

De bloed-hersenbarrière

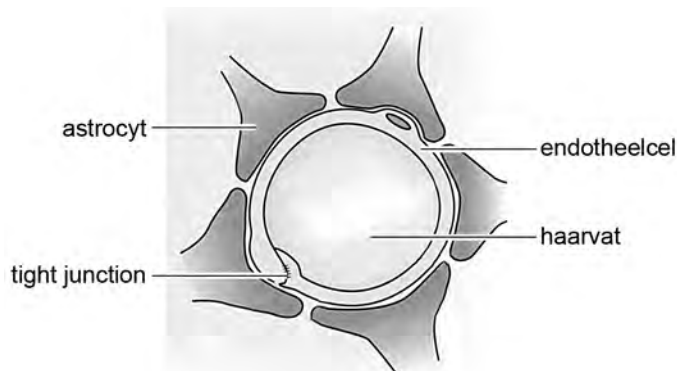
Hersenziekten zijn in het algemeen lastig te behandelen met medicijnen. Dit komt doordat het grootste deel van het bloedvatenstelsel in de hersenen heel erg gesloten is. Dit wordt de bloed-hersenbarrière genoemd. Geneesmiddelen bedoeld om hersenaandoeningen te bestrijden, komen hierdoor moeilijk op de plaats waar ze nodig zijn.

De uitwisseling van stoffen vanuit en naar haarvaten vindt plaats via openingen tussen de capillaire endotheelcellen of doordat deze endotheelcellen zelf stoffen doorlaten.

Er is een grote variatie in de grootte van de openingen tussen endotheelcellen en daardoor in de mate waarin deze endotheelcellen stoffen doorlaten. Zo zijn in de haarvaten van de lever de openingen tussen de endotheelcellen relatief groot, terwijl deze in de hersenen op de meeste plekken zeer klein zijn en voorzien van 'tight junctions'. Bij een tight junction zijn van twee cellen de membranen plaatselijk zodanig met elkaar verbonden dat ze een barrière vormen voor allerlei stoffen. Om deze capillaire endotheelcellen in de hersenen liggen uitlopers van speciale hersencellen, de stervormige astrocyten. Deze uitlopers vormen een extra laag om de haarvaten.

In afbeelding 1 is de doorsnede van een capillair in de hersenen schematisch weergegeven. De endotheelcellen en astrocyten vormen tezamen de bloed-hersenbarrière.

afbeelding 1



In de haarvaten van de lever zijn de openingen tussen de endotheelcellen relatief groot, terwijl deze in de hersenen zeer klein zijn en voorzien van tight junctions.

- 4p 7
- Leg aan de hand van één van de functies van de lever uit dat grote openingen in de levercapillairen functioneel zijn.
 - Leg aan de hand van één van de functies van de hersenen uit dat het van belang is dat in de hersencapillairen de openingen zeer klein zijn.

Niet alleen de uitlopers van astrocyten in de hersenen vormen een extra barrière. Aan de buitenzijde van de celmembranen van astrocyten worden verschillende ecto-enzymen aangetroffen zoals aminopeptidasen, carboxypeptidasen, endopeptidasen en cholinesterasen. De aanwezigheid van deze enzymen draagt ook bij aan de geslotenheid van het systeem.

- 2p **8** Hoe zal bij het onderzoek naar een geschikte medicatie tegen bepaalde hersenaandoeningen hiermee rekening gehouden moeten worden?
- A** Als het medicijn door de enzymen wordt aangetast, moet het in lage dosering worden toegediend.
 - B** Als het medicijn door de enzymen wordt aangetast, moet het in hoge dosering worden toegediend.
 - C** Als het medicijn de enzymen aantast, moet het in lage dosering worden toegediend.
 - D** Als het medicijn de enzymen aantast, moet het in hoge dosering worden toegediend.

In een specifiek deel van de hersenen is, vanwege de functie, de bloed-hersenbarrière minder gesloten. De openingen tussen de capillaire endotheelcellen zijn er relatief groot.

