



Foto © Petra Homeier



Foto © UR/Editorial Office

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

es ist uns eine große Freude, dass Sie trotz der anhaltenden Herausforderungen der Corona-Pandemie die Ausgabe 42/43 von »Blick in die Wissenschaft« in Ihren Händen halten können.

Unser Campus-Leben war in den letzten eineinhalb Jahren stark eingeschränkt und weite Teile der universitären Zusammenarbeit sind für drei Semester in den digitalen Raum umgezogen. So mussten Online-Formate und Homeoffice an die Stelle von Präsenzlehre und unmittelbaren Gesprächen treten. Forschungsprojekte, Tagungen und internationale Kooperationen konnten häufig nicht wie geplant umgesetzt werden und viele Studierende konnten den Campus der Universität Regensburg und das universitäre Leben vor Ort noch nicht persönlich kennenlernen.

Umso größer ist unsere Freude, im Wintersemester 2021/22 – trotz der nach wie vor gebotenen Vorsicht und den notwendigen Infektionsschutzmaßnahmen – nun wieder in einen weitreichenden Präsenzbetrieb und insbesondere zur Präsenzlehre auf unserem Campus zurückkehren zu können. Ich bin zuversichtlich, dass wir auch das Wintersemester 2021/22 und die vor uns liegende Über-

gangsphase erfolgreich gestalten werden und die positiven Errungenschaften der digitalen Möglichkeiten mit in die Zukunft nehmen.

Die Universität Regensburg hat in den vergangenen eineinhalb Jahren die Herausforderungen der Pandemie erfolgreich bewältigt und viel zur Eindämmung der Pandemie in der Stadt und in der Region beigetragen. Dies ist uns dank des enormen und großartigen Einsatzes vieler Menschen in den unterschiedlichsten Feldern und Tätigkeiten und dank des großen gegenseitigen Vertrauens und Respekts in unserer universitären Gemeinschaft gelungen. Wir haben in den Corona-Semestern unsere digitalen Kompetenzen erweitert, wir haben digital flexibel und bestmöglich auf die Planungsunsicherheiten der Pandemie reagiert und trotz eingeschränkter Mobilität den wissenschaftlichen und persönlichen Austausch in virtuellen Formaten weitergeführt. Um die Chancen der Digitalisierung weiter zu nutzen, hat die Universität Regensburg erheblich in die Infrastruktur für digitale Lehre und deren Unterstützung investiert. So sind nun zum Beispiel alle Hörsäle und Seminarräume mit Videokonferenztechnik ausgestattet.

Auch wenn Präsenzunterricht an der Universität Regensburg der Regelfall ist und bleibt, nehmen wir die digitalen Innovationen mit in die kontinuierliche Verbesserung der universitären Lehre und in den Ausbau des wissenschaftlichen Austausches.

Den Studierenden und Lehrenden sowie allen Mitarbeiter*innen der Universität Regensburg in den unterschiedlichsten Tätigkeitsbereichen gebührt großer Dank für ihr außerordentliches Engagement, ihre hohe Motivation und vor allem auch für ihre Innovationsbereitschaft und ihre Planungsoffenheit in diesen Zeiten. Unser Dank richtet sich im gleichen Maße an den Redaktionsbeirat, das Redaktionsbüro und alle Autor*innen der Ihnen nun vorliegenden Ausgabe von »Blick in die Wissenschaft«: Ungeachtet der anhaltenden Herausforderungen der Corona-Pandemie ist es dank ihres Einsatzes gelungen, in bewährter Weise einen Einblick in das breite Spektrum der Forschung unserer Universität zu ermöglichen.

So berichtet diese Ausgabe über moderne Wissenschaft an der Schnittstelle zwischen Chemie, Pharmazie, Medizin und Umwelt. Sie liefert griffige Beispiele dafür, wie Grundlagenforschung zu The-

