

GUT GESCHÜTZT ZUM ZIEL

Ribonukleinsäuren werden in vielversprechenden neuen Krebstherapien eingesetzt, um einzelne Gene gezielt stillzulegen. Liposomen transportieren die empfindlichen Moleküle unbeschadet bis ins Innere der Zellen.

TEXT NIELS BOEING

Tiefer und tiefer dringen Biologen in die enorm komplexe biochemische Maschinerie der Zellen ein. Sie entschlüsseln die Bedeutung von immer mehr Genen im Zellstoffwechsel und entdecken darin neue Abläufe. Diese Erkenntnisse wollen Pharmaunternehmen nutzen, um neue Therapien gegen Krebs, Erbkrankheiten und andere schwerwiegende Leiden zu entwickeln. Dabei setzen sie zunehmend vor allem auf die Ribonukleinsäuren, kurz RNA. Die Idee dahinter: Sie sollen gezielt einzelne Gene stilllegen oder die Bildung essenzieller Proteine ermöglichen.

Das kann aber nur gelingen, wenn RNA-Moleküle direkt in die Zielzellen des betroffenen Gewebes gelangen. „RNA-Stränge sind instabil“, sagt Andrea Engel, bei Evonik im Geschäftsgebiet Health Care, Bereich Innovationsmanagement, verantwortlich für Drug-Delivery-Technologien. Direkt in die Blutbahn injiziert, würden die Stränge vom Immunsystem schnell abgebaut. Gebraucht werden gewissermaßen Transportsysteme, die

ihre medizinische Fracht direkt ins Innere der Zelle transportieren.

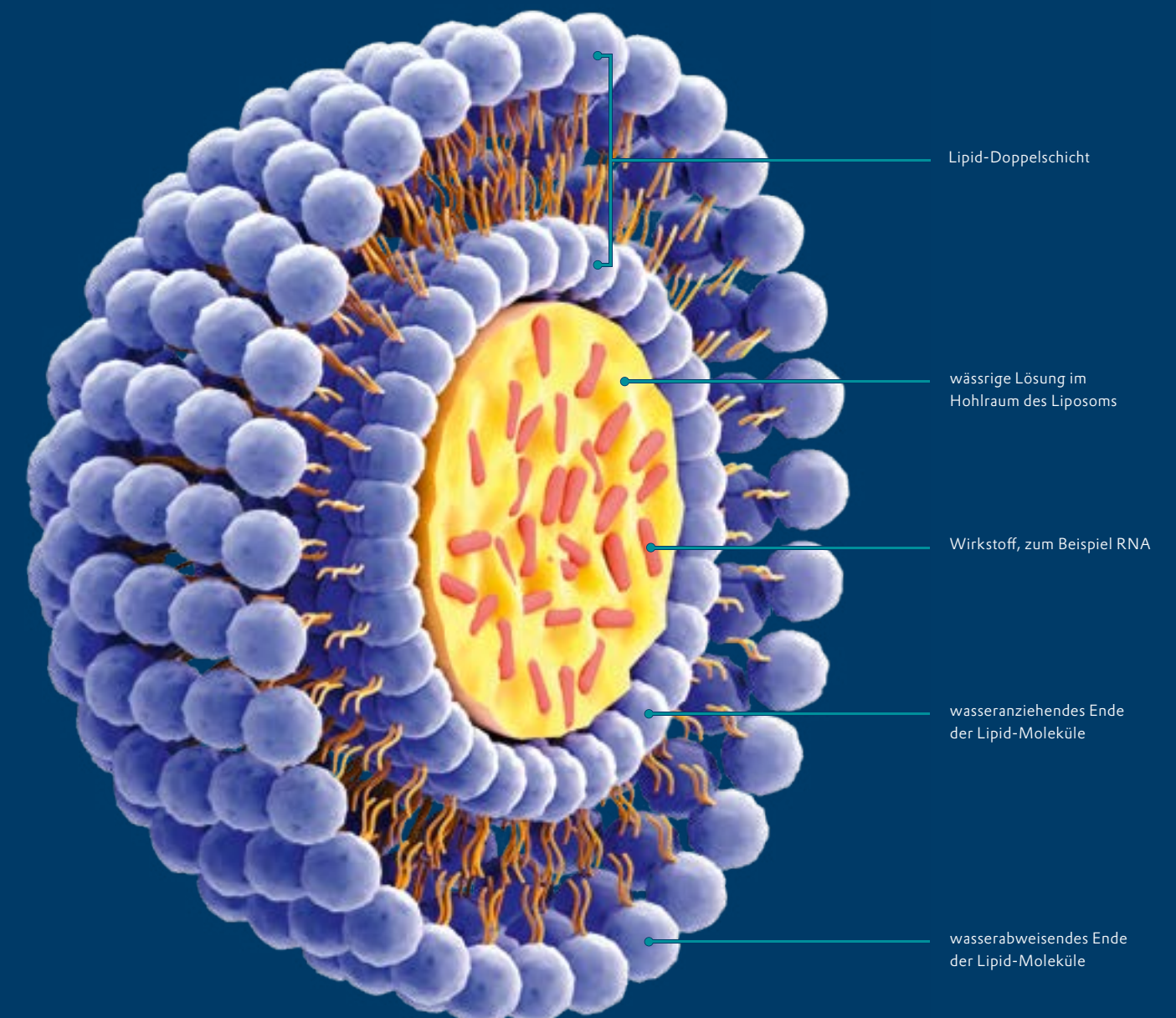
Eines der wichtigsten dieser Art sind die sogenannten Liposomen: winzige kugelförmige Strukturen, deren Hülle aus einer Doppelschicht von membranbildenden Molekülen wie Phospholipiden oder Fettsäuren besteht und die mit RNA beladen werden können. Über den Verdauungstrakt, wie im Falle von Tabletten oder Kapseln, lassen sie sich allerdings kaum verabreichen. Dort würden die RNA-beladenen Liposomen zersetzt werden. Man muss sie deshalb „parenteral“ in den Körper bringen – das bedeutet: unter Umgehung des Verdauungstrakts, also beispielsweise mittels Injektion in die Blutbahn.

