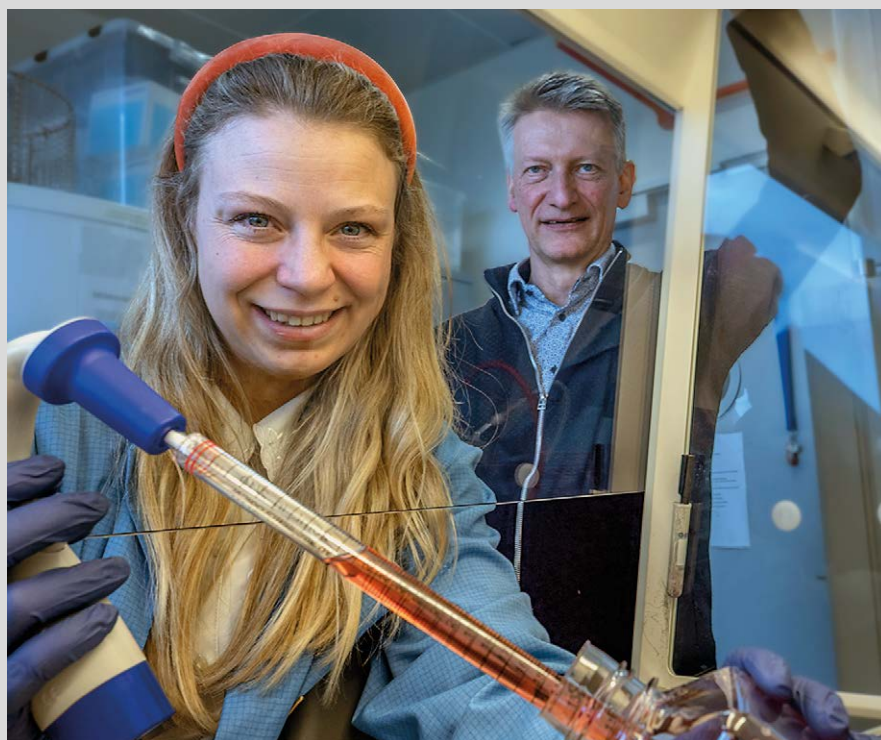


Nål af DNA kan bane vej for bedre medicin

Forskere fra Aarhus Universitet har udviklet en mikroskopisk DNA-nål, der kan levere molekyler direkte ind i celler – og ikke mindst sikre, at de stadig virker, når de kommer frem. Det kan bane vejen for bedre medicin i fremtiden.

■ Af Peter F. Gammelby, journalist, Aarhus Universitet



Studiets redningskvinde, Mette Galsgaard Malle og Kurt Vesterager Gothelf i laboratoriet på Aarhus Universitet. Foto: Peter F. Gammelby.

OM FORSKERNE

Kurt Vesterager Gothelf er professor ved Institut for Kemi, Aarhus Universitet. Han forsker i DNA og proteiner til brug for biokemi, DNA-origami (nano-strukturer bygget af DNA-strenger) og multi-funktionelle lægemidler.

kvg@chem.au.dk

Mette Galsgaard Malle er adjunkt ved Institut for Molekylærbiologi og Genetik – RNA-biologi og -innovation, Aarhus Universitet. Hun forsker i biofysik, membraner og nanoteknologi med fokus på at observere biologiske processer i realtid.

malle@inano.au.dk

Virus er mestre i at bryde ind i celler. De lander på celleoverfladen, indsætter en nåleformet struktur i cellemembranen og afleverer en kopi af deres arvemateriale i cellens indre.

Det trick har forskere fra Aarhus Universitet nu forsøgt at kopiere. De har skabt en kunstig version af bakteriofager, som er en type virus, der kun angriber bakterier. Den kunstige adskiller sig fra ægte bakteriofager på flere interessante punkter – for eksempel:

- Den har intet arvemateriale, den kan injicere i en celle. I stedet kan den medbringe en last af skræddersyede molekyler, som den sender direkte ind i cellen.
- I stedet for kun at angribe bakterier, kan den programmeres til at gå efter specifikke celletype og aflevere sin last i dem.

