

# Erfolgreiche interdisziplinäre Zusammenarbeit

## Wissen über Zellbiologie und biofunktionale Polymere vereint

Molekulare Mechanismen, die den Transport in und aus dem Zellkern kontrollieren, stehen bereits seit vielen Jahren im Fokus des Argovia-Professors Roderick Lim vom Biozentrum der Universität Basel. Im Jahr 2019 konnte sein Team eine erfolgreiche interdisziplinäre Zusammenarbeit mit der Gruppe von Professor Cornelia Palivan vom Departement Chemie abschließen. Die beiden Professoren haben ihre Expertise auf dem Gebiet der Kernporenkomplexe und der biofunktionalen Polymere vereint. Diese exzellente Zusammenarbeit hat zur Entwicklung eines selektiven Systems geführt, mit dem eine künstliche Fracht direkt in den Zellkern von Zellen eingeschleust werden kann.

### Zellkern als Ziel

Ein Hauptziel der Nanowissenschaften ist es, die Gestaltungsprinzipien der Natur für bio-inspirierte Anwendungen zu verstehen und nachzuahmen. In der Nanomedizin zum

Beispiel wird dieses Wissen angewendet, um Medikamente einzukapseln und direkt in bestimmte Organellen wie den Zellkern einzuschleusen. Das Medikament wird dadurch anderen Zellkomponenten nicht ausgesetzt. In der Chemo-



Argovia-Professor Roderick Lim beschäftigt sich seit vielen Jahren mit molekularen Mechanismen, die den Transport in und aus dem Zellkern kontrollieren.

therapie könnten so Wirkstoffe, die in die Kerne von Tumorzellen eingebracht werden, die weitere Vermehrung von Krebszellen stoppen. In der Gentherapie wären eingeführte Gene in der Lage nicht funktionierende Gene zu ersetzen.

Bevor diese nanotechnologischen Methoden in der Medizin eingesetzt werden können, müssen noch einige Hürden überwunden werden. Eine Möglichkeit wie der erste Schritt in diesem Prozess bewältigt werden kann, hat das Team von Argovia-Professor Dr. Roderick Lim in Zusammenarbeit mit der Gruppe von Professor Dr. Cornelia Palivan vor kurzem in der Zeitschrift «Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America» veröffentlicht.

### **Biokompatible, polymere Vesikel**

Um das Problem anzugehen, hatten Lim und Palivan 2014 gemeinsam einen Projektantrag bei der SNI-Doktorandenschule eingereicht. Dieser wurde im selben Jahr bewilligt und Christina Zelmer daraufhin als Doktorandin ausgewählt.

Im Rahmen des Projekts entwickelte Christina Zelmer Schritt für Schritt biokompatible, polymere Vesikel, welche die Zelle austricksen können. Damit werden sie ganz spezifisch durch die Poren in der Kernmembran transportiert und

können eine Fracht ins Innere des Zellkerns einschleusen. Zunächst hat Christina dazu im Labor von Cornelia Palivan flexible Vesikel aus Polymeren hergestellt, die in ihrer Struktur natürlichen Membranen ähneln. Da grössere Moleküle nur durch Poren in der Kernmembran (Kernporenkomplexe) in den Zellkern gelangen können, müssen die Vesikel – auch Polymersomen genannt – ganz bestimmte Anforderungen erfüllen. Sie dürfen eine bestimmte Grösse nicht überschreiten und müssen Erkennungsmoleküle auf ihrer Oberfläche besitzen, die es ihnen ermöglichen, die Kernporenkomplexe zu durchdringen.

So galt es zunächst Vesikel mit einem einheitlichen Durchmesser von etwa 60 Nanometern zu produzieren. Zudem mussten die aus Triblockkopolymeren durch Selbstorganisation gebildeten Vesikel auf ihrer Oberfläche kurzkettige Peptide – Kernlokalisierungssignale – aufweisen.

