

MOLECULAIRE DRUG DELIVERY

Koeriersdienst voor medicijnen

Een koeriersdienst die geneesmiddelen bezorgt op precies de goede plek in je lichaam. Zo zou je moleculaire *drug delivery* kunnen omschrijven. Een noodzakelijke dienst, want hoe effectief een molecuul ook is tegen een bepaalde ziekte, je hebt er niets aan als het niet op de zieke plek terechtkomt. En de kans daarop is aanzienlijk. Het menselijk lichaam is er namelijk op ingericht om vrij rondzwemmende, lichaamsvreemde verbindingen op te ruimen. Het gevolg is dat het molecuul zijn genezende taak niet goed kan uitvoeren, en wellicht op andere plekken juist schade veroorzaakt. Moleculaire drug delivery draait om de ontwikkeling van moleculaire verpakkingen en transportmiddelen die ervoor zorgen dat een geneesmiddel precies op de juiste plaats terechtkomt.

In deze Chemische Feitelijkheid

- De Context: Talloze moleculen hebben chemische eigenschappen die effectief zijn tegen bepaalde ziektes. Maar dat alléén is geen garantie voor succes als geneesmiddel. Hoe zorg je ervoor dat het molecuul op de juiste plek in het lichaam terechtkomt? Een speciaal ontworpen verpakking kan helpen.
- De Basis: Koppelen aan een polymeerketen of liever verpakken in een bolletje? De kenmerken en voor- en nadelen van de belangrijkste moleculaire verpakkingen op een rijtje.
- De Diepte: *Active targeting* en *triggered release* maken van macromoleculaire dragers effectieve celmoordenaars. Veel ronkende retoriek, maar toepassing in de kliniek blijkt niet eenvoudig.

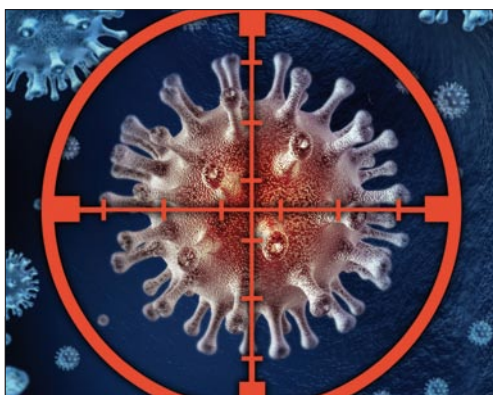
Geneesmiddelen hebben soms hulp nodig om hun werk goed te kunnen doen. De juiste moleculaire **verpakking** zorgt voor meer effect en minder bijwerkingen.

Verpakken en vervoeren

Ons lichaam is eigenlijk één groot reactorvat. Op elk moment vinden er onvoorstelbaar veel verschillende chemische reacties en biologische interacties in plaats. Doorlopend worden er moleculen gevormd, afgebroken, aan elkaar gekoppeld, uitgescheiden en ingebouwd in grote structuren – het is een indrukwekkende chemische operatie. Zolang alles goed gaat, staan we hier niet bij stil. Maar helaas gaat het niet altijd goed. Ergens in die kluwen van reacties gaat er soms iets mis en loopt de boel vast. Dan worden we ziek.

MEDICINALE AFVALRACE

Als je eenmaal weet waar het vastloopt en welke chemische reactiestap voor de problemen zorgt, heb je een aanknopingspunt om een geneesmiddel te vinden. Simpel gesteld: door het juiste molecuul toe te dienen, kun je een gewenste reactie stimuleren of een ongewenste reactie blokkeren. Het onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen begint als een speurtocht naar het juiste molecuul.



Medicijnen met precisie bezorgen op de juiste plek in het lichaam doet wonderen.

Over de jaren heen zijn er duizenden veelbelovende moleculen gevonden en gemaakt. Moleculen die in de petrischaaltjes in het lab precies doen wat ze moeten doen. Maar dan volgt een heuse afvalrace. Tijdens het uitgebreide en strenge selectieproces valt het overgrote deel af. Een belangrijke reden voor het falen van kandidaat-geneesmiddelen is dat ze te veel schadelijke bijwerkingen en/of te weinig

therapeutisch effect opleveren. De patiënt wordt niet beter en soms zelfs zieker door de bijwerkingen. En dat terwijl het molecuul, in vaktermen het actieve ingrediënt, wel degelijk de juiste reacties kan beïnvloeden. Er is dus meer nodig. Dat vormt de kern van een onderzoeksveld dat, ook in Nederland, *drug delivery* wordt genoemd.

KOPPELEN

Drug delivery draait om het ontwikkelen van 'dragers', 'verpakkingen' en 'transportmiddelen' die ervoor zorgen dat het geneesmiddel werkzaam is in de juiste hoeveelheid op de juiste plaats in het lichaam. Dit is een heel algemene omschrijving. Geïmplanteerde medicijnpompjes vallen hier ook onder. Deze Chemische Feitelijkeid gaat specifiek over moleculaire drug delivery: moleculaire systemen waar het actieve ingrediënt aan is gekoppeld of in is verpakt. Bijvoorbeeld een polymeerketen of een minuscuul bolletje. De opkomst van nanotechnologie (zie kader) levert veel nieuwe mogelijkheden om medicijnen te verpakken. Moleculaire drug delivery is een groot onderzoeksveld, waarin universiteiten, academische ziekenhuizen en farmaceutische bedrijven actief zijn. Bedrijven hopen zo falende kandidaat-geneesmiddelen waarin ze al veel geld hebben gestoken, alsnog op de markt te krijgen, of bestaande medicijnen beter te laten werken.

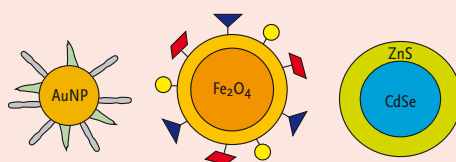
Moleculair drug delivery-onderzoek richt zich vooral op middelen tegen ernstige ziektes zoals kanker, infectieziektes, hersenaandoeningen en ontstekingsziektes (bijvoorbeeld reuma en de ziekte van Crohn). Om te begrijpen hoe een moleculaire verpakking kan helpen, moet je eerst weten waarom sommige (kandi-

HOE KAN MOLECULAIRE DRUG DELIVERY HELPEN?

