

START-UP-PORTRÄT: BIOMAGNETIX, BAYREUTH

Maßgeschneiderte Mini-Magnete

Magnetische Nanopartikel sind in der Biomedizin heiß begehrt. Das Bayreuther Start-up-Projekt BioMagnetix möchte sie in speziellen Bakterien produzieren.

Es mutet wie Science Fiction an, könnte aber bald Realität werden: Magnetische Miniaturroboter wandern durch den Körper und werden durch äußere magnetische Felder ferngesteuert. Kontrolliert werden sie so zu einem Ziel wie etwa einem Tumor dirigiert, um dort spezifische Wirkstoffe abzugeben.

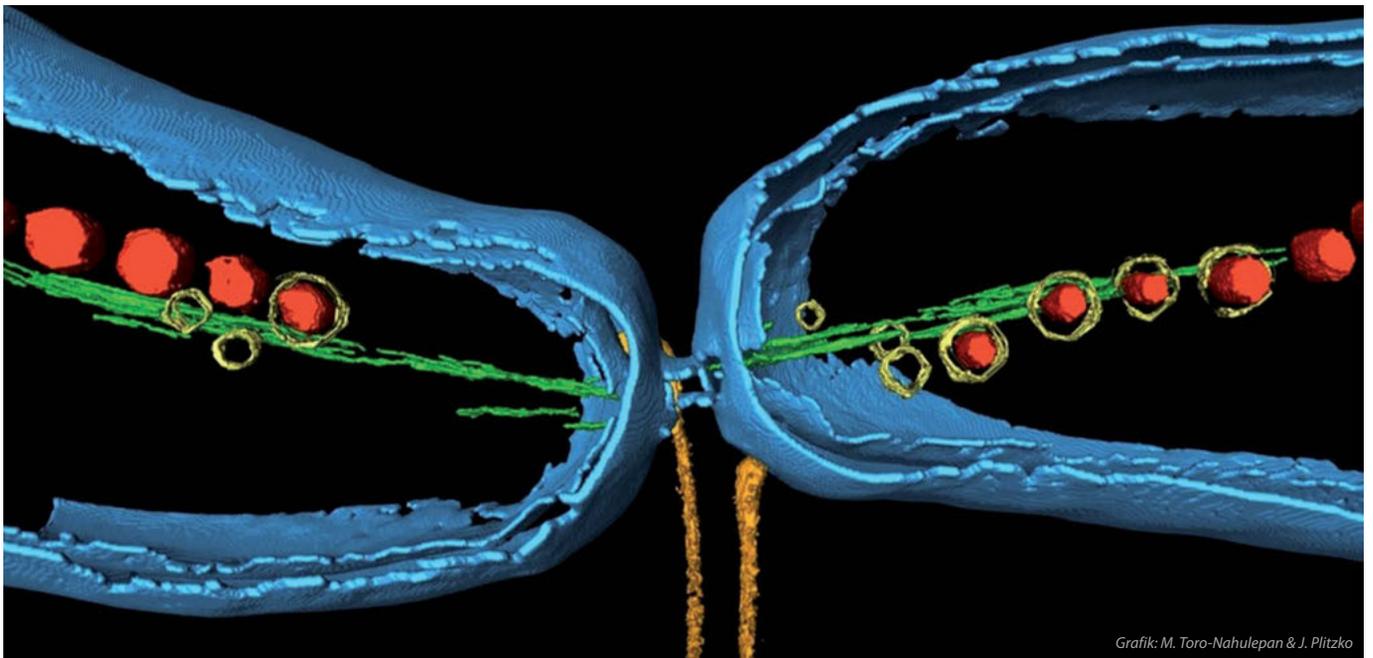
Möglich machen sollen dies auch „magnetische“ Bakterien, die natürlicherweise im Sediment von vielen Gewässern rund um die Welt

Start-up-Projekt BioMagnetix möchte mit ihnen maßgeschneiderte Magnetosomen für Anwendungen in der Biomedizin produzieren.

BioMagnetix ist eine Ausgründung aus dem Lehrstuhl für Mikrobiologie der Universität Bayreuth. Dessen heutiger Inhaber Dirk Schüler hatte das magnetotaktische Bakterium *Magnetospirillum gryphiswaldense* im Jahr 1990 während seiner Diplomarbeit im Schlamm des Flüsschens Ryck bei Greifswald entdeckt.

Bundeswirtschaftsministeriums unterstützt. Die Fördersumme von rund 150.000 Euro soll die ersten Schritte aus dem Labor in Richtung Markt ermöglichen.

