

Stabile Membran für therapeutische Transportvehikel

Zellen können als Antwort auf Veränderungen in ihrer Umwelt Vesikel bilden. Derartige zellabgeleitete Vesikel bieten zwar grosses Potenzial für biomedizinische Forschung, ihre Membran ist jedoch empfindlich und sie tendieren dazu, sich zu verklumpen. Forschende der Universität Basel haben eine Strategie zur Behebung dieser Probleme entwickelt, indem die vesikuläre Membran eine stabilisierende Hülle erhält.

Zellabgeleitete Vesikel sind kleine Bläschen, die von der Zelle aus der eigenen Membran und eigenem Zytoplasma gebildet werden, wenn sie durch Strahlung oder bestimmte chemische Substanzen unter Stress gerät. Das Innere der Vesikel kann eine Vielzahl von Biomolekülen beherbergen und diese entsprechend transportieren. Die Vesikel ähneln strukturell ihrer Mutterzelle, können jedoch unabhängig von ihr existieren. Sowohl ihre Funktion als extrazelluläres Transportsystem als auch ihre Ähnlichkeit mit der Ausgangszelle machen sie interessant für die Entwicklung von therapeutischen Transportvehikeln.

Ihre Membran ist jedoch äusserst instabil, weshalb zellabgeleitete Vesikel dazu neigen, zu platzen und zu verklumpen. Da sie folglich innerhalb eines Organismus nicht lange überleben, ist ihre Anwendbarkeit in der medizinischen und pharmazeutischen Forschung erheblich eingeschränkt.

Eine elegante Lösung

Ein Forschungsteam unter der Leitung von Prof. Dr. Cornelia Palivan vom Departement Chemie der Universität Basel und dem National Center of Competence in Research Molecular Systems Engineering war mit einem neuartigen Ansatz in der Lage, bei einer bestimmten Art von zellabgeleiteten Vesikeln nicht nur die Beschädigung der Membran zu verhindern, sondern auch die Clusterbildung. Ihre Erkenntnisse wurden in der wissenschaftlichen Fachzeitschrift *Advanced Healthcare Materials* veröffentlicht.

Dies erreichten die Forschenden, indem sie die Membran von Giant Plasma Membrane Vesikeln (GPMV) mit einem synthetischen Copolymer umgaben, welches als schützende Schicht dient. «Wir warfen einen ganz neuen Blick auf die Verbesserung der Stabilität und Funktionalität der natürlichen Membran zellabgeleiteter Vesikel, wie sie für fortschrittliche medizinische Anwendungen erforderlich ist», erklärt Palivan.

Die Chemikerinnen und Chemiker synthetisierten ein Copolymer, das speziell drei Domänen enthalten sollte: eine erste, hydrophobe Domäne, die sich in die Vesikelmembran einfügt und als Verankerung dient. Eine zweite, hydrophile Domäne, die durch eine chemische Vernetzungsreaktion die schützende Aussenhülle bildet. Dies erhöht die Stabilität der Membran, ohne das GPMV in seiner Aufgabe als Transport- oder Speichervehikel zu beeinträchtigen. Eine dritte Domäne verbessert die Biokompatibilität insgesamt.

Das vernetzte GPMV wies eine reduzierte Membrandurchlässigkeit, eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegen Tenside und verschiedene Speichertemperaturen auf, was in Zusammenarbeit mit den Forschenden der ETH Zürich festgestellt wurde. Weiterhin blieb das Aggregieren der GPMVs aus.

Kontrollierte Freigabe der Ladung

Über die Stabilisierung der Membran der GPMV hinaus zeigten die Forschenden, dass sie nun auch in der Lage waren, die Beladung und die Freigabe der Ladung zu kontrollieren. Die Vesikel wurden in Abhängigkeit von der Veränderung des pH-Wertes ihrer Umgebung kleiner oder grösser. Wenn sie grösser werden, können sie eine spezifische Ladung freigeben, die sich bereits eingekapselt in ihrem Inneren befindet, wie beispielsweise ein Arzneistoff. Sie agieren daher als stimuli-responsive therapeutische Transportvehikel, die den Arzneistoff «auf Abruf» freigeben, sobald ein vorgegebener Wechsel des pH-Wertes ihrer Umgebung stattfindet.

Anwendungen in der Krebstherapie

«Unser Ansatz führt zum ersten Beispiel eines durch ein Copolymer stabilisierten GPMVs, das in der Lage ist, auf Abruf die Permeation von Molekülen auszulösen», erläutert Xinan Huang, Erstautorin der Studie. Diese neue Eigenschaft einer Reaktionsfähigkeit auf Reize, welche die chemische Beschaffenheit des Copolymers mit sich bringt, begründet das grosse Interesse der biomedizinischen Forschung an diesen modifizierten Transportvehikeln. Dies gilt insbesondere für die Krebstherapie, da die Mikroumgebung eines Tumors einen geringeren pH-Wert aufweist als gesundes Gewebe. Es ist möglich, die GPMV mit einem Wirkstoff zu beladen, der anschliessend direkt in die Zielzelle geliefert wird.

Obwohl die Erkenntnisse derzeit auf eine Vesikelart beschränkt sind, plant die Forschungsgruppe eine weitere Ausdehnung ihrer Forschungsarbeit: «Die Strategie ist so gerichtet, dass es keine Probleme bereiten sollte, sie mit beträchtlicher Effizienz zu skalieren und auf andere zellabgeleitete Vesikel auszuweiten», erklärt Cornelia Palivan.

Originalpublikation

X. Huang, D. Hürlimann, H. T. Spanke, D. Wu, M. Skowicki, I. A. Dinu, E. R. Dufresne, C. G. Palivan
[Cell-derived Vesicles with Increased Stability and On-Demand Functionality by Equipping their Membrane with a Cross-linkable Copolymer](#)
Advanced Healthcare Materials (2022), doi:10.1002/adhm.202202100.