



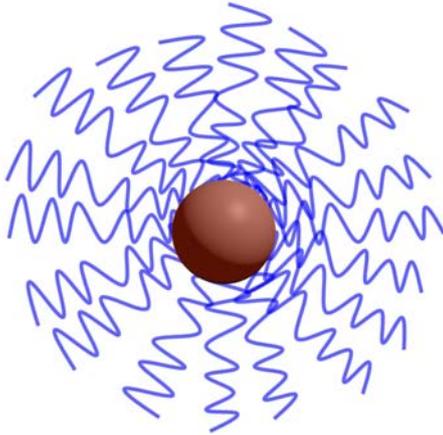
6.246 Zeichen
120 Zeilen
ca. 60
Anschläge/Zeile
Abdruck honorarfrei

Von li.: Prof. Dr. Axel Müller, Dr. Holger Schmalz und Dipl.-Chem. Alexander Majewski, Lehrstuhl für Makromolekulare Chemie II; Dr. Valérie Jérôme und Prof. Dr. Ruth Freitag, Lehrstuhl für Bioprozesstechnik.

Dipl.-Chem. Alexander Majewski ist Doktorand im Promotionsprogramm „Polymer Science“ der Bayreuther Graduiertenschule für Mathematik und Naturwissenschaften (BayNAT). Er ist Erstautor des aktuellen Forschungsbeitrags in „Biomacromolecules“ und hat insbesondere die Synthese der neuen magnetischen PDMAEMA-Sterne vorangetrieben.

„Premium-Vektoren“ für die Life Sciences: Magnetische Nanopartikel

Positiv geladene Sternpolymere mit einem magnetischen Kern eignen sich hervorragend als DNA-Vektoren und haben so vielfältige Anwendungen in den Lebenswissenschaften. Sie zeichnen sich zunächst durch eine außerordentlich hohe Gentransfer-Effizienz aus und ermöglichen anschließend eine schnelle und einfache Auslese der transfizierten Zellen. Darüber berichtet ein Forschungsteam der Universität Bayreuth in der aktuellen Ausgabe der Zeitschrift „Biomacromolecules“.



Schematische Darstellung der neuen magnetischen Vektoren: An einem kristallinen Eisenoxid-Kern hängen Arme aus PDMAEMA, die in alle Richtungen zeigen und dem Nanopartikel ein sternförmiges Aussehen geben.

Es ist erst fünf Monate her, seit ein Bayreuther Forschungsteam um Prof. Dr. Ruth Freitag (Bioprozesstechnik) und Prof. Dr. Axel Müller (Makromolekulare Chemie II) mit einer Entdeckung an die Öffentlichkeit trat, die weithin internationale Beachtung fand. Die Wissenschaftler haben große sternförmige Polymere entwickelt, die neue Möglichkeiten in der Gentechnik eröffnen. Chemisch gesprochen, handelt es sich bei diesen Molekülen um PDMAEMA-Sterne. Sie können Gene mit hoher Effizienz und fast ohne schädigende Nebenwirkungen auch in solche Zellen transportieren, deren Erbinformation bislang nur mithilfe von Viren verändert werden konnte. Diese Erkenntnis eröffnet erstmals die Möglichkeit, bei der gentechnischen Veränderung von Zellen auf den risikobehafteten Einsatz von Viren zu verzichten und stattdessen PDMAEMA-Sterne als Vektoren zu verwenden.

In der aktuellen Online-Ausgabe der Zeitschrift „Biomacromolecules“ berichtet das Bayreuther Team jetzt über eine verwandte Entdeckung. Prof. Dr. Ruth Freitag, Prof. Dr. Axel Müller und