Probleem met geneesmiddel	Gevolg	Effect van 'verpakking'
Slechte oplosbaarheid in water.	Extra oplosmiddelen nodig en die veroorzaken vaak bijwerkingen.	Kan slecht oplosbare verbindingen vervoeren, zonder oplosmiddelen.
Overall in het lichaam actief.	Schade aan gezond weefsel (vooral bij anti-kankermedicijnen).	Houdt geneesmiddel vast tijdens transport, minder activiteit op ongewenste plaatsen.
Niet stabiel onder condities in het lichaam.	Geneesmiddel reageert met ongewenste stoffen en verliest activiteit.	Beschermt geneesmiddel tegen schadelijke invloeden en afbraak.
Snelle klaring door nieren.	Geneesmiddel wordt afgevoerd voordat het z'n werk heeft kunnen doen.	Maakt geneesmiddel groter en verlengt circulatietijd in het bloed.
Te weinig selectief voor ziek weefsel, therapeutisch effect laag.	Dosis moet omhoog, maar dat leidt tot meer schadelijke bijwerkingen.	Zorgt ervoor dat geneesmiddel meer en beter doordringt tot ziek weefsel, lokale dosis stijgt.

NANOMEDICIJNEN

Een nanometer is een miljardste meter; 10^{-9} m of 0,00000001 meter. Hoe klein dat is? Een hoofdhaar heeft een diameter van ongeveer 1 micrometer en dat is 1.000 nanometer. Deel de dikte van een hoofdhaar door duizend en je hebt een idee van hoe klein een nanometer is. Op deze zeer kleine schaal hebben materialen heel andere eigenschappen. Het onderzoek naar nanodeeltjes, en de bijzondere eigenschappen daarvan gebruiken om nieuwe materialen te ontwikkelen met nieuwe functies, noemen we nanotechnologie. Veel van de biologisch belangrijke moleculen in ons lichaam, zoals eiwitten, hebben een omvang op nanometerschaal. Die zou je dus kunnen zien als een nanodeeltje. Ook de moleculaire verpakkingen voor geneesmiddelen, drug delivery vehicles, zijn



Voorbeelden van nanodeeltjes.

nanodeeltjes. De combinatie van geneesmiddel en verpakking op nanoschaal heet een nanomedicijn. De grootte van de meeste nanomedicijnen varieert van ongeveer 20 tot 200 nm. Nieuwe nanodeeltjes met medische toepassing zijn in ontwikkeling. Voorbeelden zijn bolletjes van metaal, keramiek of magnetisch materiaal om geneesmiddelen te verpakken en vervoeren.

daat-)geneesmiddelen niet goed werken. De problemen hangen vaak samen met de verspreiding van het geneesmiddel door het lichaam. Als het middel zijn bestemming niet bereikt, kan het niet goed werken. En als het aangrijpt op plaatsen waar dat niet moet, levert dat schadelijke bijwerkingen op.

TRANSPORTPROBLEMEN

Waarom bereikt een geneesmiddel niet de juiste plaats? Geneesmiddelen zijn lichaamsvreemde stoffen en ons lichaam heeft een effectief opruimsysteem voor alles wat afwijkt. Daardoor is het geneesmiddel vaak alweer afgevoerd voordat het de bestemming heeft bereikt. De nieren en lever zuiveren bijvoorbeeld continu het bloed en voeren vreemde stoffen zo veel mogelijk af. Dit proces heet klaring en vooral voor kleine moleculen is dit een probleem.

Met een verpakking kun je kleine moleculen groter maken, waardoor ze klaring ontlopen. Voor grotere moleculen, bijvoorbeeld eiwitten, kan een verpakking ervoor zorgen dat ze 'onzichtbaar' zijn voor het immuunsysteem dat indringers opspoort en vernietigt. Die strategieën moeten ervoor zorgen dat de moleculen langer in het bloed circuleren. Hoe langer een geneesmiddel in de bloedbaan aanwezig is, hoe groter immers de kans is dat het op de juiste plaats terechtkomt.

Een ander probleem is dat de bestemming soms moeilijk toegankelijk is. Dit speelt bijvoorbeeld een rol bij hersenaandoeningen. De hersenen zijn 'afgesloten' van de bloedsomloop door de zogeheten bloed-hersenbarrière. Speciale verbindin-

gen tussen de cellen van de haarvaten in de hersenen zorgen ervoor dat vrijwel alleen zuurstof, koolstofdioxide en glucose die grens kunnen passeren. Die barrière is heel nuttig, want hij beschermt de hersenen tegen schadelijke stoffen van buitenaf, maar hij houdt daardoor ook de meeste geneesmiddelen tegen. Extra trucs zijn nodig om die de grens te laten passeren.

De bestemming kan ook moeilijk bereikbaar zijn door slechte doorbloeding. Dit is vaak het geval bij het binnenste deel van tumoren. Het geneesmiddel komt uit zichzelf niet ver genoeg naar binnen om alle tumorcellen te doden. Daar is extra hulp bij nodig.

BERUCHE BIJWERKINGEN

Als een geneesmiddel niet alleen op zijn bestemming, maar ook op andere plaatsen aan de slag gaat, dan ontstaat er een probleem. Vooral medicijnen tegen

kanker (cytostatica) zijn hierom berucht. Die medicijnen, waaronder middelen als doxorubicine, paclitaxel (Taxol) en cisplatin, zijn zeer giftig voor tumorcellen. En dat is ook de bedoeling. Het probleem is dat tumorcellen nog steeds veel lijken op gezonde lichaamscellen. Omdat het medicijn via de bloedbaan overal in het lichaam terechtkomt, is de kans groot dat het ook gezonde cellen aanvalt.

