

LABORSCOPE

Winzige Zell-Implantate funktionieren auch in vivo

Einem interdisziplinären Team der Universität Basel ist es erstmals gelungen, steuerbare künstliche Organellen erfolgreich in die Zellen lebender Zebrafischembryonen einzuschleusen. Der innovative Ansatz, künstliche Organellen als Zell-Implantate zu nutzen, verspricht neue Perspektiven bei der Behandlung verschiedener Krankheiten, wie die Autoren in ihrer Veröffentlichung in «Nature Communications» berichten.

In den Zellen höherer Lebewesen erfüllen Organellen wie der Zellkern oder die Mitochondrien verschiedene lebensnotwendige Funktionen. Im Verbund mit dem Swiss Nanoscience Institute (SNI) und dem NCCR Molecular Systems Engineering arbeitet die Gruppe um Professor Dr. Cornelia Palivan vom Departement Chemie der Universität Basel daran, künstliche Organellen im Labor herzustellen, die sich in Zellen einschleusen und durch äussere Faktoren – wie zum Beispiel Änderungen des pH-Wertes oder reduktiver Bedingungen – steuern lassen.

Diese künstlichen Organellen könnten beispielsweise Enzyme enthalten, die unter bestimmten Bedingungen die Vorstufe eines pharmazeutischen Wirkstoffes in eine wirksame Substanz umwandeln und vor Ort freisetzen. Eine derartige Verabreichung würde Medikamentenmengen und Nebenwirkungen stark reduzieren. Zudem wäre eine Therapie möglich, die nur bei einer Veränderung der pathologischen Bedingungen – beispielsweise durch Wachstum eines Tumors – einsetzt.

Winzige Kapseln mit enzymatischer Fracht

Die künstlichen Organellen basieren auf winzigen Kapseln, die sich von selbst aus Polymeren in Lösung bilden und verschiedene Makromoleküle wie Enzyme einschliessen können. Die beschriebenen Organellen enthielten ein Peroxidase-Enzym, das nur in Aktion tritt, wenn bestimmte Moleküle durch die Kapselwand ins Innere gelangen.

Um die Passage von Substanzen zu steuern, haben die Forscher chemisch veränderte natürliche Membranproteine in die Kapselwand integriert. Diese fungieren als Schleusen, die sich in Abhängigkeit der Glutathion-Konzentration in der Zelle öffnen.

Bei einem niedrigen Glutathion-Wert bleiben die Poren der Membranproteine geschlossen. Steigt die Konzentration, öffnet sich die

Poren und Substanzen können ins Innere der künstlichen Organellen gelangen. Dort werden sie durch das eingeschlossene Enzym umgewandelt und das gewünschte Reaktionsprodukt kann die Kapseln durch die offene Schleuse verlassen.

Funktion auch im lebenden Organismus

In Zusammenarbeit mit dem Team von Professor Jörg Huwlyer

vom Departement Pharmazeutische Wissenschaften der Universität Basel untersuchten die Wissenschaftler die künstlichen Organellen auch in vivo. «Wir konnten diese künstlichen, steuerbaren Organellen nun erstmals in die Zellen eines lebenden Organismus integrieren», berichtet Cornelia Palivan.

Die Forscher wählten dafür Zebrafischembryonen, bei denen sich aufgrund ihres transparenten Körpers die zellulären Implantate unter dem Mikroskop sehr gut verfolgen lassen, wenn sie mit einem Fluoreszenzfarbstoff markiert werden.

Nach der Injektion wurde die künstlichen Organellen von Fresszellen (Makrophagen) aufgenommen und gelangten so in den Organismus. Die Forscher konnten nachweisen, dass das in den künstlichen Organellen eingeschlossene Peroxidase-Enzym aktiviert wird, wenn Wasserstoffperoxid, das von den Fresszellen produziert worden war, durch die Proteinschleuse ge-

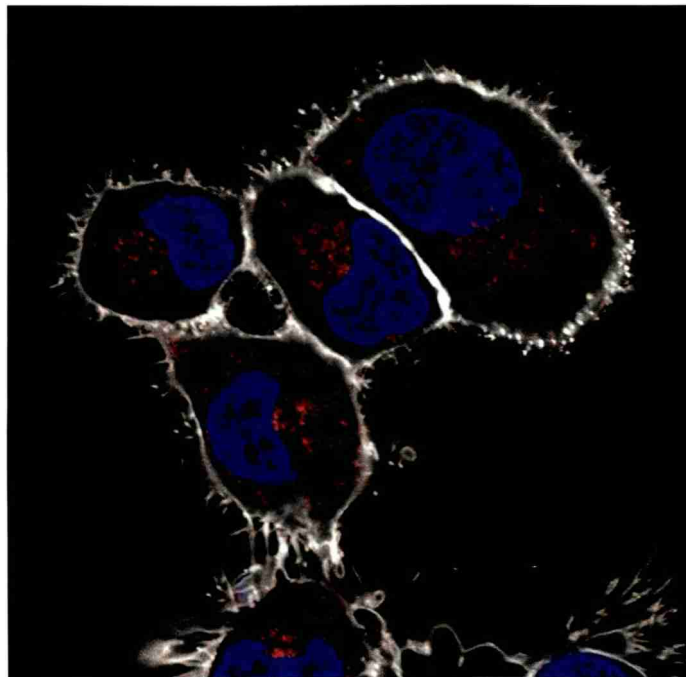
LABORSCOPE

langte.

«Mit dieser Studie konnten wir belegen, dass die der Natur nachempfundenen künstlichen Organellen auch im lebenden Organismus ihre gewünschte Funktion beibehalten. Unsere eingebaute Proteinschleuse funktioniert nicht nur in Zellkulturen, sondern auch in vivo», kommentiert Dr. Tomáš Einfalt, Erstautor des Artikels und

Absolvent der SNI-Doktorandenschule. Die Verwendung von künstlichen Organellen als Zell-Implantate, die beispielsweise pharmazeutische Wirkstoffe produzieren können, öffnet neue Türen für patientenorientierte Proteintherapien.

Quelle: www.unibas.ch



Künstliche Organellen in den Fresszellen eines Zebrafisches, die durch eine Fluoreszenzreaktion sichtbar gemacht wurden. Es kommt nur zu einer Fluoreszenz, wenn das eingeschlossene Peroxidase-Enzym aktiviert wird und Wasserstoffperoxid umsetzt, das von den Fresszellen produziert wurde. Damit haben die Forscher den Beweis erbracht, dass die künstlichen Organellen in vivo funktionieren.

Bild: Universität Basel, Departement Pharmazeutische Wissenschaften