men wie »Grenzflächen und Nanomaterialien« wichtige Impulse für neue Entwicklungen und konkrete Anwendungen geben kann, beispielsweise für den Schutz unserer Umwelt, für eine zielgenaue und nebenwirkungsarme Darreichung von Medikamenten oder für innovative und schnelle diagnostische Testverfahren. Unweigerlich schlägt man beim Lesen der beiden letztgenannten Beiträge die Brücke zu innovativen Behandlungsmöglichkeiten und Nachweisverfahren von SARS-CoV-2. Dazu passend: »Test positiv – Trotzdem gesund?« – ein Beitrag aus der Mathematik, der aufzeigt, wie wichtig es für Ärzt*innen und Patient*innen ist, statistische Informationen verständlich abzubilden. Eine verständliche Darstellung sowie mathematische Modelle, die helfen, beispielsweise das Wachstum von Tumoren zu verstehen und darauf aufbauend Behandlungsoptionen zu verbessern, rücken die oft als abstrakt und theoretisch wahrgenommene Mathematik in einen sehr konkreten Anwendungsbezug.

Ein Highlight dieser Ausgabe ist das Interview von Prof. Klaus Richter mit Prof.

Hans Joachim Schellnhuber bei dessen Besuch zum Dies Academicus 2019 anlässlich des 50jährigen Jubiläums des Lehrbetriebs der Fakultät für Physik. Prof. Schellnhuber hat in den 70-er Jahren in Regensburg Physik studiert und gilt als einer der weltweit renommiertesten Klimaexperten. Er gründete 1992 das Potsdam-Institut für Klimafolgenforschung, das er als Direktor bis 2018 leitete. Als Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesregierung Globale Umweltveränderungen (WBGU) und langjähriges Mitglied des Weltklimarats (IPCC) prägte er die internationale politische Diskussion mit Blick auf eine nachhaltige Lösung des Klimaproblems und forderte zeitnahe politische, wirtschaftliche und gesellschaftliche Maßnahmen zur Erreichung des Zwei-Grad-Ziels, unter anderem durch die verstärkte Nutzung erneuerbarer Energiequellen. In seinem Interview kritisiert er die Rolle der Wissenschaft, die besonders in Deutschland ihrer gesellschaftlichen Aufgabe nicht gerecht geworden sei: »Wer mehr weiß, der trägt auch mehr Verantwortung«. Das gilt, wie er sagt »für einen Piloten, der

ein Flugzeug steuert, während die Passagiere sich bequem zurücklehnen können ebenso, wie für einen Virologen, der weiß, dass ein gefährlicher Organismus um die Welt reisen und eine Pandemie auslösen kann.« Das Interview führte Prof. Richter zwei Monate vor dem Bekanntwerden der ersten Corona-Fälle.

Abgerundet wird diese Ausgabe durch eine Darstellung der »Abstammung als rechtliches Zuordnungskonzept« sowie Beiträge aus den Medienwissenschaften, die das Internet als »Akustischen Raum« beschreiben und auf dem Hintergrund der Corona-bedingten Internet-Transformation »Aufklärung im Zeitalter der Digitalisierung« anmahnen.

Genießen Sie die Lektüre dieser Ausgabe und bleiben Sie gesund.

Prof. Dr. Udo Hebel
Präsident der Universität Regensburg

Prof. Dr. Ralf Wagner
Vorsitzender Redaktionsbeirat

**Blick in die Wissenschaft
Forschungsmagazin
der Universität Regensburg**

ISSN 0942-928-X

Heft 42/43

30. Jahrgang

Herausgeber

Prof. Dr. Udo Hebel

Präsident der Universität Regensburg

Redaktionsleitung

Prof. Dr. rer. nat. Ralf Wagner

Redaktionsbeirat

Prof. Dr. jur. Christoph Althammer

Prof. Dr. rer. nat. Ferdinand Evers

Prof. Dr. rer. nat. Stefan Friedl

Prof. Dr. rer. nat. Mark W. Greenlee

Prof. Dr. theol. Andreas Merkt

Prof. Dr. phil. Omar W. Nasim

Prof. Dr. rer. nat. Klaus Richter

Prof. Dr. rer. pol. Daniel Rösch

Prof. Dr. med. Ernst Tamm

Prof. Dr. paed. Oliver Tepner

Prof. Dr. phil. Christiane Heibach

Universität Regensburg
93040 Regensburg
Telefon (09 41) 9 43-23 00
Telefax (09 41) 9 43-33 10