Een bekende bijwerking van veel cytostatica is de afbraak van witte bloedlichaampjes waardoor het immuunsysteem verzwakt raakt. Dat maakt de patiënt heel vatbaar voor infecties. Een groot probleem van doxorubicine is dat het ook gezonde hartcellen aantast en kan leiden tot hartfalen. Hoe lager de dosis, hoe minder schade aan gezond weefsel. Maar een lage dosis betekent ook minder gedode tumorcellen. Een moeilijke balans. Hoeveel schade is acceptabel om een tumor te bestrijden?

VEILIG VERPAKT?

Doxorubicine is inmiddels verkrijgbaar in 'verpakte vorm'. Het middel is dan opgeslagen in liposomen, een soort vetbolletjes. Dit betekent overigens niet dat alle problemen daarmee opgelost zijn. Dergelijke giftige middelen blijven risicovol in het gebruik. Van andere antikankermiddelen, waaronder paclitaxel, maar ook van medicijnen tegen bijvoorbeeld schimmelinfecties, leishmania (een parasitaire infectie), hepatitis C (leverontsteking) en maculadegeneratie (een oogziekte bij ouderen) zijn verpakte varianten beschikbaar.

In De Basis staat meer uitleg over de verschillende soorten verpakkingen. De Diepte gaat in op de verpakkingen van de toekomst, die je bijvoorbeeld op commando kunt laten opspringen.

VOORBEELDEN VAN TOEGELATEN DRUG DELIVERY-PRODUCTEN

Medische toepassing	Merknaam	Drug delivery vehikel plus geneesmiddel
borstkanker, eierstokkanker, Kaposi sarcoma	Caelyx	PEG-gestabiliseerde liposomen + doxorubicine
borstkanker	Myocet	liposomen + doxorubicine
borstkanker	Abraxane	albumine + paclitaxel
schimmelinfecties, leishmania	Ambisome ¹	liposomen + amphotericine B
maculadegeneratie	Visudyne	liposomen + verteporifine
maculadegeneratie	Macugen	PEG + pegatanib
Hepatitis B, Hepatitis C	Pegasys	PEG + interferon α 2a
non-Hodgkin lymfoom	Zevalin ²	⁹⁰ Y-ibritumomab tiuxetan
Lymfatische meningitis	DepoCyte	liposomen + cytarabine

¹ Toegelaten in de VS en Japan.

² Antibody-drug conjugate; ibritumomab (monoclaal antilichaam) fungeert als drager voor radioactief yttrium (⁹⁰Y).

Moleculaire verpakkingen kun je op verschillende manieren opbouwen. De beste prestaties leveren verpakkingen die de gunstige eigenschappen van meerdere systemen **combineren**.

Ketens of bolletjes

Moleculaire drug delivery-systemen moeten aan heel wat eisen voldoen. Ze moeten het geneesmiddel intact laten, beschermen tegen klaring en tegen afbraak door het immuunsysteem, het moet gemakkelijk door het lichaam bewegen, op de juiste plaats het geneesmiddel afgeven en vervolgens zelf zonder problemen het lichaam als afval verlaten. Geen eenvoudige opgave. Maar het kan wel degelijk: er zijn inmiddels verschillende combinaties van geneesmiddelen en verpakkingen op de markt. Wat zijn dit voor verpakkingen? Vooralsnog zijn de zogeheten polymeer-drugconjugaten, liposomen en polymere micellen de Grote Drie in moleculaire drug delivery.

POLYMEER-DRUGCONJUGATEN

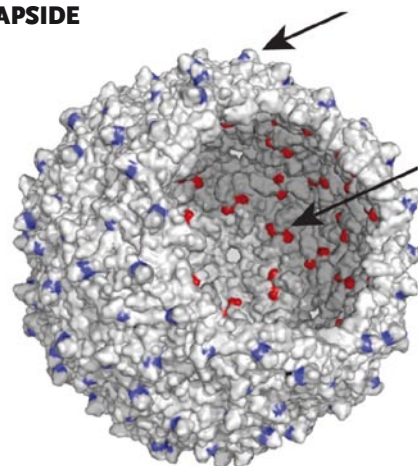
Bij deze groep verbindingen is het geneesmiddel via een peptide gekoppeld ('geconjugerd') aan een zijketen van een lineair polymeer. Het eerste polymeer-drugconjugaat stamt uit 1955 en was een polyvinylpyrrolidone waaraan via een dipeptide het geestverruimende middel mescaline was geconjugerd. Het dipeptide bleek cruciaal. Bij directe conjugatie

van mescaline met het polymeer bleek de drug in het lichaam niet vrij te komen. Koppeling via het dipeptide zorgde wel voor afgifte van mescaline, omdat in het lichaam aanwezige proteases het dipeptide afbreken. Daarbij was de circulatietijd veel langer dan bij toediening van 'vrij' mescaline. Door hun hogere molecuulgewicht ontsnappen polymeer-drugconjugaten aan de snelle klaring door de nieren, die vooral kleine moleculen (kleiner dan ongeveer 5 nm) opruimen. Veel geneesmiddelen vallen in die categorie, de zogeheten *small molecule drugs*.

Polymeer-drugconjugaten, waarbij de drug ook een therapeutisch eiwit of een oligonucleotide kan zijn, spelen nog steeds een grote rol. Veelgebruikte polymeren zijn de natuurlijke polymeren albumine (eiwit in bloedplasma), heparine en chitosan (beide polysacchariden). Belangrijke synthetische polymeren in dit verband zijn onder meer polyethyleenglycol (PEG), poly-L-glutamaat (PGA) en *N*-(2-hydroxypropyl)-methacrylamide copolymeer (HPMA).