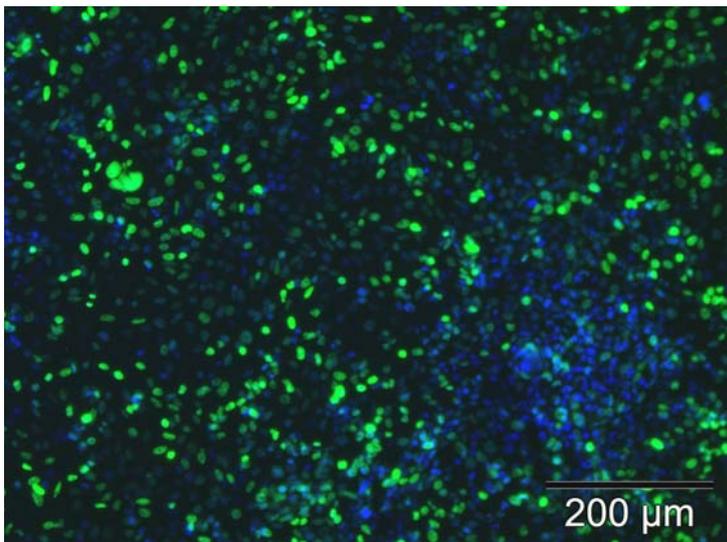
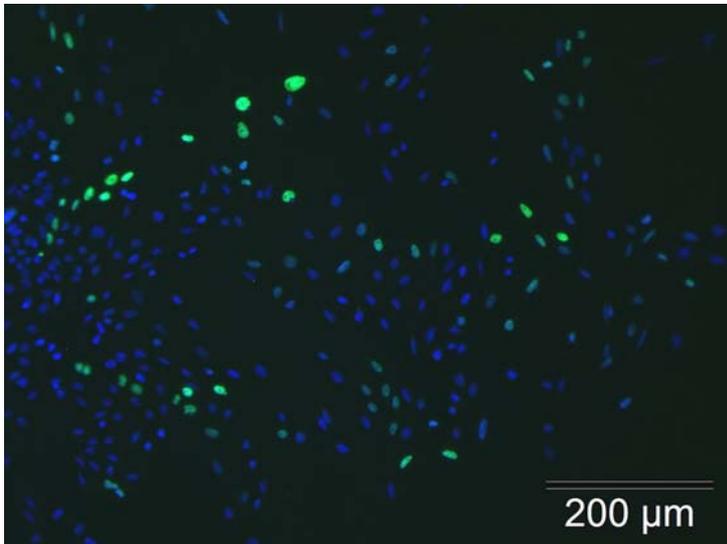


ihre Mitarbeiter konnten zeigen, dass es möglich ist, die als Vektoren eingesetzten PDMAEMA-Sterne mit einem magnetischen Kern auszustatten – was deutliche biotechnologische Vorteile mit sich bringt. Auch dieser Forschungserfolg war nur möglich dank einer intensiven fächerübergreifenden Zusammenarbeit auf dem Bayreuther Campus. In den Laboratorien der Bayreuther Polymerchemie wurden die magnetischen PDMAEMA-Sterne hergestellt. Die unmittelbar anschließenden bioprozesstechnischen Tests führten zu dem – für alle Beteiligten überraschenden – Ergebnis, dass sich diese Moleküle geradezu als ‚Premium-Vektoren‘ für die gentechnische Veränderung von Zellen eignen.

Biotechnologische Vorteile: Hohe Transfektionseffizienz, schnelle und einfache Auslese der transfizierten Zellen

Ebenso wie die früher erprobten PDMAEMA-Sterne sind auch die magnetischen PDMAEMA-Sterne in der Lage, Gene in eine Vielzahl lebender Zellen einzuschleusen. In der Forschung wird dieser Vorgang als Transfektion bezeichnet. Mit PDMAEMA-Sternen, ob magnetisch oder nicht, können – und das ist neu – sogar solche Zellen transfiziert werden, die sich nicht teilen.

Die Verwendung der magnetischen PDMAEMA-Sterne führte nun zu einer unerwartet hohen Gentransfer-Effizienz. „Bei der Transfektion von Zellen einer Zelllinie, die vom Chinesischen Hamster (CHO) abstammt, haben wir wiederholt festgestellt, dass die magnetischen PDMAEMA-Sterne sich durch eine außerordentlich hohe Effizienz auszeichnen“, berichtet Prof. Dr. Ruth Freitag. „Der Anteil der Zellen, in deren Kerne die gewünschte Erbinformation eingedrungen ist, übersteigt deutlich den Anteil den wir bislang bei Transfektionen mit Polyethylenimin (PEI) erreicht haben“. Linear aufgebautes PEI gilt in der Biotechnologie bis heute als „Goldstandard“ bei



Unter dem Fluoreszenzmikroskop wird die hohe Transfektionseffizienz der magnetischen Nanopartikel sichtbar. In Zellen einer Zelllinie, die vom Chinesischen Hamster abstammt, wurden DNA-Moleküle eingeschleust: einerseits mit PEI, dem bislang üblichen Vektor (oben), andererseits mit magnetischen PDMAEMA-Sternen (unten). In grüner Farbe leuchten jeweils die Zellen mit erfolgreich verändertem Erbgut; blau sind die Zellen, bei denen das nicht gelang.

der Transfektion von Zellen und kommt daher weltweit in gentechnischen Verfahren zum Einsatz.

Zusätzlich zu ihrer außergewöhnlichen Effizienz haben die neuen Vektoren noch einen weiteren Vorzug: Die PDMAEMA-Sterne behalten ihre magnetische Wirkung auch dann, wenn sie sich innerhalb der Zellen befinden. Deshalb lassen sich die transfizierten Zellen auf eine technisch sehr einfache Weise vollständig von allen übrigen Zellen abtrennen. Ein handels-



üblicher starker Magnet genügt, um diese Zellen gezielt aus der Gesamtprobe herauszuziehen. Wie es aussieht, sind PDMAEMA-Sterne mit einem magnetischen Kern derzeit das zuverlässigste Instrument, um in Reinkultur eine möglichst hohe Anzahl lebender Zellen mit verändertem Erbgut zu erhalten – sei es, dass neue Gene eingeschleust, fehlende Gene ergänzt, defekte Gene ersetzt oder die Folgen solcher Schäden abgemildert werden sollen.