Abgesehen vom oben beschriebenen Mikroroboter sind für die von den Bakterien produzierten Magnetosomen weitere, weniger futuristische Anwendungen denkbar: Magnetische Nanopartikel werden unter anderem auch in der bildgebenden Diagnostik einge-



Grafik: M. Toro-Nahulepan & J. Plitzko

Magnetospirillum gryphiswaldense mit aufgereihten Magnetosom-Vesikeln (rot) als Computergrafik

leben. Sie produzieren sogenannte Magnetosomen – Vesikel mit einem Kern aus Magnetit, die im Zellinnern zu einer Kette aufgereiht vorliegen. Mit dieser „Kompassnadel“ können sich die Bakterien im Erdmagnetfeld ausrichten und im Sediment unter zusätzlicher Nutzung ihrer Aerotaxis die von ihnen bevorzugte niedrige Sauerstoffkonzentration finden.

Auserwählte Mikrobe

Ungewöhnlich sind solche magnetotaktische Bakterien sowieso schon – vor allem deshalb, weil sie membranumhüllte Organellen besitzen, die man ursprünglich nur Eukaryonten zugestanden hatte. Nun sollen sie auch noch nützlich werden: Das

Inzwischen ist *M. gryphiswaldense* ein relativ gut untersuchter Modellorganismus, der 2019 sogar zur „Mikrobe des Jahres“ gewählt worden ist.

Alternative zu synthetischen Partikeln

Hinter BioMagnetix stehen vor allem Frank Mickoleit und Marina Dziuba, beide wissenschaftliche Mitarbeiter in Schülers Arbeitsgruppe. Dirk Schüler und René Uebe, der am Lehrstuhl eine eigene Arbeitsgruppe leitet, bringen als wissenschaftliche Mentoren weitere fachliche Expertise mit ein. Seit September 2023 wird BioMagnetix finanziell durch eine EXIST-Gründerförderung des

setzt, wie etwa in der Magnetresonanztomografie. Ein therapeutisches Verfahren, das mit Nanomagnetiten arbeitet, ist hingegen die magnetische Hyperthermie, mit der Krebszellen durch gezielte Wärmeerzeugung im Gewebe zum Absterben gebracht werden sollen (siehe hierzu auch unseren Artikel „Anziehende Eigenschaften“ auf LJ online vom 22.03.2021). Bislang mussten hierzu synthetische Magnetpartikel aus Eisenoxid verwendet werden. „Die Materialeigenschaften, die für diese biomedizinischen Anwendungen erforderlich sind, können aber bisher nicht oder nur unzureichend durch chemische Synthese erreicht werden“, erklärt Schüler. „Die Herstellung besonders hochwertiger Magnet-Nanopartikel, deren Eigenschaften flexibel und ganz spezifisch auf

die jeweiligen Anwendungen zugeschnitten werden können, stellt nach wie vor eine große Herausforderung dar.“

Ein Vorteil der Magnetosomen sei, so Schüler, dass sie aufgrund ihrer präzise regulierten Biosynthese sehr homogene Materialeigenschaften aufweisen – beispielsweise eine einheitliche Größe und Form, was für synthetisch hergestellte Partikel nicht gelte. Darüber hinaus können die Größe der Partikel – und damit auch deren magnetische Eigenschaften – ebenso wie ihre Hüllmembran mithilfe von gentechnischen Methoden ziemlich genau eingestellt werden. Ein „Maßschneidern“ je nach Anwendung scheint somit möglich. Und noch etwas kommt hinzu: Durch gentechnische Manipulation können auch Liganden mit zusätzlichen Funktionen in die Vesikelmembran eingebaut werden, wie etwa Fluorophore zur Detektion sowie Enzyme oder Antikörper zum gezielten Aufspüren von Tumorzellen. „Mithilfe dieses genetischen Baukastens ist inzwischen eine ‚synthetische Biologie‘ von bakteriell hergestellten Magnet-Nanopartikeln möglich“, fasst Schüler zusammen. Und betont noch, dass Magnetosomen sehr stabil seien und in ersten Studien eine gute Biokompatibilität zeigten.

Damit ein Einsatz der bakteriellen Organellen am Menschen möglich wird, müssen diese jedoch in großer Menge hergestellt und möglichst rein gewonnen werden. Mit *M. gryphiswaldense* als Produzenten ist das prinzipiell möglich, wie René Uebe erklärt: „Aus *M. gryphiswaldense* gewonnene Magnetosomen wurden bereits erfolgreich für zahlreiche biomedizinische Anwendungen getestet. Durch unsere Forschung der letzten Jahre ist dieser Stamm inzwischen sehr gut untersucht und lässt sich von allen bekannten Magnetbakterien auch am besten genetisch manipulieren, zum Beispiel für die Herstellung funktionalisierter und maßgeschneiderter Magnet-Nanopartikel.“

Magnetisierte Mikroorganismen

Mit seiner Arbeitsgruppe hat der Mikrobiologe Verfahren entwickelt, mit denen die laut eigener Aussage „etwas knifflige“ Zucht der Bakterien inzwischen auch in größerem Labormaßstab möglich erscheint. So lassen sich mit genetisch manipulierten Überproduktionsstämmen inzwischen mehr als doppelt so viele Magnetosomen-Partikel pro Zelle herstellen wie mit den unveränderten Bakterien.