Een belangrijk kenmerk van polymeer-drugconjugaten is dat het molecuul-

CAPSIDE



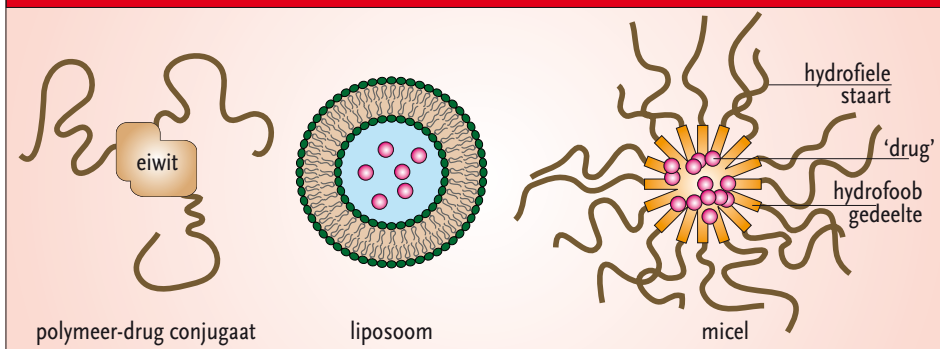
Virus-eiwitmantels (capsiden) zijn uitstekende transportmiddelen. Aan de buitenkant kun je doelmoleculen koppelen, terwijl je het geneesmiddel binnen kunt opbergen.

gewicht en de samenstelling, zeker bij gebruik van synthetische polymeren, zijn af te stemmen op de specifieke toepassing. Verder zijn ze oplosbaar in water, gemakkelijk te modificeren en door hun relatief beperkte omvang zeer geschikt voor het *Enhanced Permeability and Retention* (EPR)-effect (zie kader). Een nadeel van de systemen is dat de 'vervoerscapaciteit' of *drug-carrying capacity* relatief laag is. Per polymeerketen is slechts een beperkt aantal koppelingsplaatsen beschikbaar.

LIPOSOMEN

De tweede groep interessante transportmiddelen zijn liposomen, die in 1965 werden ontdekt. Liposomen zijn zelfassemblerende, bolvormige structuren bestaand uit een waterig compartiment dat is omsloten door een membraan-

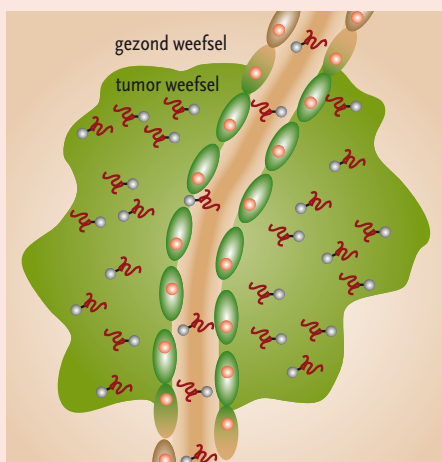
DIVERSE VORMEN



LEKKE VATEN: HET EPR-EFFECT

Een opvallende eigenschap waarmee tumoren zich onderscheiden van gezond weefsel, is hun enorm hoge groeitempo. Dit tempo ligt zo hoog, dat het ten koste gaat van de kwaliteit van het nieuw opgebouwde tumorweefsel. Vooral de aanleg van nieuwe bloedvaten, de angiogenese, verloopt rommelig. Endotheelcellen die de vaatwand vormen, liggen slordig tegen elkaar. 'Lekke' bloedvaten zijn het gevolg. Voor de behandeling met cytostatica (medicijnen tegen kanker) is dat een gunstig gegeven. Die kunnen dankzij via die lekkende bloedvaten relatief eenvoudig het tumorweefsel binnendringen.

Doordat de tumor nog volop in aanleg is, is ook de lymfatische drainage onderontwikkeld. Afvalstoffen worden daardoor slecht afgevoerd. Dit alles resulteert in het Enhanced Permeability and Retention (EPR)-effect, een baanbrekende ontdekking door Hiroshi Maeda en collega's in 1986. Ook in ontstoken weefsel is het EPR-effect aangetoond; dat biedt aanknopingspunten om ook de werking van ontstekingsremmers te verbeteren via moleculaire drug delivery.



Voor een optimaal EPR-effect moet een macromolecuul of deeltje ongeveer tussen de 10 en 150 nanometer in omvang zijn. Dit bereik omvat polymeer-drugconjugaten, micellen en een deel van de liposomen. Het is vanwege die kleine deeltjesgrootte dat de opkomst van nanotechnologie zo stimulerend is om nieuwe mogelijkheden te ontwikkelen voor moleculaire drug delivery.

achtige, dubbele laag van lipiden (lipide bilaag). Liposomen zijn geschikt voor zowel hydrofiele als hydrofobe geneesmiddelen. Het waterige compartiment biedt plaats aan hydrofiele moleculen, terwijl hydrofobe verbindingen zich kunnen nestelen in de lipide bilaag. Liposomen bieden een afgesloten omgeving die de inhoud zeer goed beschermt tegen invloeden van buitenaf. Niet alleen kleine moleculen, maar ook eiwitten of oligonucleotiden kunnen in liposomen worden opgeslagen. Liposomen zijn gemakkelijk te modifieren aan de buitenkant, wat veel mogelijkheden biedt om extra functionaliteiten toe te voegen. Bovendien hebben ze een grote vervoerscapaciteit. Een nadeel van liposomen is dat ze door hun grote omvang, vergeleken met polymeer-drugconjugaten, sneller ten prooi vallen

aan de macrofagen ('opruimers') van het immuunsysteem. De te hoge of juist te lage stabiliteit is een ander probleem van liposomen. In het eerste geval komt het geneesmiddel niet (voldoende) vrij, terwijl in het andere geval de afgifte juist te snel verloopt.

POLYMERE MICELLEN

Nog niet doorgedrongen tot de markt, maar wel veelbelovend, zijn de polymere micellen – zelfassemblerende bolvormige deeltjes opgebouwd uit blok-copolymeren met een hydrofoob en een hydrofiel uiteinde. De hydrofobe delen steken naar binnen en vormen een geschikte holte voor slecht oplosbare verbindingen. De hydrofiele uiteinden van de blok-copolymeren steken naar buiten en zorgen voor een hydrofiel oppervlak. Dit maakt die structuren geschikt voor medicijntransport via het bloed.

