



3. *Minicircle* & DNA Vektor-Konferenz 07. - 09. Mai 2014 in Bielefeld

Konferenz zeigt bemerkenswerten Fortschritt der *Minicircle* und DNA Vektor-Technologie für Gentherapie und Genvakzinierung

Europas führende Wissenschaftler trafen sich in Bielefeld zum Austausch über neue Ansätze in der *Minicircle* und DNA Vektor-Technologie

Seit den ersten beiden *Minicircle*-Konferenzen 2007 und 2008 hat sich die *Minicircle* und DNA Vektor-Technologie erheblich weiterentwickelt. Dies zeigte sich in beeindruckender Weise auf der Tagung, die jetzt in Bielefeld stattfand. Mehr als 60 Teilnehmerinnen und Teilnehmer genossen das fruchtbare und anregende Meeting.

Die 3. *Minicircle* & DNA Vektor-Konferenz diente als Treffpunkt für führende Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus ganz Europa, die in den unterschiedlichen Bereichen der Forschung zu *Minicircle* und DNA Vektoren aktiv sind. Sie berichteten über aktuelle Forschungsprojekte und -ergebnisse. "Wir wollten gezielt junge Forschende ermutigen, ihre Arbeiten zu präsentieren und ihnen die Möglichkeit geben, mehr über die neuesten Entwicklungen in der *Minicircle*-Technologie und deren Anwendung in der DNA-Vakzinierung und Gentherapie zu lernen", sagt Dr. Martin Schleaf - CEO der PlasmidFactory und Organisator der Konferenz.

In der einzigartigen Atmosphäre der Kunsthalle Bielefeld fand die Konferenz einen perfekten Rahmen zwischen herausragenden expressionistischen Kunstwerken, z. B. von Hermann Stenner, einem bemerkenswerten jungen Maler aus Bielefeld, der nach kurzer Schaffensphase bereits im Jahr 1914 im Alter von nur 23 Jahren im ersten Weltkrieg fiel.

Wissenschaftlicher Hintergrund

Minicircle (MC) sind zirkuläre nicht-virale DNA-Elemente, die z.B. durch intramolekulare (cis-) Rekombination aus dem entsprechenden Parental-Plasmid (PP) erzeugt werden. Der Unterschied zwischen MC und Standard-Plasmid-Vektoren für die Gentherapie oder

genetische Impfung ist, dass der MC weder den bakteriellen Replikationsursprung (ori, dieser wird nur in den Bakterien für die Vermehrung der Plasmide bei der Zellteilung benötigt) noch Antibiotika-Resistenz-Marker (AB^R) oder andere Auswahlssysteme enthält, um das Plasmid in hohen Mengen in der Produktionszelle zu stabilisieren.

Da die zuständigen Zulassungsbehörden mittlerweile dringend empfehlen, Antibiotika-Resistenz-Marker und unnötige (oder CpG-haltige) Sequenzelemente in pharmazeutisch verwendeten Plasmiden zu vermeiden, ist die Entfernung dieser Bestandteile ein wichtiges Ziel bei der Entwicklung von nicht-viralen Vektoren und ist ebenso notwendig für auch die Plasmid-basierte Produktion von viralen Vektoren (z. B. AAV, LV).

"*Minicircle* DNA ist ein vielversprechendes Werkzeug, beides zu erreichen: eine verbesserte Wirksamkeit sowie die regulatorischen Anforderungen für zukünftige klinische Anwendungen.", erläutert Martin Schleaf. "PlasmidFactory ist Europas führender Auftragshersteller für *Minicircle* DNA und besitzt alle relevanten Patente und IP in diesem Bereich."

Tag 1 - Technologie und Anwendung

Themen des ersten Tages waren die MC-Technologie und deren Anwendungen.

Dr. D. Scherman (Université René Descartes, Paris, FR) stellte die Historie der Verringerung der Plasmid-Größe vor. Dr. M. Schmeer (PlasmidFactory, Bielefeld, DE) zeigte die bemerkenswerten Fortschritte bei der Produktion von individueller, kundenspezifischer *Minicircle* DNA, die in den letzten Jahren gemacht wurden. "Der nächste Meilenstein für die PlasmidFactory ist ein Scale-up der *Minicircle*-Produktionstechnologie, um auch im größeren Maßstab für industrielle Anwendungen produzieren zu können.", betont Marco Schmeer.

Darüber hinaus wurden spezielle Vektorsysteme wie S/MAR DNA Vektoren (Dr. R. Harbottle, DKFZ, Heidelberg, DE), pFAR-Miniplasmide (Dr. C. Marie, Université René Descartes, Paris, FR), MIDGE-Vektoren (Dr. A. Endmann, MOLOGEN AG, Berlin, DE) und Mikro-*Minicircle*-Vektoren (C.I.E. Smith, Karolinska Institutet, Huddinge, SE) präsentiert.

Das hohe Potential solcher neuer Vektorsysteme für die klinische Anwendung wurde von Dr. L. Alvarez-Erviti (University College London, UK) beschrieben. Sie zeigte die Verwendung von shRNA-*Minicircle*-DNA für die Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen. Die Daten von Dr. H. M. Vieceili (Universitätsspital Zürich, CH), die von R. Harbottle präsentiert wurden, bestätigen die erhöhte Sicherheit der MC-Technologie zur Behandlung von Phenylketonurie sowie das hohe Potenzial für die genetische Behandlung von Leber Erkrankungen. The Präsentation von Dr. C. Madeira (IBB, Lisboa, PT) gab einen Überblick über den nicht-viralen Gentransfer von *Minicircle*-DNA in neuronale Stammzellen durch Microporation.