Et muligt gennembrud

Men på et afgørende punkt opfører den sig som en ægte virus:

De molekyler, som nålen afleverer i cellen, kan bevæge sig rundt i cellens indre og løse deres opgave. De bliver ikke neutraliseret af cellens forsvarssystem, som fungerer ved at indkapsle indtrængende molekyler i endosomer, som er en form for bobler i den geleagtige væske mellem cellemembranen og cellekernen.

Netop det, at molekylerne ikke bliver fanget i endosomer, kan blive det virkelige gennembrud med den nye DNA-nål.

Det er nemlig et velkendt problem, at langt de fleste lægemidler, der optages af celler, aldrig når frem til deres mål inde i cellerne, fordi de bliver fanget og nedbrudt.

Med de moderne behandlinger af sjældne genetiske sygdomme, hvor man får celler til at optage små kunstigt fremstillede stykker af DNA eller RNA kaldet oligonukleotider, undslipper kun cirka 1 procent af nukleotiderne.

Foreløbig er det lykkedes forskerne at få de kunstige bakteriofager til at aflevere en last af farvestof inde i brystkræft-celler i et såkaldt proof-of concept-studie. Der er altså tale om et laboratoriestudium, som beviser, at metoden fungerer.

»Det næste store skridt vil være at få store molekyler ind i cellen med denne metode. For det vil være en milepæl for, om metoden kan bruges medicinsk,« fortæller kemiprofessor Kurt Vesterager Gothelf fra Aarhus Universitet. Han er hovedforfatter på studiet, som er offentliggjort i det videnskabelige tidsskrift *Advanced Science*.