Verlag

Universitätsverlag Regensburg GmbH

Leibnizstraße 13, 93055 Regensburg

Telefon (09 41) 7 87 85-0

Telefax (09 41) 7 87 85-16

info@univerlag-regensburg.de

www.univerlag-regensburg.de

Geschäftsführer: Dr. Albrecht Weiland

Abonnementservice

Andrea Winkelmayr

bestellung@schnell-und-steiner.de

Anzeigenleitung

Larissa Nevecny

MME-Marquardt

info@mme-marquardt.de

Herstellung

Universitätsverlag Regensburg GmbH

info@univerlag-regensburg.de

Einzelpreis € 7,00

Jahresabonnement

bei zwei Ausgaben pro Jahr

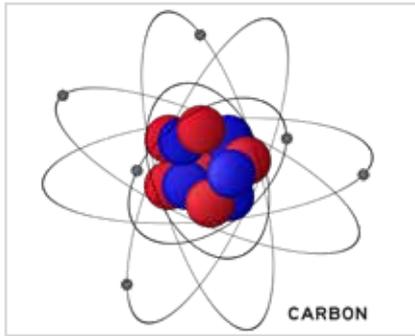
€ 10,00 / ermäßigt € 9,00

Für Schüler, Studierende und Akademiker/innen im Vorbereitungsdienst (inkl. 7 % MwSt.) zzgl. Versandkostenpauschale € 1,64 je Ausgabe. Bestellung beim Verlag.

Für **Mitglieder des Vereins der Ehemaligen Studierenden der Universität Regensburg e.V.**, des **Vereins der Freunde der Universität Regensburg e.V.** und des **Vereins ehemaliger Zahnmedizinstudenten Regensburg e.V.** ist der Bezug des Forschungsmagazins im Mitgliedsbeitrag enthalten.



Inhalt



Nano – von Zwergen und Grenzflächen

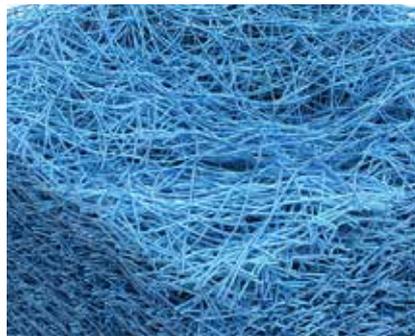
4

Oliver Tepner

Die flüssige Messie-Welt

7

Werner Kunz



»Chemisches Zielen« in der Nanotherapie

14

Achim Göpferich

Nanomaterialien und Biosensoren

22

Antje Bäumner



Im Dialog mit Prof. Dr. Joachim Schellnhuber

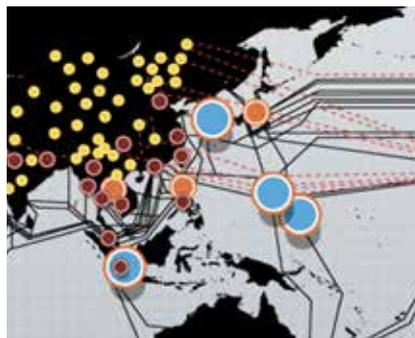
29

Klaus Richter

Die Abstammung als rechtliches Zuordnungskonzept

33

Claudia Mayer



E-Normalität

39

Bernhard Dotzler

Im Rausch(en) der Informationen

45

Solveig Ottmann



Test positiv – Trotzdem gesund?

52

Karin Binder

Die Schöne und das Biest

56

Harald Garcke

Die Programmierung von Grenzflächen für »Chemisches Zielen« in der Nanotherapie

Dr. Daniel Fleischmann
Prof. Dr. Achim Göpferich

Zahlreiche Arzneistoffkandidaten scheitern, weil sie ihren Wirkungsort im Organismus nicht erreichen. Darunter befinden sich hochpotente Substanzen, die zwar in geringsten Konzentrationen therapeutische Effekte an ihrer Zielzelle auslösen könnten, die sie aber aufgrund ungünstiger chemisch-struktureller Eigenschaften nicht erreichen. Nanoteilchen können als »Fähren« für Arzneistoffe helfen, dieses Problem zu lösen. In der Praxis scheitern synthetische Nanoteilchen aber häufig daran, ihre Zielzellen selektiv zu erkennen. Viren dagegen sind als »natürliche Nanopartikel« dazu in bemerkenswerter Weise in der Lage. Der Schlüssel für ihren Infektionserfolg liegt in der ausgeklügelten Wechselwirkung der Virusoberfläche mit der Zellmembran. Diese sorgt als hochkomplexe biologische Grenzfläche für eine Abgrenzung der Zelle nach außen und besitzt eine sehr individuelle Oberflächenstruktur, die für jeden Zelltyp charakteristisch ist. Viren können den »Fingerabdruck« dieser Grenzflächen »ertasten«, um dadurch Zellen zu unterscheiden. Im Erfolgsfall nutzen sie elementare Transportprozesse der Membran für ihre Zellaufnahme. Unsere Arbeitsgruppe nutzt diese Strategie von Viren zur Herstellung intelligenter Nanopartikel, um dadurch Zellen für therapeutische Zwecke selektiv zu erreichen.