Door de samenstelling van de blok-copolymeren te variëren, kun je ze heel precies afstemmen om de specifieke toepassing. Polymere micellen zijn net als liposomen zeer geschikt om slecht oplosbare verbindingen

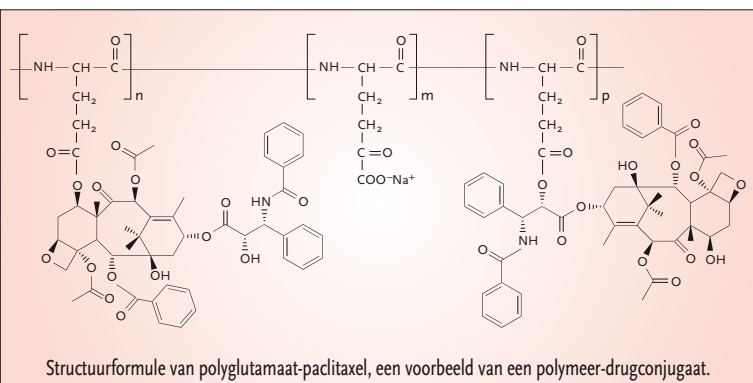
te vervoeren en hebben een grote vervoerscapaciteit. Maar dankzij hun kleinere omvang zijn zij beter toegerust voor het EPR-effect. De verwachting is dat polymere micellen in dit veld een grote rol gaan spelen.

DE BESTE?

Verschillende toepassingen en geneesmiddelen vragen om verschillende eigenschappen van een moleculaire verpakking. Het is daarom niet langer de verwachting dat één systeem komt bovendrijven als hét moleculaire drug delivery-platform. Enkele van de nu succesvolle medicijn-dragercombinaties verenigen al verschillende systemen. Een voorbeeld is Caelyx tegen borst- en eierstokkanker. Dit is doxorubicine ingepakt in een liposoom dat aan het oppervlak is gemodificeerd met PEG-ketens, die vaak fungeren als drager in polymeer-drugconjugaten. Het liposoom levert een hoge vervoerscapaciteit en goed afgesloten omgeving, terwijl de PEG-ketens zorgen voor stabilisatie, waardoor het gehele complex langer in het bloed circuleert. Dat leidt tot een verhoogde afgifte van doxorubicine in het tumorweefsel.

ACTIEF STUREN

De werking van alle tot nu toe goedgekeurde moleculaire drug delivery-systemen berusten op *passive targeting*. De verpakking zorgt er vooral voor dat de afvoer van het geneesmiddel wordt vertraagd. Doordat het langer circuleert en, via het EPR-effect, doordringt tot bijvoorbeeld tumor- of ontstoken weefsel, bereikt het een grotere concentratie – en daarmee ook een hogere effectiviteit. Wetenschappers hebben nu hun verdere hoop gevestigd op *active targeting*. Daarbij gebruiken ze liganden, een molecuul of een ion met een vrij elektronenpaar waardoor het een metaal of een metaalion kan binden. De keuze voor het ligand hangt af van de receptoren die specifiek zijn voor de aangepaste of ontspoorde cellen in het lichaam. Het geselecteerde ligand bindt aan deze receptor waardoor het geneesmiddel gemakkelijker blijft 'plakken' aan de juiste cellen. Een andere mogelijkheid is *imaging agents* toevoegen, bijvoorbeeld contraststoffen, om met speciale scans direct te kunnen volgen waar het geneesmiddel zich bevindt. Als dat kan, is het ook handig om de verpakking op commando te kunnen openen, oftewel *triggered release*. Toekomstmuziek? De Diepte biedt een kijkje in de actuele ontwikkelingen.



Als het gaat om het onderzoek naar geneesmiddelen tegen ernstige ziektes, is **oorlogsretoriek** geen uitzondering. Wie even niet oplet denkt eerder aan een militair aanvalsplan dan aan geneesmiddelenonderzoek.

Militaire precisie

Precisiebombardementen, scherp-schutters, doelzoekers, *stealth*-technologie – in de *war on disease* gaan alle registers open. De analogie met militaire technologie is niet verwonderlijk. Een geneesmiddel dat zijn doel niet loslaat en op commando tot actie overgaat, biedt ongekende mogelijkheden om ziektes effectief te behandelen en tegelijkertijd de kwaliteit van leven van de patiënt niet extra onder druk te zetten. Het startpunt hierbij is het concept *active targeting*: moleculaire drug delivery-vehikels uitrusten met instrumenten die zorgen voor doelgerichte afgifte. Active targeting is erop gebaseerd dat er op aangetaste cellen receptoren aanwezig zijn die niet, of veel minder, te vinden zijn op gezonde cellen. Kanker is verreweg het grootste toepassingsgebied in het moleculaire drug delivery-onderzoek. Alle ogen

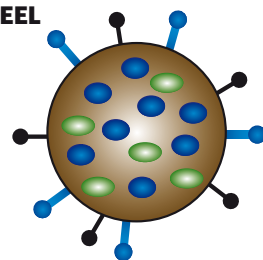
zijn daarom gericht op het ontdekken en gebruiken van de specifieke kenmerken van tumorcellen.