„Die Produktion von Magnetosomen über den Labormaßstab hinaus bei gleichzeitig hoher Biokompatibilität bleibt aber nach wie vor eine große Herausforderung“, so Uebe. Deshalb gab es bald die Überlegung, ob sich die immerhin rund dreißig Gene für die

Synthese von funktionsfähigen Magnetosomen möglicherweise in andere Bakterienarten übertragen ließen. Bereits 2016 hatte Dirk Schüler für sein Projekt „Syntomagx“ zur gentechnischen Magnetisierung fremder Mikroorganismen einen Advanced Grant des Europäischen Forschungsrats (ERC) erhalten. Kürzlich wurde – ebenfalls vom ERC – mit einem Proof-of-Concept-Grant die anwendungsbezogene Anschlussförderung für das Projekt „BacToMagicle“ bewilligt. Für die nächsten 18 Monate werden dadurch 150.000 Euro bereitgestellt.

Licht als Energiequelle

Fast zeitgleich mit der Bewilligung der ERC-Förderung veröffentlichten die Bayreuther in *Nature Nanotechnology* die erfolg-



BioMagnetix' Kernteam (v.l.n.r.): Dirk Schüler, Marina Dziuba, René Uebe, Frank Mickoleit

reiche Magnetisierung einer Reihe von neuen, bisher unmagnetischen Mikroben, die wie *M. gryphiswaldense* zu den Gram-negativen Alpha-Proteobakterien gehören (*Nat. Nanotechnol.*, doi.org/kz3k). Besonders interessant sind darunter *Cereibacter sphaeroides* und *Rhodospseudomonas pseudopalustris* – beide in der Biotechnologie bereits etablierte Mikroorganismen, die beispielsweise für die Produktion von Biogas und Sekundärmetaboliten eingesetzt werden.

„Die hergestellten transgenen Stämme bieten eine weitere, vielversprechende Alternative zum bisherigen Produktionsstamm *M. gryphiswaldense*“, erklärt Erstautorin Marina Dziuba. „Da es sich um photosynthetische Bakterien handelt, erscheint eine besonders nachhaltige und möglicherweise kostengünstigere

Herstellung von Magnet-Nanopartikeln unter Nutzung von Licht als Energiequelle möglich. Zudem lassen sich die transgenen Stämme in relativ einfach zusammengesetzten Nährmedien kultivieren, was höhere Biomasserträge und damit auch eine höhere Magnetosomen-Ausbeute verspricht.“

Allerdings haben Gram-negative Bakterien als Produktionsstämme ein generelles Problem: Ihre Zellhülle enthält Lipopolysaccharide (LPS) – auch bekannt als Endotoxine –, die im Falle von Verunreinigung in bakteriellen Produkten Erkrankungen von Fieber bis hin zum septischen Schock hervorrufen können. „Interessanterweise weisen einige unserer transgenen Magnetbakterien eine Zellwandstruktur auf, die geringere endotoxische Eigenschaften zeigt und eine nochmals deutlich erhöhte Biokompatibilität erwarten lässt. Das wäre vor allem für die Herstellung von Magnet-Nanopartikeln im Rahmen biomedizinischer Anwendungen höchst attraktiv“, sagt Dziuba.

Erste Schritte zum Businessplan

Letztlich sei es das Feedback von Kooperationspartnern und wissenschaftlichen Konferenzen gewesen, das die Bayreuther bewegen habe, ihre langjährige Erfahrung in der Grundlagenforschung künftig für die Entwicklung und kommerzielle Herstellung von bakteriellen Magnet-Nanopartikeln einzusetzen, erklärt Mickoleit: „Die sehr positiven Rückmeldungen auf unsere Arbeit haben uns gezeigt, dass es offenbar vor allem in der Biomedizin einen großen Bedarf an besonders hochwertigen und insbesondere maßgeschneiderten Magnet-Nanopartikeln gibt, der mit herkömmlichen Herstellungsverfahren nicht zu befriedigen ist.“

Das EXIST-Gründerstipendium und der Proof-of-Concept-Grant des ERC sollen helfen, die Produktion der maßgeschneiderten Magnetosomen in größerem Maßstab zu etablieren. „Gemeinsam mit Kooperationspartnern wollen wir diese für biomedizinische Anwendungen wie der magnetischen Bildgebung oder der magnetischen Hyperthermie testen und schließlich kommerzialisieren. Auch die Biokompatibilität der Partikel werden wir in diesem Zusammenhang weiter umfassend evaluieren“, zeigt Mickoleit die nächsten Schritte auf. Und er ergänzt zum ökonomischen Aspekt: „Sehr wichtig ist natürlich auch eine Analyse des Marktes und der Bedürfnisse der möglichen Kunden – ebenso wie das Erarbeiten einer Strategie für die Sicherung von Intellectual Property. Die Ergebnisse dieser Recherchen sollen dann in einen Businessplan einfließen.“

Larissa Tetsch