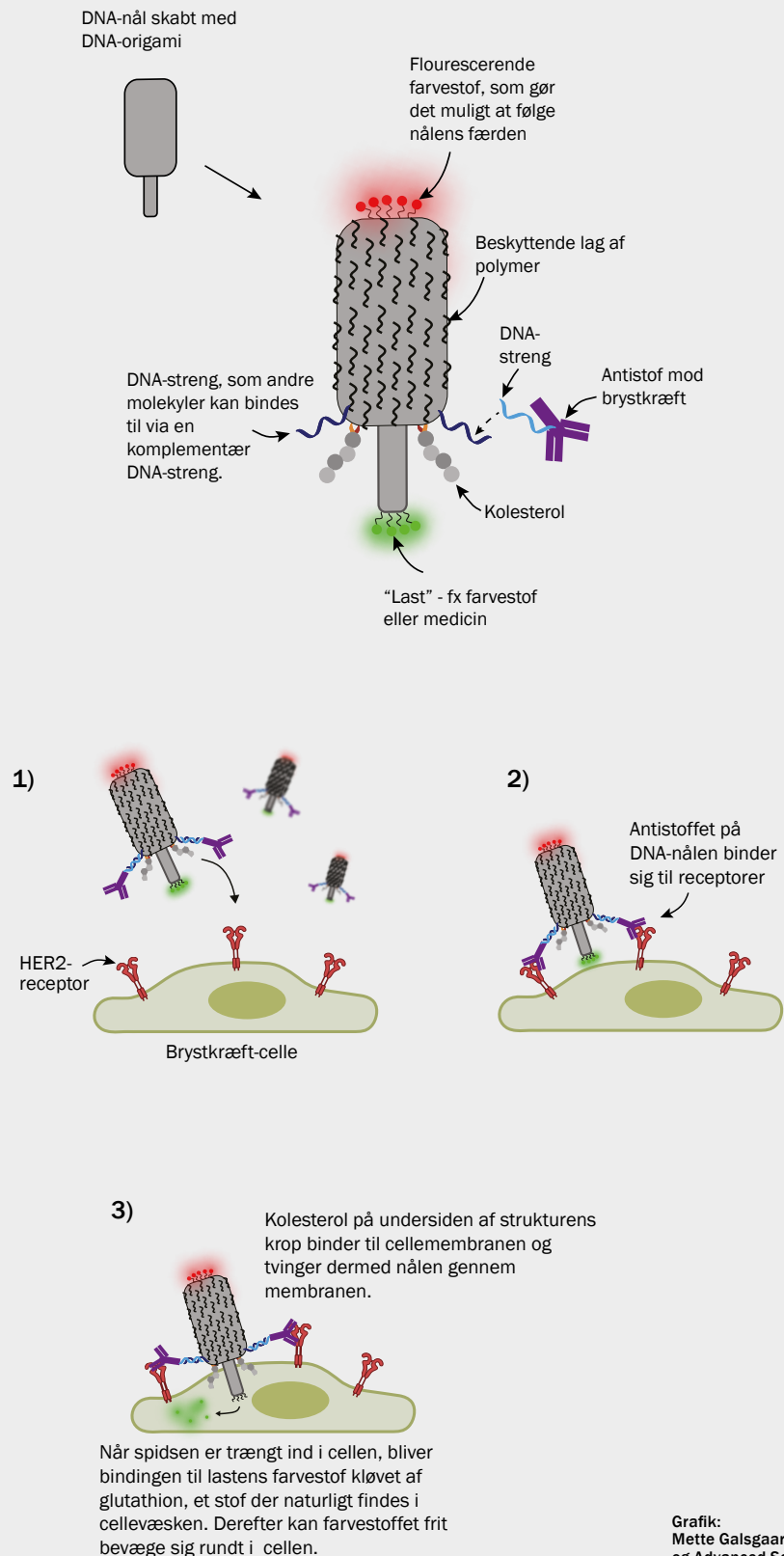
Ikke kun til kræftceller

Når forskerne har brugt brystkræftceller i studiet, er det af praktiske grunde. De har forsynet nålen med antistoffer, som er målrettet til at genkende receptorer på overfladen af såkaldte HER2-brystkræftceller (som udgør cirka 15 procent af alle brystkræfttyper). Navnet kommer af, at disse celler producerer særligt store mængder af proteinet HER2, der fungerer som receptorer på overfladen. Så ikke nok med, at nålen kan genkende disse kræftceller – der er også rigtig mange receptorer, den kan binde sig til.

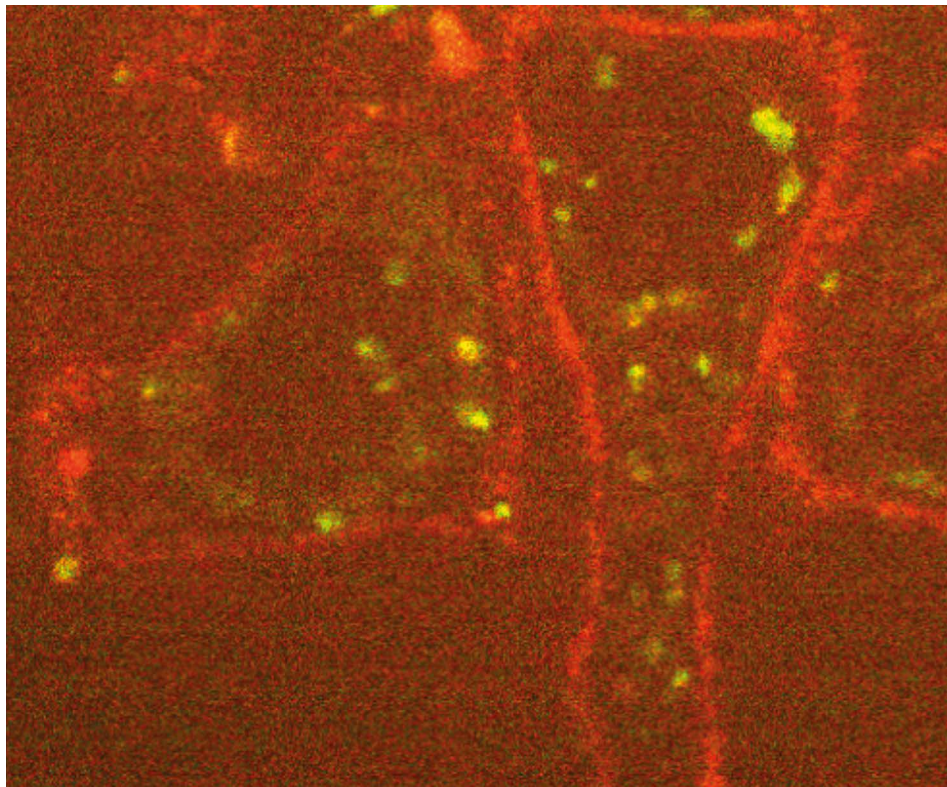
Metoden vil teoretisk kunne anvendes til behandling af mange forskellige sygdomme, hvor man skal have oligonukleotider eller proteiner ind i celler.