COMEBACK DANK NEUER THERAPIEN

Eigentlich sind Liposomen schon lange bekannt. 1964 entdeckte sie der britische Mediziner Alec Douglas Bangham. Die ersten Zulassungen von liposomal formulierten Wirkstoffen als Medikament erfolgten vor fast 30 Jahren. 1990 kam das Mittel Ambisome gegen Pilzinfektionen auf den Markt, bei dem erstmals ein Wirkstoff mithilfe von Liposomen formuliert worden war. 1995 folgte mit dem Präparat Doxil das erste Krebsmedikament – Liposomen waren hier mit einem Wirkstoff gegen das Kaposi Sarkom beladen, später folgten weitere Indikationen.

Parallel setzte auch die Kosmetikindustrie die Formulierungen verstärkt ein. Während Liposomen sich →

Ein Liposom entsteht, wenn aufgrund von Wechselwirkungen zwei Schichten aus Lipiden sich kugelförmig anordnen. Im Innern können wasserlösliche Wirkstoffe eingelagert werden. So wird das Liposom zum Wirkstofftransporter.



dort zur Standardtechnologie entwickelten, wurde es um ihre medizinische Anwendung in den Nullerjahren ruhiger. „Inzwischen erleben Liposomen ein Comeback, weil sie sich so gut für neue Therapien mit RNA- oder DNA-Strängen eignen“, sagt Stefan Randl, bei Evonik verantwortlich für das Innovationsmanagement im Geschäftsgebiet Health Care. Liposomen sind im Vergleich zu anderen Mikro- und Nanopartikeln, die zum gleichen Zweck eingesetzt werden, deutlich flexibler zu produzieren, weil sich damit mehr Hilfs- und Wirkstoffe kombinieren lassen.

Weil mit liposomenbasierten RNA-Therapien ein neues Segment im pharmazeutischen Markt entsteht, übernahm Evonik 2016 Transferra Nanoscience. Das kanadische Unternehmen mit Sitz in Vancouver hat eine Technologie entwickelt, mit der sich Liposomen in einem eng umgrenzten Größenbereich sehr präzise herstellen lassen. „Die Transferra-Mitarbeiter waren von der Übernahme begeistert, denn mit Evonik eröffneten sich neue Möglichkeiten, ihr Know-how einzusetzen“, erinnert sich Randl. Inzwischen sind sie Teil der Evonik Vancouver Laboratories mit mittlerweile 80 Beschäftigten.

Die Herstellung der liposomalen Wirkstoffformulierung erfolgt in einem Extrusionsverfahren. Zunächst werden Fettsäuremoleküle, die zur Klasse der Lipide gehören, in einer ethanolischen Lösung mit einer wässrigen Phase vermischt, in der sich der Arzneistoff befindet. Bei der Durchmischung entstehen Strukturen, in denen die Lipide eine Doppelschicht bilden. Man kann sich die Lipide als längliche Moleküle mit je einem wasserabweisenden und einem wasseranziehenden Ende vorstellen. Diese Stränge richten sich in zwei Schichten parallel zueinander aus und formen aufgrund von Wechselwirkungen zwischen den Molekülen eine Kugel. Ihre Hülle ist eine Lipid-Doppelschicht – nicht unähnlich den Membranen von Zellen, weshalb Forscher von den Liposomen schon bei ihrer Entdeckung fasziniert waren.