- 2p **9** Welk specifiek deel van de hersenen is dit?
- A** de hersenschors
 - B** de hersenstam
 - C** de hypothalamus
 - D** de kleine hersenen
 - E** het verlengde merg

Er worden verschillende behandelingen onderzocht die als doel hebben geneesmiddelen de bloed-hersenbarrière te laten passeren. Eén van deze behandelingen is het inspuiten van een geconcentreerde suikeroplossing (mannitol $C_6H_{14}O_6$) rechtstreeks in het bloedvat dat het te behandelen hersendeel voorziet van bloed. Hierdoor verandert plaatselijk de osmotische waarde van het bloed.

Deze behandeling zal geneesmiddelen (veelal grote moleculen) voor een vrij korte periode de gelegenheid geven om de oversteek te maken.

- 2p **10**
- Beschrijf op welke manier deze behandeling geneesmiddelen de mogelijkheid geeft de bloed-hersenbarrière te passeren.
 - Waardoor lukt dit maar gedurende een korte periode?

Promovenda Corine Visser van de Universiteit Leiden onderzocht een andere methode: de geneesmiddelen verpakken, waardoor ze door de endotheelcellen en daarmee in de hersenen opgenomen kunnen worden.

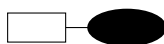
De werkzame stof van het geneesmiddel wordt gekoppeld aan het ijzerhoudende eiwit transferrine (Tf), dat kan binden aan de transferrine-receptor (Tf-R) aan het oppervlak van de endotheelcellen. Bij binding van Tf aan Tf-R vindt endocytose plaats en wordt Tf opgenomen in endosomen (blaasjes). Op deze manier vindt normaliter ijzertransport naar organen plaats.

Er zijn twee manieren waarop geneesmiddelen aan transferrine gekoppeld kunnen worden:

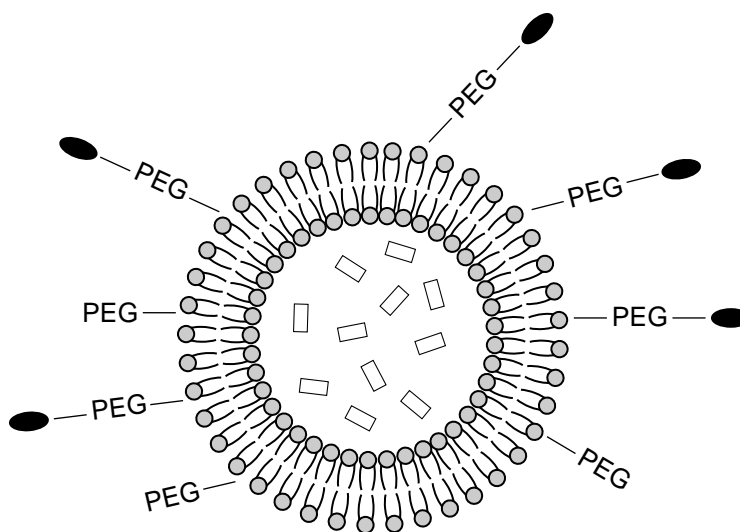
- 1 als Tf-geneesmiddel conjugaat; de werkzame stof van het geneesmiddel wordt direct gekoppeld aan transferrine.
 - 2 als Tf-gelabeld-liposoom; de werkzame stof van het geneesmiddel wordt verpakt in een liposoom (vetblaasje) dat gelabeld is met transferrine.
- In afbeelding 2 zijn beide manieren afgebeeld.

afbeelding 2

1 - conjugaat



2 - liposoom



Legenda:

- transferrine
- PEG- polyethyleen glycol
- werkzame stof geneesmiddel
- ⊕ (membraan van) liposoom

Deze twee methoden worden met elkaar vergeleken.

- 2p 11
- Wat is een biomedisch voordeel van methode 1 (conjugaat)?
 - Wat is een biomedisch voordeel van methode 2 (liposoom)?