RECEPTOREN

Doordat tumorcellen zich zo snel delen, zijn bepaalde receptoren overactief, zoals de epidermale groeifactor (EGF)-receptor, de transferrinereceptor en de folaatreceptor. Is de EGF-receptor het doel, dan wordt het specifieke monoklonale antilichaam gekoppeld aan de drager (polymeer, liposoom of micel) van het geneesmiddel. Het gebruik van antilichamen als doelzoeker is een breed toegepaste techniek, bijvoorbeeld in *antibody-drug conjugates*. Bij die vorm van active targeting wordt het antilichaam direct aan het geneesmiddel geconjugeerd om doelgerichte afgifte te realiseren. Andere eiwitten zijn ook in te zetten als doelzoe-

MULTIFUNCTIONEEL

-  medicijn A
-  medicijn B
-  antilichaam A
-  antilichaam B



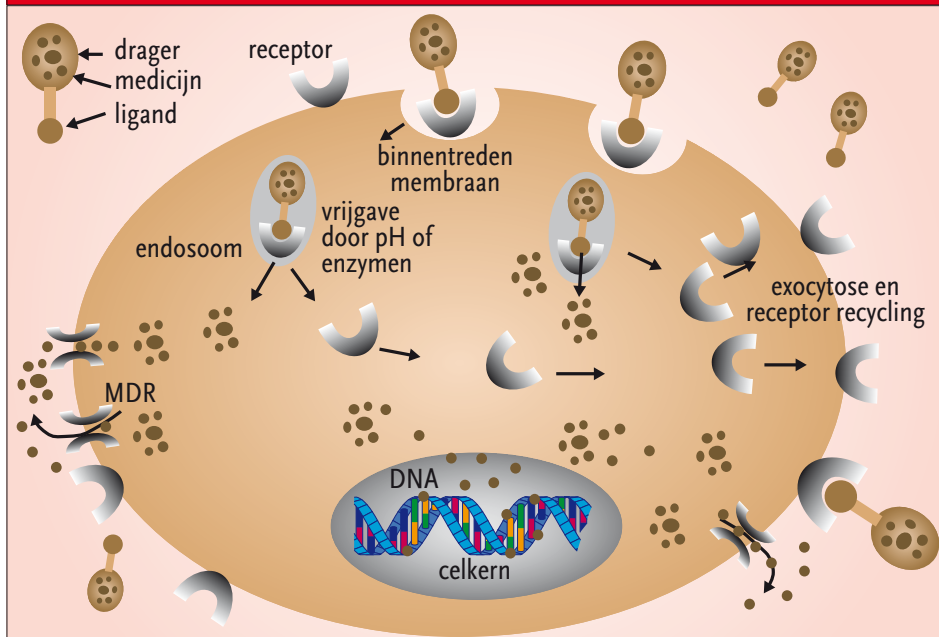
Een multifunctioneel nanodeeltje is in staat om verschillende functies tegelijkertijd in zich te herbergen. Verschillende medicijnen binnenin met verschillende specifieke antilichamen aan de buitenkant voor gerichte herkenning.

ker. Koppeling van het ijzertransporteiwit transferrine aan een moleculaire verpakking zorgt voor active targeting van de transferrinereceptor. Ook vitamines, zoals foliumzuur, zijn geschikte doelzoekers, in dit geval om te binden aan de folaatreceptor.

Een nadeel van de bovengenoemde receptoren is dat ze niet exclusief aanwezig zijn in tumorcellen, maar ook een rol spelen bij de deling van gezonde cellen. Bij gebruik van zo'n medicijn dat zich daarop richt, is schade aan gezond weefsel dus niet uitgesloten. Iets specifiekere doelwitten zijn integrines. Die zijn cruciaal voor de regulering van angiogenese, het proces waarbij nieuwe bloedvaten worden gevormd. Voor de snel groeiende tumoren is angiogenese van levensbelang. Targeting en vervolgens inhibitie van integrines vormen een interessant aanknopingspunt om angiogenese te remmen en daarmee ook de groei van de tumor.

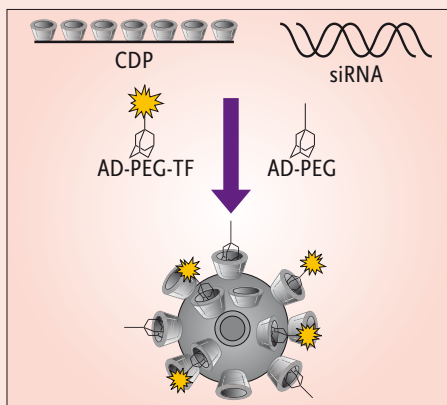
Ondanks de kracht van het concept van active targeting en de omvang van het onderzoeksveld is het nog wachten op hard klinisch bewijs dat het werkt. Uit verschillende preklinische studies blijkt dat een *targeting ligand* toevoegen nauwelijks

ACTIVE TARGETING



RNAi BIJ DE MENS

Gericht genen platleggen. Dat is feitelijk wat RNAi (*RNA interference*) doet. Hoofdrolspelers in dit verhaal zijn *small interfering RNA's* (siRNA's). Dit zijn kleine stukjes dubbelstrengs RNA die heel specifiek binden aan een deel van het RNA included silencing complex (RISC) in het cytoplasma. Dit eiwit-complex regelt welke genen aan- en uitstaan. Die binding door siRNA's verstoort de translatie van een gen naar mRNA (*messenger-* of boodschapper-RNA) en daarmee de synthese van het eiwit in kwestie. Dit principe kan in theorie heel gericht een gen stilleggen. Onderzoekers van CalTech (VS) hebben dit concept voor het eerst toegepast bij een kleine groep kankerpatiënten. Ze maakten nanodeeltjes op basis van een



cyclodextrine-polymeer met daarin een siRNA specifiek voor de M2-subeenheid van het eiwit ribonucleotidereductase (RRM2). Dit eiwit is een bekend antikankerdoelwit. Aan het opper-

vlak van de deeltjes werd een targeting ligand aangebracht voor de transferrinereceptor (die in tumoren tot overexpressie komt) en het geheel werd voorzien van PEG-ketens om de stabiliteit van de deeltjes in de menselijke bloedbaan te bevorderen. Intraveneuze toediening resulteerde in een intracellulaire concentratie van de nanodeeltjes die correleerde met de toegediende dosis, en bovendien in een afname van de hoeveelheid RRM2 en het corresponderende mRNA. Daarnaast bleek dat de mRNA-keten precies op de verwachte plaats was onderbroken. Ondanks de zeer kleine patiëntengroep in deze studie hebben de onderzoekers laten zien dat je RNAi bij mensen kunt sturen door toediening van siRNA's in targeted nanodeeltjes.

bijdraagt aan verhoogde accumulatie van *small molecule drugs* in het tumorweefsel. Die kleine moleculen kunnen zelfstandig tumorcellen penetreren; daarvoor is binding aan een receptor niet nodig. Voor grotere moleculen, bijvoorbeeld oligonucleotiden of siRNA's, kan active targeting wellicht een verschil maken. Grotere verbindingen kunnen meestal niet zelfstandig tumorcellen binnendringen. Binding aan een receptor is nodig om via endocytose – waarbij de receptor het complete vehikel de cel in 'trekt' – door te kunnen dringen tot een tumorcel. Ook voor die toepassing is het klinische bewijs echter nog summier.