### **Eintrittskarte in den Kern**

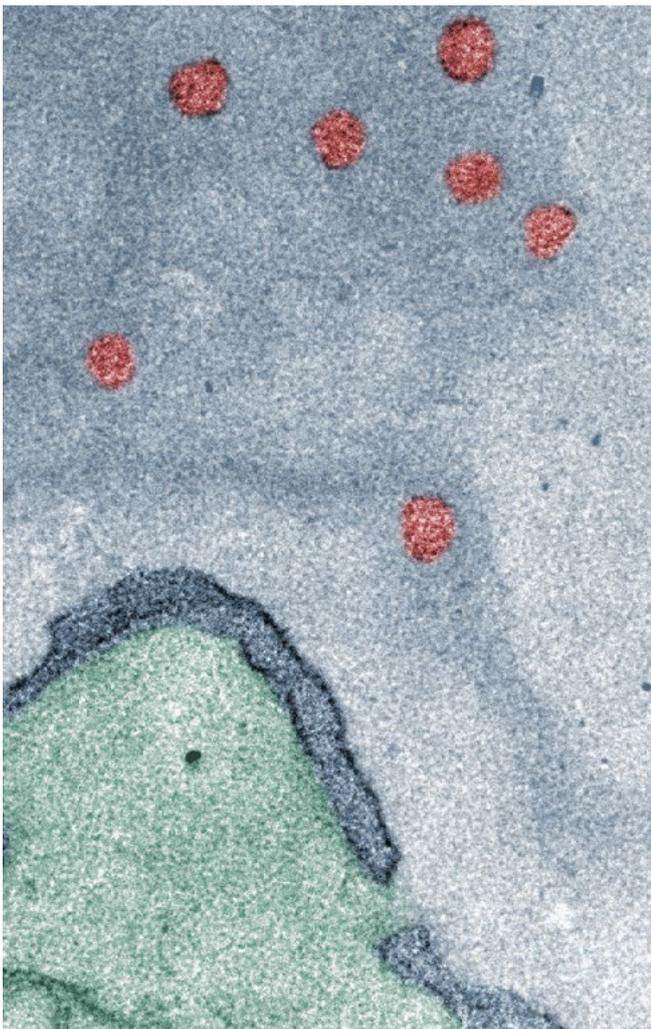
Nachdem die Polymersomen hergestellt waren, wechselte Christina in das Labor von Roderick Lim, um zu untersuchen wie die Polymersomen mit den wichtigsten Transportproteinen interagieren. «Wir sind davon ausgegangen, dass die Kernlokalisierungssignale es den Polymersomen erlauben würden, den zellulären Transportmechanismus zu überlisten, der die Ladung durch die Kernporenkomplexe in den Kern importiert. Dieser Mechanismus umfasst Karyopherine, die die Passage durch die Porenbarriere regulieren, sowie Ran-Guanosintriphosphat, das die Polymersomen im Kern freisetzt», erklärt Roderick Lim. «Dieselbe Strategie wird von einer Reihe von Viren angewendet», fügt er hinzu.

Verfolgen konnten die Forscher den Weg der Polymersomen, indem sie diese mit zwei verschiedenen Farbstoffen markierten und mithilfe verschiedener mikroskopischer Techniken untersuchten. Ruthenium-Rot diente dabei nicht nur als Farbstoff, sondern auch als Fracht für die Vesikel. Die positiven Ergebnisse wurden nicht nur *in vitro* mit einem Biosensor und isolierten Zellkernen, sondern auch *in vivo* mit lebenden Zellkulturen erfolgreich bestätigt.

### **Ein Schritt in Richtung präzise Nanomedizin**

Gemeinsam ist es dem Team gelungen, biokompatible Polymersomen zu entwickeln, die ein Kernlokalisierungssignal besitzen und daher in der Lage sind, künstliche Fracht selektiv in den Kern einzuschleusen. Vesikel ohne diesen Marker liessen sich im Kern nicht nachweisen. «Nur dank unseres kombinierten Wissens über biofunktionale Polymere, Zellbiologie und die Funktionsweise von Kernporenkomplexen konnten wir diese Arbeit erfolgreich abschließen», kommentiert Roderick Lim.

In nachfolgenden Versuchen werden die ursprünglich verwendeten Farbstoffe durch therapeutische Wirkstoffe ersetzt werden. Zudem bietet sich an, die Grösse der Vesikel zu verändern, um damit die Vesikelkonzentration im Kern zu erhöhen. Auch diese Arbeiten werden wieder in Zusammenarbeit der beiden Gruppen erfolgen, die wunderschön belegt, dass das interdisziplinäre Netzwerk des SNI eine ideale Plattform für derartige Kollaborationen bietet.



Um in den Zellkern (grau) zu gelangen, mussten die Polymersomen (rot) die Kernmembran (dunkelblau) durch die Kernporenkomplexe (Lücke in der Kernmembran) passieren. (Bild: C. Zelmer, Universität Basel; E. Bieler, Swiss Nanoscience Institute)