



Frank Breinig

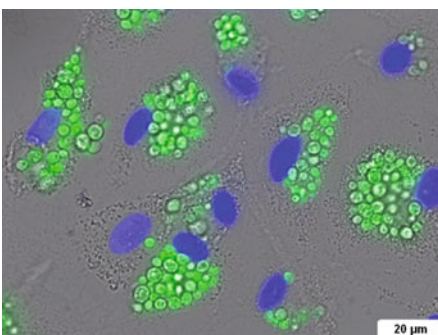
1992–1998 Biologiestudium. 1999–2002 Promotion an der Universität des Saarlandes. Seit 2003 Mitarbeiter am dortigen Lehrstuhl Molekular- und Zellbiologie. 2003 Promotionspreis der VAAM. 2008 ESCMID/FEMS Research Fellow. 2012 Bundespreis „Deutschland – Land der

Ideen“, Kategorie Wissenschaft. 2018 Habilitation im Fach Mikrobiologie. Seit 2017 Professurvertretung Molekular- und Zellbiologie.

DOI: 10.1007/s12268-019-1008-z
© Springer-Verlag 2019

■ Biologisch aktive Substanzen, wie Proteine, Nukleinsäuren oder Therapeutika, in eukaryotische Zellen einzubringen, ist in der Genetik und Biotechnologie bis hin zur Pharmazie und klinischen Medizin von zunehmender Bedeutung. Voraussetzung sind effektive Methoden, um die entsprechenden Substanzen möglichst zielgerichtet in die jeweiligen Gewebe sowie die darin befindlichen Zielzellen zu transportieren. Komplementär zu bereits beschriebenen bakteriellen und viralen Systemen beschäftigt sich unsere Arbeitsgruppe mit dem Einsatz einzelliger Pilze als neuartige Vehikel zum Einbringen biologisch aktiver Substanzen in bestimmte eukaryotische Zelltypen. Unserer Arbeitsgruppe ist es gelungen, gentechnisch veränderte Hefezellen als innovatives und zellspezifisches Transportsystem für diverse Substanzen in phagozytische Zellen („Fresszellen“ wie Makrophagen und Dendritische Zellen) von Säugern zu etablieren.

Ein Vorteil hefebasierter Expressionssysteme ist ihr GRAS-Status (*generally recognized as safe* von der amerikanischen Food and Drug Administration), was ihren Einsatz auf dem Feld der Biomedizin deutlich erleichtert.



▲ **Abb. 1:** Aufnahme (Phagozytose) grün fluoreszierender Hefezellen durch menschliche Makrophagen. Der Zellkern der Makrophagen ist blau gefärbt. Erstaunlich viele Hefezellen können von einem einzelnen Phagozyten aufgenommen werden und somit ihre „Fracht“ in diese Zelle transportieren [3].

Nachwuchswissenschaftler/innen stellen sich vor

Mit Hefe von der Impfstoffforschung bis zur Tumorthherapie

FRANK BREINIG

MOLEKULAR- UND ZELLBIOLOGIE, UNIVERSITÄT DES SAARLANDES, SAARBRÜCKEN

Neben der Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae* verwenden wir einige weitere „nicht-konventionelle“ Hefegattungen als interessante Alternative, darunter *Pichia pastoris*, die Milchhefe *Kluyveromyces lactis* sowie die Spalthefe *Schizosaccharomyces pombe*. Diese Hefe-Arten unterscheiden sich dabei in einer ganzen Reihe von Eigenschaften (wie der Zusammensetzung ihrer Zellwand), die wir bei spezifischen Applikationen ausnutzen.

Ein wichtiger Einsatzbereich des zellspezifischen Transports biologisch aktiver Substanzen ist die Entwicklung neuartiger Impfstoffe. Obwohl wirkungsvolle, kostengünstige und sichere Impfstoffe die Epidemiologie von Infektionskrankheiten nachhaltig positiv beeinflusst und die Lebensqualität signifikant verbessert haben, existiert eine ganze Reihe von Infektionskrankheiten mit globaler Relevanz, gegen die noch keine oder lediglich unbefriedigende Impfstoffe gefunden wurden, darunter Malaria, HIV oder Tuberkulose. Neben der Etablierung von Hefezellen als Vehikel für immunogene Substanzen (Antigene) ist es uns in diesem Zusammenhang gelungen, individuelle Eigenschaften verschiedener Hefegattungen gezielt zu modifizieren und um bis dahin in der Literatur nicht beschriebene Merkmale zu erweitern, die nun sinnvoll in Bezug auf Spezifität und Transporteffizienz kombiniert werden können. Auf diese Weise können beispielsweise oberflächenmodifizierte Hefezellen *in vivo* zu spezialisierten Zellen im Dünndarm dirigiert werden, was ihren möglichen Einsatz als Schluckimpfung unterstreicht [1].

Weiterhin empfiehlt sich die Hefe auch für das aktuell im Fokus der Forschung stehende spannende Feld der Verabreichung bzw. des Einbringens von Nukleinsäuren (Nukleinsäure-delivery): Hefezellen können verschiedene Typen von Nukleinsäuren effizient in bestimmte menschliche Immunzellen einschleusen und im Anschluss spezifische T-Lymphocyten aktivieren [2]. Aktuell arbeiten wir an einem modifizierten System, um spezifische Gene menschlicher Immunzellen gezielt abzuschalten und beispielsweise über-

schießende oder unerwünschte Immunreaktionen zu unterdrücken. Darüber hinaus charakterisierten wir in grundlegenden Untersuchungen die Interaktionen zwischen Hefen und humanen Makrophagen, was die potenziellen Einsatzmöglichkeiten gentechnisch veränderter Hefezellen für klassische wie auch neue Therapieansätze signifikant erweitert (**Abb. 1**). Durch Einbringen spezifischer Nukleinsäuren können die Eigenschaften bestimmter Makrophagen-Subtypen gezielt verändert werden [3]. Prinzipiell ist nun beispielsweise der Einsatz des Hefesystems bei der Therapie von Krebserkrankungen denkbar.

Die angeführten Beispiele belegen das große Potenzial der vermeintlich „in die Jahre gekommenen“ Hefe für eine Vielzahl neuer medizinisch oder biotechnologisch relevanter Anwendungen, das es in den kommenden Jahren zu erschließen und zu nutzen gilt – Hefe also nicht nur für Bier, Brot und Wein.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Manfred J. Schmitt für seine fortwährende Unterstützung meiner wissenschaftlichen Karriere über viele Jahre. Ebenso danke ich meinen zahlreichen Kooperationspartnern, ohne deren Hilfe die praktische Umsetzung vieler Ideen nicht möglich gewesen wäre. ■

Literatur

- [1] Kennngott EE, Kiefer R, Schneider-Daum N et al. (2016) Surface-modified yeast cells: a novel eukaryotic carrier for oral application. *J Control Release* 224:1–7
- [2] Walch B, Breinig T, Schmitt MJ et al. (2012) Delivery of functional DNA and messenger RNA to mammalian phagocytic cells by recombinant yeast. *Gene Ther* 19:237–245
- [3] Seif M, Hoppstädter J, Breinig F et al. (2017) Yeast-mediated mRNA delivery polarizes immuno-suppressive macrophages towards an immuno-stimulatory phenotype. *Eur J Pharm Biopharm* 117:1–13

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Frank Breinig
Molekular- und Zellbiologie
Universität des Saarlandes
Campus A1.5
D-66123 Saarbrücken
Tel.: 0681/3022211, Fax: 0681/3024710
fb@microbiol.uni-sb.de
<http://zellbiologie.uni-saarland.de/>