ZURE KICK-START

Active targeting is niet de enige manier om ervoor te zorgen dat het geneesmiddel op de juiste plaats in actie komt. Dat kan ook via *triggered release*: alleen als het drug delivery-vehicle zich op de juiste plaats bevindt, komt het geneesmiddel los van de drager. Specifieke kenmerken van ziek weefsel, zoals de pH, zijn mogelijke triggers. In tumorweefsel is de pH bijvoorbeeld lager dan in gezond weefsel. Een micel met een kern opgebouwd uit pH-gevoelige polymeren valt in een zure omgeving uit elkaar. Door protonering worden de polymeerketens geladen: ze stoten elkaar af, de micelkern valt uiteen en het geneesmiddel komt vrij. Poly(L-histidine) is het meest gangbaar in dit type systemen, maar ook polypyridines en polysulfonamides zijn bruikbare polymeren.

Een zuurgevoelige koppeling aanbren-gen tussen de drager en het geneesmid-

del in polymeer-drugconjugaten, maar ook in micellen, is een andere manier om de pH in te zetten voor triggered release. In in vitro-studies en diermodellen is voor verschillende systemen aangetoond dat het dalen van de pH resulteert in meer afgifte van cytostatica en, nog belangrijker, toename van het therapeutische effect: bij een lage pH worden meer tumorcellen gedood.

Naast de pH-gevoeligheid is de temperatuurgevoeligheid van bepaalde polymeren inzetbaar voor triggered release. Thermosensitieve polymeren worden onoplosbaar als de temperatuur boven hun laagste kritische oplosttemperatuur (*lowest critical solution temperature*, LCST) stijgt. Als je thermosensitieve blokken met een LCST rond de fysiologische temperatuur inbouwt in micellen, en de tumoren gericht verhit via ultrasoon geluid, treedt er heel lokaal desintegratie van de micel-

len op en komt de 'lading' vrij. Lokale verhitting, iets wat ook toepasbaar is voor triggered release uit liposomen, maakt bovendien tumorweefsel ontvankelijker voor opname van het geneesmiddel. Zichtbaar maken van de distributie van het moleculaire drug delivery-systeem vergemakkelijkt het gebruik van ultrasoon geluid voor triggered release. Als je een 'contrastmiddel' (*imaging probe*) toevoegt, kun je het effect met een MRI-scanner visualiseren.

De combinatie van doelgerichte afgifte, goede bescherming, openen op commando en visualisatie vraagt om systemen die tegelijkertijd aan veel verschillende eisen voldoen. Een goede verpakking alleen is niet genoeg. De nieuwe generatie moleculaire drug delivery-systemen moet opsporen, binden, vernietigen en geruisloos vertrekken. Medicijnen als elite commando's op nanoschaal.

LIPOSOOM, OPEN U!

Als je MRI-scanning combineert met gefocust ultrasoon geluid (HIFU), kun je de gecontroleerde lokale medicijnafgifte op de voet volgen, en krijg je bovendien hogere concentraties van cytostatica in tumorweefsel. Die conclusie trekken onderzoekers van Philips Research en de onderzoeksgroep Biomedische NMR van de TU Eindhoven uit hun verkennende studie bij ratten. De onderzoekers verpakten doxorubicine en een gadolinium(Gd)-houdend MRI-contrastmiddel in temperatuurgevoelige liposomen, die op hun beurt in tumordragende ratten werden geïnjecteerd. Lokale verhitting (30 minuten) van de tumoren via HIFU was daarbij de externe trig-

ger. Het vrijkomen van het Gd-contrastmiddel werd via MRI gevolgd; het vertoonde een lineaire correlatie met de afgifte van doxorubicine en de concentratie contrastmiddel in de tumor. In vergelijking met de controlegroep die geen HIFU onderging, resulteerde de lokale hyperthermie in een twee- tot tienmaal hogere concentratie doxorubicine in het tumorweefsel, afhankelijk van de specifieke kenmerken van de tumor zoals de omvang en mate van doorbloeding. Bovendien laat deze studie zien dat MRI-HIFU een geschikte techniek is om lokale afgifte van geneesmiddelen te bewerkstelligen, te volgen en kwantitatief te analyseren.