Sternförmige Riesenmoleküle mit magnetischem Kern, synthetisiert durch moderne polymerchemische Verfahren

Wie werden die magnetischen PDMAEMA-Sterne im Labor hergestellt? Ausgangspunkt des Verfahrens sind kugelförmige Nanopartikel. Sie gehören zur Klasse der Eisenoxide und besitzen magnetische Eigenschaften. Wegen ihrer besonderen kristallinen Struktur werden sie als „Maghämit“ oder als „gamma-Fe₂O₃“ bezeichnet. Rundum auf der Oberfläche eines solchen Partikels werden Moleküle befestigt, welche die Ausgangspunkte („Initiatoren“) für den Aufbau einer sternförmigen Struktur bilden. Denn an jedes dieser Moleküle wird durch Polymerisation mehrere hundert Male die gleiche Molekülgruppe angereicht, bis ein langer PDMAEMA-Arm entstanden ist. Dieses Verfahren, das als „Grafting-from“ bezeichnet wird, macht den kugelförmigen Nanopartikel zum Mittelpunkt eines großen Moleküls, das schrittweise ein sternförmiges Aussehen gewinnt. Ist dieser Aufbauprozess beendet, weisen die langen Arme des Partikels wie die Strahlen eines Sterns in alle Richtungen nach außen.

Die chemische Formel dieses Moleküls versucht dessen Struktur mithilfe des in E-Mail-Adressen verwendeten At-Zeichens abzubilden. Sie lautet „ γ -Fe₂O₃@(PDMAEMA₅₉₀)₄₆“ und besagt: An einen kristallinen Eisenoxid-Kern bestehend aus gamma-



Fe_2O_3 werden Arme aus „PDMAEMA“ angehängt; diese Abkürzung steht für „Poly(2-(dimethylamino)ethylmethacrylat)“. Das sternförmige Molekül hat, sobald es fertig hergestellt ist, im Mittel 46 solcher kettenförmigen Arme. Dabei besteht jeder Arm aus nahezu 600 sich wiederholenden Molekülgruppen.

Anmeldung zum Patent

Angesichts der vielversprechenden Anwendungsmöglichkeiten in der Biotechnologie hat die Bayerische Patentallianz (BayPAT), als zentrale Patent- und Vermarktungsagentur der bayerischen Hochschulen, die magnetischen PDMAEMA-Sterne im Namen der Universität Bayreuth zum Patent angemeldet. Die Erfinderberatung der Universität Bayreuth mit Dr. Andreas Kokott und Dr. Heinz-Walter Ludwigs war an der Vorbereitung der Patentanmeldung wesentlich beteiligt.

Veröffentlichung:

Alexander P. Majewski, Anja Schallon, Valérie Jérôme, Ruth Freitag, Axel H. E. Müller, and Holger Schmalz,
Dual-Responsive Magnetic Core-Shell Nanoparticles for Non-Viral Gene Delivery and Cell Separation,
in: Biomacromolecules, Publication Date (Web): Feb 1, 2012
DOI: [10.1021/bm2017756](https://doi.org/10.1021/bm2017756)

Zur Eignung von PDMAEMA-Sternen für Gentherapien:

siehe auch:

www.uni-bayreuth.de/blick-in-die-forschung/31-2011.pdf

Ansprechpartner für weitere Informationen:

siehe Folgeseite



Prof. Dr. Ruth Freitag
Lehrstuhl für Bioprozesstechnik
Universität Bayreuth
D-95440 Bayreuth
Tel.: +49 (0)921 55-7371
E-Mail: ruth.freitag@uni-bayreuth.de

Prof. Dr. Axel Müller
Lehrstuhl für Makromolekulare Chemie II
Universität Bayreuth
D-95440 Bayreuth
Tel.: +49 (0)921 55- 3399
E-Mail: axel.mueller@uni-bayreuth.de

Text und Redaktion:

Christian Wißler M.A.
Stabsstelle Presse, Marketing und Kommunikation
Universität Bayreuth
Universitätsstr. 30
95447 Bayreuth

Tel.: 0921 / 55-5356
Fax: 0921 / 55-5325
E-Mail: mediendienst-forschung@uni-bayreuth.de

Bilder:

S. 1: Chr. Wißler; zur Veröffentlichung frei

S. 2 und 4: Lehrstuhl für Bioprozesstechnik, Universität Bayreuth; mit Autorenangabe zur Veröffentlichung frei.

In hoher Auflösung zum Download unter:
<http://www.uni-bayreuth.de/presse/images/2012/138>