

## PRESSEMITTEILUNG

### „Nanopartikel öffne Dich“

#### Programmierbare Freisetzung von Wirkstoffen

Die optimale Dosierung von Medikamenten ist oftmals eine Gratwanderung. Zum einen muss ihre Konzentration hoch genug sein, um Wirkstoffverluste auf dem Weg durch den Körper auszugleichen. Zum anderen sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein, um unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden. Aus diesem Grund arbeiten derzeit Wissenschaftler weltweit an Verfahren, mit denen Wirkstoffe im Körper zielgerichtet transportiert und nur dort freigesetzt werden sollen, wo sie auch benötigt werden. Eine Methode ist dabei, das Medikament in winzige Partikel aus porösem Silikat einzuschließen. Diese sind so modifiziert, dass sich ihre Poren nur unter den speziellen Bedingungen des Zielgewebes öffnen und den Wirkstoff freisetzen. Dabei dienen beispielsweise ein spezifischer pH-Wert, ein bestimmtes Redoxpotential oder eine definierte Temperatur als Auslöser für den Öffnungsprozess. Die Kunst besteht darin, Partikel zu entwickeln, deren Öffnung und Wirkstoff-Freisetzung sich exakt auf eines dieser Signale hin vorprogrammieren lassen. Professor Thomas Bein (LMU München und Mitglied im Exzellenzcluster Nanosystems Initiative Munich, NIM) und seinen Mitarbeitern ist es nun in Zusammenarbeit mit der Gruppe von Professor Thomas Carell (LMU München und Mitglied bei NIM, sowie im Cluster CIPSM) gelungen, in wenigen Schritten Silikat-Partikel mit einer Öffnungstemperatur nach Wunsch herzustellen (Angewandte Chemie online, 11. Juni 2010).

Nur rund 50 Nanometer im Durchmesser groß sind die porösen Silikat-Partikel, die die Wissenschaftler als Verpackung für Wirkstoffe nutzen. Schon feinste Sandkörner sind tausendmal größer. Über zahlreiche Poren nehmen die Nanopartikel die Wirkstoffe durch Diffusion relativ leicht auf. Hinter dem Verschließen der Poren und vor allem hinter der vorprogrammierbaren Freisetzung steckt hingegen ein hoher Forschungsaufwand. Die Grundlage bilden kurze doppelsträngige DNA-Moleküle, die auf der Oberfläche des Partikels haften. Dabei bindet nur einer der beiden Stränge tatsächlich an das Silikat und zwar über ein kürzlich ebenfalls an der LMU entwickeltes Azid-Alkin-Bindeprinzip (1). Der andere Strang trägt am Ende nahe an der Partikeloberfläche ein Biotin-Molekül. Nach Befüllen des Partikels bindet hieran ein Avidinprotein, das sich als Verschluss auf eine Pore des Silikat-Partikels legt.

Um diesen Deckel quasi auf Knopfdruck öffnen zu können, nutzen die Forscher um Professor Bein eine typische Eigenschaft von DNA-Molekülen: je länger ein doppelsträngiges DNA-Stück, desto höher ist die Temperatur, die zum Aufschmelzen in seine beiden Stränge notwendig ist. Diese Auftrennung des DNA-Moleküls ist es, die das Avidin von der Porenöffnung wegschiebt und den Wirkstoffen den Austritt aus dem Partikel ermöglicht. Und an dieser Stelle können die Wissenschaftler den Öffnungsmechanismus mit Hilfe der DNA-Moleküle programmieren: ihre Versuche zeigen, dass DNA-Doppelstränge mit 15

Nanosystems Initiative Munich (NIM)

Dr. Birgit Gebauer (Presse- und Öffentlichkeitsarbeit)

Schellingstraße 4, D-80799 München

Tel.: +49 (89) 2180 5091 Fax: +49 (89) 2180 5649

Mail: birgit.gebauer@lmu.de

Basenpaaren bei 45 °C komplett aufschmelzen und sich dadurch das Avidin entfernt. Besteht das Molekül hingegen aus 25 Basenpaaren, öffnen sich Doppelstrang und Poren erst bei 65°C.

Beim Nachweis, ob das Verschließen und Öffnen der Nanopartikel reibungslos funktioniert, hilft den Forschern Fluoreszin als Modellsubstanz für die Wirkstoffe. Bereits sehr geringe Mengen, die aus den Partikeln freigesetzt werden, lassen sich über Fluoreszenz-Spektroskopie nachweisen. Das Aufschmelzen der doppelsträngigen DNA analysieren die Wissenschaftler über die FRET-Methode (Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer). Hierbei messen sie die Energieübertragung zwischen zwei Farbstoffmolekülen und ziehen dabei Rückschlüsse auf deren räumliche Entfernung. Praktisch werden dazu die Farbstoffe Cy3 und Cy5 an je ein freies Ende des DNA-Doppelstranges gekoppelt. Das System wird mit Strahlung einer Wellenlänge von 550 nm angeregt. In diesem Bereich liegt das Absorptionsmaximum von Cy3, das wiederum das nahegelegene Cy5-Molekül aktiviert. Als Antwort emittiert Cy5 im Bereich von 670 nm Wellenlänge. Voraussetzung für diese Energieübertragung ist jedoch, dass die beiden Farbstoffe nahe beieinander liegen, was nur bei intakten DNA-Doppelsträngen der Fall ist.

Die neue Methode könnte in Zukunft für eine Vielzahl von Anwendungen interessant werden, erklärt Professor Thomas Bein: „Wir erwarten, dass die molekular programmierte Freisetzung von Wirkstoffen auf vielen Gebieten wie beispielsweise der gezielten Freisetzung von Medikamenten oder auch in Waschmitteln und zur gesteuerten Polymeraushärtung Bedeutung erlangen wird.“ (NIM (bige)/LMU)

(1): A. Schlossbauer, D. Schaffert, J. Kecht, E. Wagner, T. Bein, Click chemistry for high-density biofunctionalization of mesoporous silica, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12558).

#### **Publikation:**

„Ein programmierbares, DNS-basiertes molekulares Ventil für kolloidales, mesoporöses Silica“, Axel Schlossbauer, Simon Warncke, Philipp E. Gramlich, Johann Kecht, Antonio Manetto, Thomas Carell und Thomas Bein, *Angewandte Chemie online*, 11. Juni 2010

#### **Ansprechpartner:**

Prof. Dr. Thomas Bein  
Department für Chemie und Nanosystems Initiative Munich (NIM),  
LMU München  
Tel.: 089 /2180 – 77623  
E-Mail: [bein@lmu.de](mailto:bein@lmu.de)  
Web: <http://bein.cup.uni-muenchen.de>

Nanosystems Initiative Munich (NIM)  
Dr. Birgit Gebauer (Presse- und Öffentlichkeitsarbeit)  
Schellingstraße 4, D-80799 München  
Tel.: +49 (89) 2180 5091 Fax: +49 (89) 2180 5649  
Mail: [birgit.gebauer@lmu.de](mailto:birgit.gebauer@lmu.de)