»Liposomen erleben ein Comeback.«

STEFAN RANDL, INNOVATIONSMANAGEMENT
EVONIK HEALTH CARE

Nicht wasserlösliche medizinische Wirkstoffe sammeln sich bei der Herstellung der Formulierung in der Lipid-Doppelschicht, wasserlösliche im Innern der Kugel.

Anschließend werden die wirkstoffbeladenen Liposomen durch eine Membran gedrückt, deren Poren einen Durchmesser von beispielsweise 100 Nanometern haben können. Das ist weniger als ein Hundertstel des Durchmessers vieler menschlicher Gewebezellen. Die Liposomen formen sich beim Durchgang durch die Membran neu. Dadurch wird die ursprüngliche Dispersion mit Liposomen homogener, die Größenverteilung verringert sich. Am Ende des Extrusionsprozesses erhält man Liposomen, die allesamt eine ähnliche Größe haben.

„Der Vorteil des Verfahrens ist, dass sich die Produktionsmengen gut skalieren lassen“, sagt Randl. Von wenigen Millilitern bis hin zu Chargen von 200 Litern ist mit dem Extrusionsverfahren der Evonik Vancouver Laboratories eine erstaunliche Bandbreite an Produktionsmengen machbar. Zur Veranschaulichung: Eine Charge von 50 Litern ergibt theoretisch 2.500 Dosen à 20 Milliliter, wie sie etwa bei dem Medikament Doxil üblich sind. Das Verfahren ermöglicht dank Membranen mit verschiedenen Porengrößen Liposomen mit einem maximalen Durchmesser von 50 bis 200 Nanometern.

TARNUNG GEGEN DIE KÖRPERABWEHR

RNA-Stränge sind Kopien einzelner Gene (siehe Infokasten rechts). Die Reihenfolge ihrer Nukleinbasen wird im Innern der Zelle – ähnlich wie Lochkarten – ausgelesen. Sie bestimmt, welche Aminosäuren aneinandergekettet werden und Proteine bilden, die maßgeblich den Stoffwechsel in der Zelle regeln.

In Krebszellen ist das Genom mutiert, sodass einzelne Gene permanent die Anweisung an die Zelle übermitteln, sich zu teilen und damit einen Tumor wuchern lassen. Andere, aufgrund von Erbkrankheiten defekte Gene werden nicht mehr ausgelesen, was etwa zu Stoffwechselerkrankungen führt. Die Anweisungen dazu übertragen RNA-Stränge. Hier setzt die Idee der RNA-Interferenz an: Bringt man in die Zelle RNA-Stränge ein, deren Nukleinbasen-Abfolge komplementär zur zell-eigenen RNA ist, wird diese gehemmt. Die RNA-Stränge werden siRNA genannt, kurz für Small Interfering RNA,

wenn sie die RNA ausgelesener Gene blockieren, oder miRNA, für Micro RNA, wenn sie andere RNA-Stränge im Zellstoffwechsel hemmen.

Mittels Liposomen lässt sich die siRNA in die Zelle transportieren. Die Liposomen verschaffen ihr eine Art Schutzmantel, in dem sie unbemerkt von der Körperabwehr transportiert werden kann. Diese Abschirmung funktioniert noch besser, wenn die Hülle der Liposomen mit Polyethylenglykol-Molekülen versehen wird. Den Weg zu den Zielzellen finden die Liposomen, weil die Blutgefäße im Tumorgewebe im Unterschied zu anderen Geweben löchrig sind. Die Liposomen können also aus der Blutbahn in das kranke Gewebe einsickern und dort in die Zellen eindringen. Zwar erreichen bei diesem passiven Drug Targeting weniger als ein Prozent der Liposomen das Tumorgewebe, doch gelangt so immer noch deutlich mehr von einem Wirkstoff in die Zellen, als wenn man ihn direkt in die Blutbahn injizieren würde.

