

Vortragsszusammenfassungen

Wissenschaftliches Hauptprogramm, Teil 1



Vortragsreihe „Dermatopharmakologie“

Wissenschaftliches Hauptprogramm Teil 1:
Vortragsreihe „Dermatopharmakologie“

Elektronenspinresonanz (ESR)/ESR-Tomographie und Fluoreszenzfarbstoffe – Einblicke in den Carrier-gesteuerten Transport in die Haut

*Dr. Sarah Küchler,
Institut für Pharmazie,
Freie Universität Berlin, Berlin*

Zur Verbesserung der Penetration von Arzneistoffen in die Haut und somit zur Optimierung der lokalen Therapie von Hauterkrankungen sind nanopartikuläre Träger-systeme wie zum Beispiel Liposome, lipidische (Solid Lipid Nanoparticles) und dendritische Trägersysteme (zum Beispiel Kern-Multischale Konstrukte) in den letzten Jahren in den Fokus der Wissenschaft gerückt. Die Effektivität dieser Nanopartikel im Hinblick auf die Hautpenetration ist bereits vielfach untersucht. Für derartige Untersuchungen sind unter anderem Fluoreszenzfarbstoffe unverzichtbar. Durch einfaches Beladen von Trägersystemen mit derartigen Farbstoffen kann mittels Hautpenetrationsstudien der Einfluss der Nanopartikel auf die Hautabsorption untersucht werden. Des Weiteren ermöglichen es Farbstoffe wie zum Beispiel Nilrot, aufgrund spezieller photometrischer Eigenschaften Aussagen bezüglich seiner Umgebung zu treffen und somit Rückschlüsse auf die Lokalisation in sowie Freisetzung aus Trägersystemen zu ziehen. Bislang ist jedoch relativ wenig über den Verbleib der Partikel nach Applikation auf die Haut bekannt, das heißt, ob sie in die Haut eindringen oder aber auf der Oberfläche verbleiben. Dies kann durch kovalente Bindung von Farbstoffen an die Trägermatrix untersucht werden. Derartige Untersuchungen sind von großer Wichtigkeit, um systemische Effekte bei topischer Partikelapplikation auszuschließen.

Ergänzend dazu liefert die ESR-Spektroskopie/-Tomographie weitere Informationen zum Verbleib der Nanopartikel nach Applikation auf die Haut sowie über deren Beladungseigenschaften. Dies ermöglicht die genaue Lokalisation aufgeladener Substanzen im Partikel. Zudem sind mittels ESR-Tomographie Prozesse, welche an der Phasengrenze Haut/pharmazeutische Formulierung ablaufen, darstellbar.



Wissenschaftliches Hauptprogramm Teil 1:
Vortragsreihe „Dermatopharmakologie“

Nanopartikel-gestütztes Targeting von Vakzinen über Haarfollikel zu Antigen-präsentierenden Zellen der Haut

*Dr. med. Annika Vogt,
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Charité Universitätsmedizin, Campus Berlin, Berlin*