Meer weten

AANBEVOLEN LITERATUUR

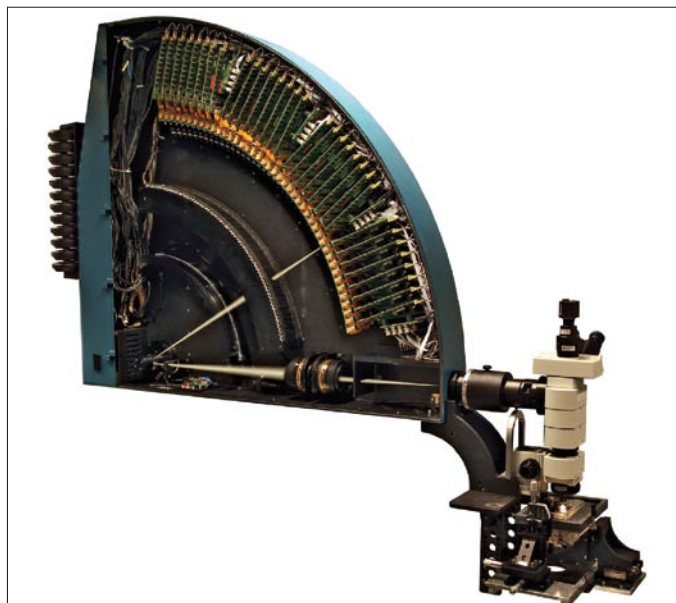
- R. Duncan, The dawning era of polymer therapeutics, *Nature Reviews Drug Discovery* (2003) 2:347-360.
- C. Oerlemans *et al.*, Polymeric micelles in anticancer therapy: Targeting, imaging and triggered release, *Pharm Res* (2010) 27:2569-2589.
- R.A. Petros and J.M. DeSimone, Strategies in the design of nanoparticles for therapeutics applications, *Nature Reviews Drug Discovery* (2010) 9:615-627.
- *Roadmaps in Nanomedicine towards 2020*, ETP Nanomedicine Expert Report, October 2009.
- T. Lammers *et al.*, Tumour-targeted nanomedicines: principle and practice, *British Journal of Cancer* (2008) 99:392-397.
- T.M. Allen and P.R. Cullis, Drug Delivery Systems: Entering the mainstream, *Science* (2004) 303:1818-1822.
- K. Cho *et al.*, Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer, *Clin Cancer Res* (2008) 14(5):1310-1316.
- S. Parveen *et al.*, Nanoparticles: a boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics and imaging, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* (2012) 8:147-166.
- V. Wagner *et al.*, The emerging nanomedicine landscape, *Nature Biotechnology* (2006) 10:1211-1217.

AANBEVOLEN WEBSITES

- www.meditrans-ip.net
- vkc.library.uu.nl/vkc/pharmaceutics
- www.etp-nanomedicine.eu
- www.utwente.nl/archief/2012/04/ut_ontwikkelt_methode_om_medicijnafgifte_n_de_cel_te_filmen.doc/?utm_source=twitterfeed&utm_medium=twitter

VOOR OP SCHOOL

1. Maak een lijst met (chemische) verbindingen in het 'reactorvat' van het menselijk lichaam.
2. Geef twee redenen waardoor kandidaat-geneesmiddelen vaak niet geschikt zijn voor toepassing.



Onderzoekers van de Universiteit Twente gebruiken de snelste camera ter wereld, 25 miljoen afbeeldingen per seconde, om gedetailleerd in beeld te brengen hoe medicijnen vrijkomen en in cellen worden opgenomen. Dit promotie-onderzoek van Erik Gelderblom, april 2012, kan helpen bij het onderzoek naar drug delivery.

3. Op welke effecten richt moleculaire drug delivery zich?
4. Waardoor komen medicijnen moeilijk in de hersenen terecht?
5. Liposomen zijn een soort vetbolletjes. Geef van een vetzuur-molecuul de hydrofiele kant en de hydrofobe kant aan.
6. Maak een lijst met minimaal vijf eisen waar een drug delivery systeem aan moet voldoen.
7. Geef de structuurformule van een dipeptide en wijs de peptidebinding aan.
8. Welke moleculaire eigenschappen maken albumine, heparine, chitosan en PEG goed oplosbaar in bloed (waterige oplossingen)?
9. Geef het onderscheid tussen active targeting en passive targeting.
10. Wat wordt bedoeld met triggered release? Hoe kun je dat doen?

COLOFON

Chemische Feitelikheden: actuele encyclopedie over moleculen, mensen, materialen en milieu. Losbladige uitgave van de KNCV, verschijnt driemaal per jaar met in totaal tien onderwerpen.

Redactie:
Corry van Driel (C2W)
Gerard Stout (NHL Hogeschool)

Basisontwerp: Menno Landstra

Redactie en realisatie:
Bèta Publishers
tel. 070-262 91 00
info@betapublishers.nl

Opmaak:
F.Koeman DTP Services
f.koeman@casema.nl

Fotoverantwoording:
Foto's zonder bronvermelding zijn afkomstig van www.istockphoto.com

Uitgever:
Sijmen Philips, Bèta Publishers
Postbus 19949, 2500 CX Den Haag
tel. 070-26 29 100, info@betapublishers.nl

Abonnementen:
Abonnementenland, Antwoordnummer 1822
1910 VB Uitgeest
tel. 0900-226 52 63 (€ 0,10/minuut)
klantenservice@aboland.nl

Abonnementen kunnen elk gewenst moment ingaan. Wij hanteren de opzegregels uit het verbintenissenrecht. Wij gaan ervan uit dat Chemische Feitelikheden altijd wordt ontvangen uit hoofde van het beroep.

Hierdoor wordt het abonnement automatisch met een jaar verlengd tenzij 2 maanden vóór de einddatum een opzegging is ontvangen.

Een abonnement op Chemische Feitelikheden geeft via de website toegang tot tien nieuwe edities per jaar en het totale online archief. Daarnaast ontvangen abonnees in drie zendingen per jaar de losbladige edities.

Tarieven vanaf 2012
Voor particulieren:
Online toegang met inlogcode en papieren editie (inclusief verzamelmap): € 79,95.
Leden van KNCV, KVCV en NVON krijgen € 10,- korting.

Voor bedrijven en (onderwijs)instellingen:
Onbeperkt toegang tot de digitale edities op basis van IP-adres en papieren editie in drievoud (inclusief verzamelmappen): € 240,-.

MOLECULAIRE DRUG DELIVERY

editie 67
nummer 282
mei 2012

Met dank aan:

- Prof.dr. Holger Grüll, Philips Research/TU Eindhoven
holger.gruell@philips.com
- Dr. Marc Robillard, InSitu Insights BV
mrsrobillard@yahoo.com
- Prof.dr. Gert Storm, Universiteit Utrecht
g.storm@uu.nl

ISSN 0168-3349

KNCV