln sind durchsichtig. „Das nicht biokompatible Titandioxid kann zumindest nicht die gesunde Haut passieren. Wie es mit durch Sonnenbrand oder eine Rasur geschädigter Haut aussieht, ist eine andere Sache“, gibt Bur zu bedenken. Auch über Haarfollikel können die Nanoteilchen ins durchblutete Gewebe geraten. Studien zur Langzeitwirkung gibt es auch hier keine.

Bislang war zudem völlig unklar, wie der Transport der Wirkstoffe innerhalb der Zellen abläuft. „Das ist wie eine Blackbox“, umschreibt es Prof. Christoph Bräuchle vom Institut für Chemie und Biochemie der Universität München. „Man gibt vorn etwas hinein und wartet ab, ob hinten etwas herauskommt. Ob der Wirkstoff angekommen ist, haben wir erst erfahren, wenn die Wirkung eingesetzt hat oder eben ausgeblieben ist. Was in der Zelle passiert und ob die Partikel in der Zelle womöglich noch andere Dinge tun, als wir bislang wissen, ließ sich noch nicht überprüfen.“ Das wird sich wohl bald ändern, denn der Münchner Physikochemiker hat nun mit Kollegen dank der hochempfindlichen Einzelmolekül-Fluoreszenzmikroskopie den Weg einzelner Nanopartikel in die Zelle hinein sichtbar gemacht [8]. „Wir haben feststellen können, dass sich das Nanovehikel in der Zelle ungerichtet und oft auf ungewöhnliche Weise bewegt.“ Das neue Verfahren ist nicht nur unter dem Aspekt der Nanosicherheit interessant, es liefert auch Erkenntnisse, mit denen Nanoträgersysteme der Zukunft optimiert beziehungsweise neue Trägersysteme entwickelt werden können. Die Nanomedizin verändert sich eben beinahe monatlich.

Die Literatur kann
in der Redaktion
erfragt werden.