Die menschliche Haut bietet als Grenzorgan mit einer Gesamtoberfläche von 1,5 – 2 m² eine große Oberfläche für Interaktionen mit Nanopartikeln und ist reich an Antigen-präsentierenden Zellen (APZ). Das Ziel unseres Projektes war es, Möglichkeiten für die Verwendung von Nanocarriern als Trägersysteme zum Einbringen von Impfstoffen in die Haut zu untersuchen. Wir kombinierten mikroskopische Techniken mit Zellseparation, durchflusszytometrischen Untersuchungen und In-vivo-Laserscanmikroskopie, um Penetration, Translokation und Partikeltransport an exzidiierter menschlicher Haut und an C57Bl6-Mäusen zu charakterisieren. In beiden Modellen identifizierten wir den Haarfollikel als Penetrationsweg für topisch applizierte Partikel und konnten für Partikel bis ca. 200 nm nach Induktion einer Barrierestörung und Öffnung von Haarfollikeln durch Cyanoacrylate Skin Surface Stripping (CSSS) eine Translokation in das perifollikuläre Gewebe sowie Aufnahme durch Keratinozyten und durch APZ der Haut zeigen. Mit Hilfe von konfokaler Laserscanmikroskopie konnten wir die Translokation der Partikel am Mausmodell in vivo darstellen und Partikeltransport in Assoziation mit Haut-APZ bis in die drainierenden Lymphknoten (LK), übergeordnete LK-Stationen und in die Milz nachweisen. Wir zeigten Immunogenität von transkutan applizierter DNA, Protein und MVA-eGFP und entwickelten eine Standardprozedur für transkutane Vakzinierungen basierend auf CSSS, deren Sicherheit und Effektivität mit Hilfe von kommerziell erhältlichen Grippeimpfstoffen in einer Pilotstudie und einer randomisierten multizentrischen Phase I-Studie an gesunden Probanden und an HIV-infizierten Patienten gezeigt werden konnte. Wegweisend war zusätzlich die Beobachtung, dass nur transkutan geimpfte, nicht aber intramuskulär geimpfte Individuen Impfstoff-spezifische CD8-T-Zellantworten entwickelten. Unsere Arbeiten bilden zusammengenommen eine starke Rationale für die Entwicklung Partikel-basierter Impfstoffe zur transkutanen Anwendung. Die Tatsache, dass durch Targeting von Haut-APZ eine andere Qualität von Immunantworten induziert werden kann, unterstreicht das enorme Potenzial dieses Konzeptes für die Entwicklung von Impfstrategien gegen chronisch virale Erkrankungen wie HIV und HCV.



Wissenschaftliches Hauptprogramm Teil 1:
Vortragsreihe „Dermatopharmakologie“

Toll-like-Rezeptoren – Neue Targets für die Dermatotherapie

*Dr. Günther Weindl,
Institut für Pharmazie,
Freie Universität Berlin, Berlin*

Im Rahmen der Immunabwehr kommt der Haut eine zentrale Rolle zu. Eindringende Erreger oder “Gefahrssignale” werden durch Toll-like-Rezeptoren (TLRs) oder anderen Mustererkennenden Rezeptoren erkannt. TLRs sind auf diversen Zelltypen der Haut wie Keratinozyten, Fibroblasten, antigen-präsentierenden Zellen sowie Melanozyten exprimiert. Die Bindung von TLRs mit ihren Liganden führt zur Expression proinflammatorischer Zytokine und antimikrobieller Peptide und wurde auch mit der Aufrechterhaltung der Homöostase der Haut in Verbindung gebracht.

Aufgrund der Tatsache, dass TLRs als wichtige Bestandteile des angeborenen Immunsystems in der ersten Phase von Entzündungsreaktionen beteiligt sind, haben therapeutische Maßnahmen, die Funktion oder Expression dieser Rezeptoren beeinflussen, ein großes Potential für die Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen. Die breite Anwendung des synthetischen TLR7-Agonisten Imiquimod bei Hauttumoren und viralen Hautinfektionen zeigt die Bedeutung von TLR-modulierenden Wirkstoffen. In der Tat scheinen TLRs in der Pathogenese von infektiösen und entzündlichen Hauterkrankungen wie Lepra, Kandidose, Akne, atopische Dermatitis und Psoriasis eine wichtige Rolle zu spielen. Allerdings können TLR-modulierende Wirkstoffe schwerwiegende Folgen mit sich bringen. Eine dauerhafte Aktivierung von TLRs ist mit einer Überproduktion von proinflammatorischen Zytokinen verbunden und kann zu systemischen Entzündungsreaktionen führen. Alternativ kann die Entwicklung von Wirkstoffen mit einer ausgeprägten Suppression der Rezeptorexpression und -funktion die Anfälligkeit für Infektionen und Tumore erhöhen, ähnlich wie bei TNF-Inhibitoren. Unter diesen Umständen ist es ratsam, Wirkstoffe in topischen Formulierungen so zu entwickeln, dass nur bestimmte Zelltypen selektiv angesteuert werden.

Zusammenfassend scheint die Entwicklung von neuen Wirkstoffen für TLRs und ihre Signalmoleküle ein vielversprechender Ansatz, um die Zytokinproduktion zu modulieren, die Immunantwort des Wirts zu beeinflussen und eine Entzündung bereits in der frühen Phase zu unterdrücken.

