

1236 22. Oktober 2012

Presseinformation



Gelgerüst des Lungenschleims hindert Nanopartikel am Durchkommen

Wissenschaftler des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) und der Universität des Saarlandes haben die physikalischen Eigenschaften des Lungenschleims enträtselt: Sie fanden heraus, dass im Lungenschleim ein steifes Gelgerüst große, mit Flüssigkeit gefüllte Poren voneinander trennt und die Bewegung von Nanopartikeln über Porengrenzen hinweg verhindert. Die Ergebnisse vertiefen das Verständnis von Erkrankungen der Atmungsorgane, insbesondere von Infektionen, und unterstützen die Entwicklung neuer Medikamente zur Inhalation. Ihre Forschungsergebnisse veröffentlichten die Wissenschaftler jetzt in der renommierten Fachzeitschrift *Proceedings of the National Academy of Science (PNAS)*.

Schleim, auch „Mucus“ genannt, überzieht die innere Oberfläche unserer Atemwege. Das zähfließende Gel befeuchtet die Lunge und verhindert, dass Viren oder kleine Partikel wie Dieselruß ungehindert eindringen. Ungeklärt war bisher, wie weit sich solche Nanopartikel durch den Schleim der Lunge bewegen können. Wissenschaftliche Ergebnisse hierzu widersprachen sich. So konnte bisher auch nicht erklärt werden, warum bei der Entwicklung von Medikamenten, die inhaliert werden sollen, Wirkstoff-Nanoteilchen bisweilen nicht am anvisierten Wirkort in den Lungenzellen ankamen, sondern schlicht im Schleim stecken blieben.

Dies haben Pharmazeuten und Physiker jetzt in einer unter anderem von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) finanzierten Studie herausgefunden. An der Studie beteiligten sich Wissenschaftler des Helmholtz-Instituts für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS), einer Außenstelle des HZI, sowie Forscher der Saar-Uni, der Université Paris-Diderot und von Fresenius Medical Care Deutschland. „Der Mucus der Lunge ist ein besonderes Gel. Er ist völlig anders gebaut als andere Gele“, erläutert Claus-Michael Lehr, Professor für Biopharmazie und Pharmazeutische Technologie der Saar-Uni und Leiter der Abteilung „Wirkstoff-Transport“ am HIPS. „Normale“ Gele besitzen eine Mikrostruktur, die einem filigranen Spinnennetz aus dünnen, feinsten Fäden gleicht, die kleine Poren umschließen. Beim Blick durchs Mikroskop wirkt der Lungenschleim dagegen wie ein Schwamm: Steife, dicke Gelstäbe trennen große, mit Flüssigkeit gefüllte Poren. „Diese Gerüstproteine werden Mucine genannt“, erklärt Professor Lehr. Die Forscher haben jetzt bewiesen, dass Nanopartikel an diesen Strukturen wie an den Gitterstäben eines Käfigs hängen bleiben. Dass in vielen Untersuchungen die Nanopartikel im Schleim als sehr beweglich erschienen, erklärt sich daraus, dass bei diesen Forschungen im Nanometerbereich gearbeitet wurde: Die Partikel bewegen sich innerhalb einer Pore völlig ungehindert; erst wenn sie die einzelnen Poren zu überwinden versuchen, werden sie an den „Stäben“ ausgebremst.

„Unsere Ergebnisse helfen uns zu verstehen, wie Infektionskrankheiten der Atemwege entstehen und wie diese besser bekämpft werden können. Sie sind insbesondere eine wichtige Grundlage für die Entwicklung inhalativer Medikamente“, erklärt Professor Lehr. Hierbei muss nach den neuen Erkenntnissen berücksichtigt werden, wie die Wirkstoffe das Gelgerüst des Schleims überwinden können. Dafür kommen so genannte mucolytische Verfahren in Betracht, bei denen die Stäbe quasi durchschmolzen werden:

Diese lösen sich vor dem Nanopartikel auf, lassen ihn passieren, und schmelzen hinter ihm wieder zusammen.

Die Experimentalphysiker der Saar-Uni um Professor Christian Wagner untermauerten die Annahme unter anderem mit der Optischen Pinzette. Sie erlaubt es, kleinste Teilchen mit gebündelten Laserstrahlen wie mit einer Pinzette anzufassen und zu bewegen. „Über die Laserstrahlen der Optischen Pinzette können wir die Kraft messen, die erforderlich ist, um das Teilchen im Gel zu bewegen. Das ermöglicht uns, Rückschlüsse über das Medium zu ziehen, durch das die Kugel bewegt wird“, erklärt Professor Wagner. „Wir konnten die Kugel mit gleichbleibender Kraft durch die flüssige Phase im Inneren der Pore ziehen – genauso wie in einem normalen Gel. Wenn aber die Kugel gegen die Porenwand, also auf die Gelstäbe des Schleims stieß, konnte der Laserstrahl sie nicht weiter bewegen“, erläutert Wagner.

Auch Versuche mit dem Rasterkraftmikroskop und weitere Experimente untermauern die These: So durchdrangen Eisen-Nanopartikel unter dem Einfluss eines magnetischen Kraftfeldes das „normale“ Vergleichsgel ohne Schwierigkeiten, den Lungenschleim aber nicht. Strukturanalysen des Schleims wurden mit Hilfe der so genannten Kryoelektronenmikroskopie von Wissenschaftlern der Fresenius Medical Care Deutschland durchgeführt.

Die Erkenntnisse über die spezielle Struktur des Lungenschleims werden – so erwarten die Forscher – die Entwicklung der nächsten Generation von Medikamenten gegen Erkrankungen der Atemwege beeinflussen.

(Gemeinsame Pressemitteilung des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung und der Universität des Saarlandes)

Originalpublikation:

Julian Kirch, Andreas Schneider, Berengere Abou, Alexander Hopf, Ulrich F. Schäfer, Marc Schneider, Christian Schall, Christian Wagner und Claus-Michael Lehr

Optical tweezers reveal relationship between microstructure and nanoparticle penetration of pulmonary mucus

PNAS 2012

DOI: 10.1073/pnas.1214066109

Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland

Das Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) ist eine Außenstelle des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig und wurde im Jahr 2009 vom HZI und der Universität des Saarlandes gegründet. Die Forscher suchen hier insbesondere nach neuen Wirkstoffen gegen Infektionskrankheiten, optimieren diese für die Anwendung am Menschen und erforschen, wie diese am besten durch den Körper zum Wirkort transportiert werden können.

Die Arbeitsgruppe „Wirkstoff-Transport“ erforscht die Verteilung von Arzneimitteln im Körper. Sie untersucht, wie Wirkstoffe biologische Barrieren überwinden können und sicher den vorgesehenen Wirkort erreichen. Dazu entwickelt sie unter anderem Nanotransport-Moleküle.

Das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung:

Am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) untersuchen Wissenschaftler die Mechanismen von Infektionen und ihrer Abwehr. Was Bakterien oder Viren zu Krankheitserregern macht: Das zu verstehen soll den Schlüssel zur Entwicklung neuer Medikamente und Impfstoffe liefern.

www.helmholtz-hzi.de