

Wie sich die Blut-Hirn-Schranke überwinden lässt

Die Blut-Hirn-Schranke ist eine mächtige Barriere. Sie verhindert, dass Substanzen aus dem Blut ins Gehirn gelangen, die dem empfindlichen Organ schaden könnten. Allerdings lässt sie auch die meisten Medikamente nicht hindurch, weshalb Wissenschaftler schon lange nach Wegen suchen, um die Schranke gezielt zu öffnen und zu schließen. Einen möglichen Schalter hat jetzt ein Team des Berliner Leibniz-Forschungsinstituts für Molekulare Pharmakologie (FMP) um Dr. Gerd Krause gemeinsam mit Forschern der Berliner Charité sowie Arbeitsgruppen aus Heidelberg, Wien und Rennes entdeckt. Im Fachblatt *Biomaterials* stellen sie das aus Bakterien gewonnene und gezielt veränderte Protein vor.

Kaum ein Organ ist so empfindlich wie das Gehirn. Um die sensiblen Nervenzellen vor Giftstoffen und Krankheitserregern zu schützen, haben Landwirbeltiere, folglich auch der Mensch, eine spezielle Schutzschicht entwickelt: die Blut-Hirn-Schranke. Gebildet wird diese Barriere durch Endothelzellen, mit denen die Innenwände der Blutgefäße im Gehirn ausgekleidet sind. Ein Netzwerk aus Proteinen, sogenannte Tight Junctions, schweißt diese Zellen fest zusammen und dichtet sie dadurch nach außen hin ab.

Nur sehr kleine oder fettlösliche Moleküle wie beispielsweise Alkohol können die Blut-Hirn-Schranke durchdringen. „Viele Medikamente, die zum Beispiel bei Hirntumoren oder neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer helfen könnten, scheitern hingegen an dieser Schutzschicht“, sagt Dr. Gerd Krause vom FMP. Er und sein Team haben daher, unterstützt von Fördermitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft, nach einer Methode gesucht, um die Blut-Hirn-Schranke kurzzeitig öffnen und wieder schließen zu können.

Ein verändertes Bakterienprotein diene als Türöffner

Das wichtigste Protein, aus dem die Tight Junctions der Blut-Hirn-Schranke bestehen, ist das Cldn5, das zur Familie der Claudin-Proteine gehört. „Ein vielversprechender Kandidat als Türöffner schien uns daher ein Enterotoxin zu sein, das von dem Bakterium *Clostridium perfringens* gebildet wird“, sagt Krause. Dieses CPE genannte Eiweiß bindet gewöhnlich an Cldn3 und Cldn4, nicht aber an Cldn5.

Um das CPE zunächst von seinen toxischen Eigenschaften zu befreien, verwendeten die Forscher nur einen bestimmten Abschnitt des Proteins, der die Bindungsstelle für Claudin-Proteine enthält. Anschließend versuchten sie, das Eiweißmolekül so zu verändern, dass es sich an Cldn5 heftet, um auf diese Weise gezielt die Tight Junctions der Blut-Hirn-Schranke zu öffnen.

Dr. Jonas Protze vom FMP untersuchte dazu per Computersimulation zunächst die dreidimensionale Kristallstruktur des CPE-Proteins in der Interaktion mit Cldn5. „Dabei wurde ersichtlich, aufgrund welcher Aminosäuren die beiden Proteine nicht wie Schlüssel und Schloss zusammenpassen“, erklärt Protze. Im nächsten Schritt wurden diese Proteinbausteine – ebenfalls am Computer – gegen andere ausgetauscht, um das CPE-Protein passend zu machen.

Die Schutzschicht ließ sich auf Wunsch wieder fest verschließen

Nach den Vorgaben von Protze züchtete Dr. Anna Piontek vom FMP spezielle Kolibakterien, die das veränderte CPE herstellten. „In Versuchen mit Gehirn-Endothelzellen von Mäusen, Ratten und Schweinen konnten wir im nächsten Schritt zeigen, dass der elektrische Widerstand der Epithelzellen durch die Gabe von modifiziertem CPE konzentrationsabhängig sinkt und die Schutzschicht für medikamentenähnliche Substanzen auf diese Weise durchlässiger wird“, sagt Piontek.

„Zudem stellte sich heraus, dass die Tight Junctions durch die Gabe des veränderten CPE-Proteins nicht zerstört werden“, berichtet die Wissenschaftlerin. Sie und Teams um Dr. Winfried Neuhaus in Wien und Dr. Jörg Piontek von der Charité konnten gemeinsam nachweisen, dass die erhöhte Permeabilität der Endothelzellenschicht reversibel ist und sich innerhalb einer Stunde rückgängig machen lässt. Das sei wichtig, da diese Barriere im lebenden Organismus eine sehr bedeutsame Funktion habe, betonen die Wissenschaftler. Als nächstes wollen die Forscher ihren Modulator für die Blut-Hirn-Schranke nun an Labormäusen testen.

Winfried Neuhaus, Anna Piontek, Jonas Protze, Miriam Eichner, Anne Mahringer, Eva-Anne Subileau, In-Fah M. Lee, Jörg D. Schulzke, Gerd Krause, Jörg Piontek: Reversible opening of the blood-brain barrier by claudin-5-binding variants of Clostridium perfringens enterotoxin's claudin-binding domain

Biomaterials 2018. 161:129-143

doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.01.028

Das Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie (FMP) gehört zum Forschungsverbund Berlin e.V. (FVB), einem Zusammenschluss von acht natur-, lebens- und umweltwissenschaftlichen Instituten in Berlin. In ihnen arbeiten mehr als 1.900 Mitarbeiter. Die vielfach ausgezeichneten Einrichtungen sind Mitglieder der Leibniz-Gemeinschaft. Entstanden ist der Forschungsverbund 1992 in einer einzigartigen historischen Situation aus der ehemaligen Akademie der Wissenschaften der DDR.