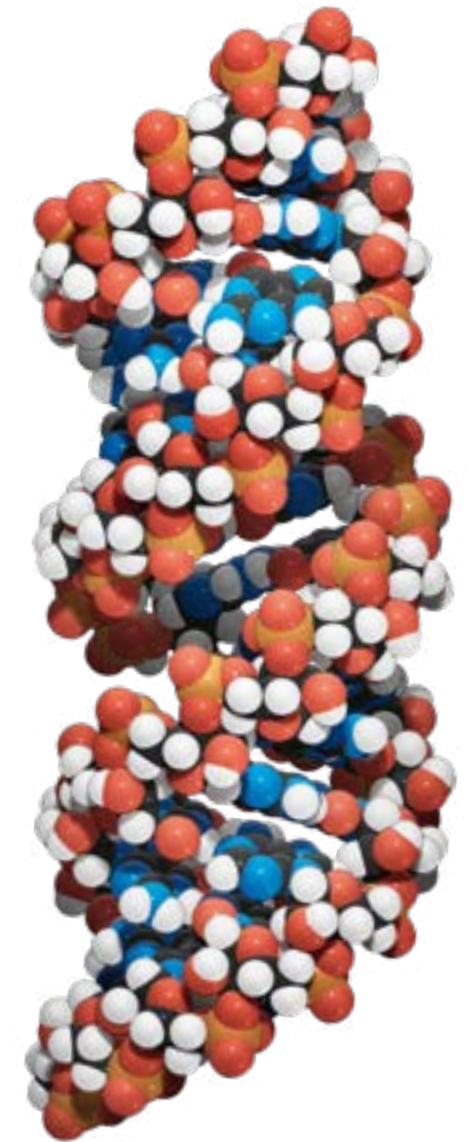
Verschiedene Pharmaunternehmen haben siRNA entwickelt, die Leberkrebszellen absterben lassen oder die unkontrollierte Zellteilung von Tumorzellen drastisch verringern können. „Einige RNA-Liposomen-Präparate sind bereits in klinischen Studien der Phase III“, sagt Engel. Es sei daher wahrscheinlich, dass die ersten derartigen Therapien in den kommenden Jahren die Marktzulassung bekommen werden.

MARKT MIT WACHSTUMSPERSPEKTIVEN

Analog zu RNA-Verfahren lassen sich mit Liposomen auch Gene, also DNA-Stränge, in eine Zelle transportieren. Das macht die Vesikel für neuartige Gentherapien interessant. Randl erwartet dann auch ein beträchtliches Wachstum auf dem Markt für RNA- und DNA-Therapien.

Evonik bietet hierfür nicht nur die Entwicklung und Formulierung geeigneter Liposomen an. Pharmaunternehmen können auch den ursprünglich von Transferra Nanoscience entwickelten LIPEX®-Extruder beziehen. Das Gerät wird mit austauschbaren Membranen geliefert. Damit sind die Pharmaunternehmen in der Lage, Liposomen in verschiedenen Größen zu produzieren – je nach Wirkstoff und Anwendung.

Mit den ersten RNA- und DNA-Therapien wird das Marktsegment jedoch noch nicht ausgereizt sein. Eine weitere Verbesserung, an der viele Forschungsinstitute in aller Welt arbeiten, ist das Active Drug Targeting. Dazu werden Transportsysteme wie Liposomen mit weiteren Molekülen versehen, die etwa an Rezeptoren von Tumorzellen andocken. Das Ziel ist es hier, dass in der Blutbahn keine Liposomen mehr verloren gehen und sie möglichst vollständig im Zielgewebe ankommen. Dank der Präzisionsmedizin des Drug Targeting werden sich in Zukunft Möglichkeiten eröffnen, die heute noch kaum vorstellbar sind. —



Die Boten-RNA ist ein langes, gewundenes Molekül, das Teile der DNA kopiert und so genetische Informationen für den Aufbau von Eiweißen transportiert.

i Nukleinsäuren

Nukleinsäuren wie DNA und RNA sind Moleküle, die maßgeblich aus Nukleinbasen aufgebaut sind. In der DNA sind dies Adenin (A), Thymin (T), Cytosin (C) und Guanin (G), die jeweils in den Paaren A-T und C-G angeordnet sind. Dadurch entsteht die für DNA typische Form einer verdrehten Strickleiter, deren Sprossen die A-T- oder C-G-Verbindungen sind. Die Abfolge der Nukleinbasen in der DNA codiert die Gene. Dabei stehen jeweils drei Basenpaare für verschiedene Aminosäuren, die in Ribosomen aneinandergekettet werden und so Proteine bilden. Die Boten-RNA ist eine einsträngige Kopie dieser Abfolge in der DNA, wobei Uracil (U) das Thymin ersetzt. Den Kopiervorgang nennt man Transkription. Die RNA überträgt die in der Basenpaar-Abfolge enthaltene Information vom Gen an das Ribosom. Neben der wichtigen Boten-RNA gibt es in der Zelle weitere RNA-Stränge mit anderen Funktionen wie die ribosomale RNA oder die Transfer-RNA.