Dass *Minicircle*-DNA eine brauchbare und effiziente Alternative zu herkömmlichen Plasmid-Vektoren für die Gentherapie ist, wurde von Dr. W. Walter (Charité, Berlin) vorgestellt. R.S.V. Selvamani (Universität Bielefeld) präsentierte seinen Ansatz zur Auxotrophie-basierte Stabilisierung antibiotikaresistenzfreier Plasmid DNA.

Einblicke und Erkenntnisse über die Konvergenz von viralen und synthetische Vektoren im Hinblick auf die Transfektions-Effizienz gab Dr. S. Panzner (Lipocalyx GmbH, Halle / S., DE). Dr. E. Piskin (Hacettepe Universität, Ankara, TR) berichtete über das Design und die Verwendung von nicht-viralen Vektoren für Gen- und Antisense-Delivery. Dr. W. Kues

(Friedrich-Löffler-Institut, Neustadt, DE) gab einen Überblick über die Auswirkungen der DNA-Modifikationen und Implikationen für Transgenese in veterinärmedizinischen Anwendungen. Auf die wichtige Rolle von optimierten Plasmid-Vektoren in der Chemotherapeutik solider Tumore wurde von Dr. M. Ogris (Universität Wien, AT) hingewiesen.

Tag 2 - Qualitätsaspekte, Patentsituation und „Young Investigator“ Session

Der zweite Tag der Konferenz war dem Thema der Qualitätssicherung und der aktuellen Patentlage gewidmet. Zum ersten Mal war die „Young Investigator“ Session - durch PlasmidFactory unterstützt - ein wichtiger Teil des Programms.

Die Wichtigkeit von Qualitätsstandards in der Gentherapie (Dr. H.G. Eckert, gempex GmbH, Mannheim) wurden im Detail vorgestellt. Dr. A. Constanzo (EDQM, Strasbourg, FR) erklärte die Bedeutung der Gentherapie-Arbeitsgruppe des Allgemeinen Europäischen OMCL Netzwerks in Bezug auf die Qualitätskontrolle von Gentherapieprodukten.

Patentanwalt Dr. Martin Grund (IPG GRUND, München, DE) beschrieb den Hintergrund der "Freedom to operate (FTO) Opinions" als ein wichtiges strategisches Instrument für Unternehmen. Er machte deutlich, dass das geistige Eigentum (IP) von einem Dritten durch den Nutzer immer erworben oder lizenziert werden muss, selbst dann wenn dies ein Forscher von einer *Non-Profit* Institution ist.

Young Investigator Session

Eine mögliche therapeutische Anwendung von MC wurde von Lara Cutlar (University College Dublin, IR) beschrieben. Sie gab einen Einblick in das Design und die Herstellung eines COL7A1 MC zur nicht-viralen Gentherapie zur Behandlung von rezessiv dystropher Epidermolysis bullosa (RDEB).

Cathy Oliveira (University of Oxford, UK und Kooperationspartnerin der PlasmidFactory) zeigte in ihrem Vergleich zwischen MC und konventionellem Plasmid, dass die Dauer der Genexpression in der Mauslunge abhängig ist von dem CpG-Gehalt des Transgens.

Jonathan de la Vega (IBB, Inst. Superior Técnico Lisboa, PT) erläuterte, dass DNA Stabilisatoren die biologische Aktivität und die Expression der Plasmide über einen langen Zeitraum steigern können.

Koen Rombouts (Gent University, BE) referierte über den Effekt von Fluoreszenzmarkierungen von Plasmid-DNA auf interzelluläre Prozesse von Nanopartikeln für die Gentherapie.

Zusammenfassung:

Die 3. *Minicircle* & DNA-Vektor Konferenz zeigte den Fortschritt der letzten Jahre auf dem Gebiet der MC, Miniplasmid und DNA-Vektoren. Dies wurde durch die vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten, die von den Referenten vorgestellt wurden, klar. Wie gezeigt wurde, funktioniert MC-DNA mindestens so gut wie vergleichbare Plasmid-DNA. Oft liefert ein *Minicircle* jedoch ein noch besseres Ergebnis, insbesondere in therapeutischen Anwendungen.

Insgesamt zeigte die Konferenz, dass die Reduktion der Vektoren Größe ein entscheidender Schritt auf dem Weg zu mehr Sicherheit und Effizienz in der Gentherapie ist.

Dr. Martin Schleef als wissenschaftlicher Organisator der Minicircle & DNA-Vektor-Konferenz möchte auch weiterhin Treffen zu diesem Thema durchführen, um den Wissensaustausch in diesem sich schnell weiter entwickelndem Bereich zu fördern.

Danksagung:

Der Organisator möchte allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern - insbesondere den Referentinnen und Referenten - der Konferenz für ihr Interesse und ihren Beitrag danken. Ein besonderer Dank gilt den Sponsoren für ihre Unterstützung des Workshops.

Anhänge:

Foto

Das Foto zeigt die Teilnehmerinnen und Teilnehmer der 3. Minicircle & DNA Vektoren Konferenz vor dem Tagungsort, der Kunsthalle Bielefeld.

Logo

Kontakt:

Dr. Martin Schleef
PlasmidFactory GmbH & Co. KG
Meisenstr. 96
D-33607 Bielefeld

Fon: (+49) 521 299 735-0
Fax: (+49) 521 299 735-5
E-Mail: Martin.Schleef@PlasmidFactory.com
Internet: www.PlasmidFactory.com