

Impfen über die Haut – Gezielter Wirkstofftransport mit Hilfe von Nanopartikeln

Forschenden am Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung in Potsdam ist es gelungen Nanopartikel so weiterzuentwickeln, dass sie von speziellen Zellen der menschlichen Haut aufgenommen werden können. Diese sogenannten Langerhans Zellen koordinieren die Immunantwort und alarmieren den Körper, wenn Erreger oder Tumore im Organismus auftreten. Mit dieser neuen Technologieplattform könnten nun gezielt Wirkstoffe, zum Beispiel Impfstoffe oder Medikamente, in Langerhans Zellen eingebracht werden, um eine kontrollierte Immunantwort zu erreichen.

Die Haut ist ein besonders attraktiver Ort für die Applikation vieler Medikamente, die das Immunsystem beeinflussen. Die geeigneten Zielzellen liegen in der Haut nur wenige Mikrometer unter ihrer Oberfläche. Die Langerhans-Zellen befinden sich in dieser obersten Hautschicht, der Epidermis. Diese Zellen können nach lokaler Anwendung eines Wirkstoffs zu einer Reaktion im gesamten Körper der Patienten führen.

Langerhans Zellen - Experten der Keimabwehr

Für die Entwicklung eines gezielten Wirkstofftransports, der die Medikamente direkt an Langerhans Zellen liefert, macht man sich deren natürliche Funktion zunutze: Als professionelle, Antigen-präsentierende Zellen erkennen sie Erreger, nehmen diese auf und präsentieren Bestandteile dieser Pathogene an Effektorzellen des Immunsystems, den T-Zellen. Für die Erkennung und Aufnahme verwenden die Langerhans Zellen Rezeptoren auf ihrer Oberfläche, die die Umgebung nach Pathogenen durchsuchen. Erreger werden so anhand von Zuckerstrukturen erkannt, die sie auf ihrer Oberfläche tragen. Langerin, ein Protein aus der Familie der C-Typ Lektine, ist ein solcher Rezeptor auf Langerhans Zellen und dient der Erkennung von Viren und Bakterien. Die spezifische Expression des Langerins auf Langerhans-Zellen erlaubt einen gezielten Transport von Therapeutika um gleichzeitig Nebenwirkungen zu minimieren.

Ein Forscherteam um Dr. Christoph Rademacher am Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung konnte sich nun das Wissen um die zugrundeliegenden Erkennungsmechanismen mit atomarer Auflösung zunutze machen. Es gelang ihnen eine synthetische, zuckerähnliche Substanz zu entwickeln, die nun spezifisch an Langerin auf der Oberfläche von Langerhans Zellen bindet. In Zusammenarbeit mit einem wissenschaftlichen Team des Labors für Langerhans Zellforschung der Medizinischen Universität Innsbruck wurden Nanopartikel entwickelt, die durch diese Wechselwirkung in Langerhans Zellen der menschlichen Haut aufgenommen werden können. Damit legen die Forschenden den Grundstein für weitere Entwicklungen um z.B. Impfstoffe direkt über die Haut genau an die Immunzellen auszuliefern, die später für die Aktivierung des Immunsystems des ganzen Körpers verantwortlich sind. Auf der Basis dieser Erkenntnisse lassen sich in Zukunft möglicherweise neuartige Impfstoffe gegen Infektionen oder auch Immuntherapien zur Behandlung von Krebs oder Autoimmunerkrankungen entwickeln.

Ausgangspunkt waren die Arbeiten von Ralph M. Steinman (Nobelpreis 2011) und anderer Wissenschaftler, die das Potential der dendritischen Zellen zeigten. Die Langerhans Zellen gehören dazu, und sind in der Lage eine Immunantwort auszulösen. Diese Erkenntnisse wurden in Folge für die Anwendung in der Krebstherapie weiterentwickelt und es konnte bewiesen werden, dass eine

Immunantwort über künstlich eingebrachte Antigene erreicht werden kann. Spätere Arbeiten bestätigten dies und zeigten zudem, dass auch menschliche Langerhans Zellen in der Lage sind, das Immunsystem zu aktivieren, was für eine Impfstoffentwicklung über die Haut besonders interessant ist. Eine gezielte Lieferung von Immunmodulatoren an Langerhans Zellen wäre somit erwünscht. Dies wird aber durch das komplexe Umfeld der Haut, vor allem durch konkurrierende Fresszellen, den Makrophagen, in diesem Gewebe häufig erschwert oder sogar verhindert. So können Wirkstoffe, welche die Langerhans Zellen nun nicht mehr erreichen, durch Aufnahme in benachbarte Zellen zu ungewollten Nebenwirkungen führen.

Bindung durch synthetische Zucker

Basierend auf Erkenntnissen zur Erkennung der natürlichen Zuckerliganden des Langerins wurde nun in der Arbeitsgruppe um Dr. Christoph Rademacher ein künstlicher Ligand entwickelt, welcher spezifisch an das Langerin auf Langerhans Zellen bindet. Dazu wurden synthetische Zucker im Labor hergestellt und ihre Wechselwirkungen mit dem Rezeptor durch Kernresonanzspektroskopie untersucht. Mit dieser Methode konnten die Forschenden bestimmen, welche Atome des Liganden mit welchen Anteilen des Rezeptors wechselwirken. Über diesen Struktur-basierten Ansatz gelangten sie dann zu einer Verbindung, die auf Nanopartikeln verankert und getestet werden konnte. Bei diesen Partikeln handelt es sich um Liposomen, welche ohne den Liganden bereits seit vielen Jahren in der Klinik als Träger für verschiedene Wirkstoffe eingesetzt werden. Der Unterschied zu bestehenden Systemen ist nun, dass der Zucker-ähnliche Ligand eine spezifische Bindung an Langerhans Zellen ermöglicht. Die Untersuchungen an diesen Immunzellen wurden in Zusammenarbeit mit der Forschungsgruppe von Assoz. Prof. Patrizia Stoitzner im Langerhans Zellforschung Labor an der Medizinischen Universität Innsbruck durchgeführt. Die Kooperation der beiden Gruppen konnte zeigen, dass die spezifische Aufnahme der Liposomen selbst in der komplexen Umgebung menschlicher Hautzellen aufrechterhalten bleibt. Zum Einsatz kamen dabei Methoden der Durchflusszytometrie und der konfokalen Mikroskopie.

Diese liposomalen Partikel stellen nun möglicherweise eine allgemein anwendbare Plattform dar, mittels derer die Forschenden am MPI für Kolloid- und Grenzflächenforschung in Zukunft an der Entwicklung von neuartigen Impfstoffen arbeiten können.

Originalpublikation:

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscentsci.9b00093>

Weitere Informationen:

http://www.mpikg.mpg.de/6111529/news_publication_13499964_transferred