Kurt Gothelf forudser, at metoden i første

SÅDAN VIRKER DNA-NÅLEN



Grafik:
Mette Galsgaard Malle
og Advanced Science



DNA-nålen er markeret med en rød farve på toppen af nålen og en grøn kløv-bar farve på spidsen af nålen. Når DNA-nålen sætter sig ind i cellerne, vil nålen samt den røde farve forblive i membranen, mens den grønne kløv-bar farve bliver frigivet inde i cellen. På billedet kan der ses cellemembraner fra to en halv celle samt frigivet grønne farver inde i cellernes cytoplasma. Foto: Mette Galsgaard Malle og Advanced Science.

omgang vil kunne bruges til at behandle patienter med sjældne genetiske sygdomme, som de normalt dør tidligt af.

»Men på længere sigt, hvis man kan finde ud af at producere det billigere, vil det kunne breddes ud til mange andre behandlinger, herunder også kræft,« siger adjunkt Mette Galsgaard Malle, en anden af hovedkræfterne i studiet.

Men der går formentlig lang tid, til den nye DNA-nål bliver klar til menneskeceller. Ud over det med store molekyler mangler forskerne blandt andet at undersøge, hvor effektivt nålen får molekyler ind i cellen, samt risikoen for, at en sådan kunstig bakteriofag kan udløse immunreaktioner i mennesker – eller måske endda være giftig.

Der skal formentlig sættes endnu et beskyttende dæklag på, hvis eller når det skal bruges på mennesker. Det bliver dog næppe et problem. Den kunstige bakteriofag er opbygget af moduler, som skal kunne skiftes ud alt efter hvilken type celle eller nyttelast, den skal bruges til.

Byggeklodser til forskellige behandlinger

Det er lidt lige som med byggeklodser – bortset fra, at den samler sig selv. Forskerne programmerer små stykker DNA-strenger til at folde sig til det ønskede skelet og koble de andre mo

lektyler på, som skal bruges til den aktuelle opgave. Det kaldes DNA-origami.

Skelettet bærer antistoffer, der genkender

proteiner på celleoverfladen og leder nålen til den rigtige celle. Kolesterol ved basen binder strukturen fast til cellemembranen og tvinger nålen igennem. På spidsen sidder lasten – foreløbig et farvestof, men på sigt medicin – som kløves fri, når nålen er inde i cellen, så stoffet kan nå cellekernen. Hele molekylet er beskyttet af et lag polymer. Og så er nålen mærket med fluorescerende farvestoffer, så forskerne kan følge dens færd.

»Alle de funktionsenheder er vigtige for at opnå netop den funktion, vi ønsker. Hvis ikke den for eksempel har de kløvbare ender i nålen, der går ind i cellen for at levere lasten, så leverer den ikke noget. Samtidig har vi nu en platform til at undersøge, hvilke enheder der skal til for at konstruere en specifik leveringsmetode,« siger Mette Galsgaard Malle.

Var nær strandet

Mette Galsgaard Malle var i øvrigt ikke med i projektet fra begyndelsen.

Hun blev hevet ind og reddede det på et tidspunkt, da det var strandet. Kurt Gothelfs gruppe kunne ikke påvise, at de rent faktisk fik noget ind i cellen.

Det kunne Mette. Hun er specialist i bil-leddannelse og *tracking* af enkeltpartikler inde i celler, og kunne ved hjælp af såkaldt HILO-mikroskopi følge, hvordan farvemolekylerne bevægede sig inde i cellerne. ■

VIDERE LÆSNING

A. Samanta, M. G. Malle, E. Tsang, et al. "Bacteriophage-Mimetic DNA Origami Needle for Targeted Membrane Penetration and Cytosolic Cargo Delivery." *Advanced Science* 13, no. 10 (2026): e12844.
doi.org/10.1002/advs.202512844

■ ■ ■ ■ ■