Numerous drug candidates fail since they do not reach their site of action in the organism. Among them are substances that elicit therapeutic effects in their target cells in minute concentrations which they, however, cannot reach due to unfavorable chemical

properties. Nanoparticles serving as »drug-ferris« could help to overcome this limitation. However, synthetic nanoparticles frequently fail to recognize their target cells in practice. Viruses as »natural nanoparticles«, in contrast, possess this ability in a remarkable way. Key for their infection success is the intricate interaction of the virus particle surface with cell membranes. The latter are highly complex biological interfaces, that serve as barriers to the extracellular space and have a highly individual surface structure that is typical for a specific cell type. Viruses can »sense« the »fingerprint« of these boundaries to distinguish between cell types. In case of success they use the membrane's fundamental transport processes for cell uptake. Our research team exploits this strategy for the development of smart nanoparticles, to selectively reach cells for therapeutic purposes.

1. Von Viren lernen – Moderne Nanotherapie

Zahlreiche Erkrankungen lassen sich heute mit Hilfe einer immer präziseren Diagnostik schnell und effizient erkennen. Auch für eine sich anschließende Therapie können hochpotente Wirkstoffe mittels moderner Techniken heute rascher entwickelt werden als noch vor wenigen Jahren. Dennoch scheitern viele Behandlungsansätze mit neuen Arzneistoffen an einem alten Problem: der ungenügenden Verteilung an den Wirkungsort im Organismus. So stehen zwar häufig hochwirksame Arzneistoffe zur Verfügung, die sich aber nach Applikation nicht in ausreichender Menge in den

therapielevanten Geweben einfinden. Eine Behandlung mit solchen Substanzen macht deswegen die Verabreichung höherer Dosen erforderlich, was häufig Nebenwirkungen nach sich zieht oder sogar aufgrund von toxischen Effekten zum Therapieabbruch führt. Für dieses bereits Paul Ehrlich bekannte Handicap der modernen Arzneistofftherapie hatte dieser einen »einfachen« Lösungsvorschlag: »... wir müssen zielen lernen, chemisch zielen lernen!«.

Für Ehrlich bestand »chemisches Zielen« darin, Wirkstoffen eine modifizierte Struktur zu geben, die ihre Wirksamkeit nicht beeinträchtigt, aber gleichzeitig zu einer höheren Anreicherung im Zielgewebe führt. In der Realität scheitern solche Ansätze leider häufig daran, dass es nicht gelingt, beide Arzneistoffeigenschaften unabhängig voneinander durch Änderung der chemischen Struktur eines Moleküls zu optimieren. Einen Schlüssel zur Lösung des Problems bietet die Nanotherapie. Sie zielt darauf ab, ungünstige physikalisch-chemische Eigenschaften eines Arzneistoffs gegen günstigere Eigenschaften eines Transportvehikels »einzutauschen«. Dazu werden Nanoteilchen mit einer typischen Größe zwischen 10 bis 100 Nanometern (1 nm = 1 Milliardstel Meter) mit potenten Wirkstoffen beladen. Diese Arzneistoff-Fähren sollen die Substanz zielgerichtet an den vorgesehenen Wirkungsort befördern, den der Wirkstoff aus eigener Kraft nicht erreicht. Ihr zielgerichteter Transport führt im Idealfall zu einer gesteigerten Konzentration am Zielgewebe, verbunden mit einer erhöhten Wirksamkeit und weniger Nebenwirkungen, was in der Literatur häufig als »Targeting-Effekt« bezeichnet wird.

Trotz der Entwicklung unterschiedlichster Varianten solcher Targeting-Konzepte

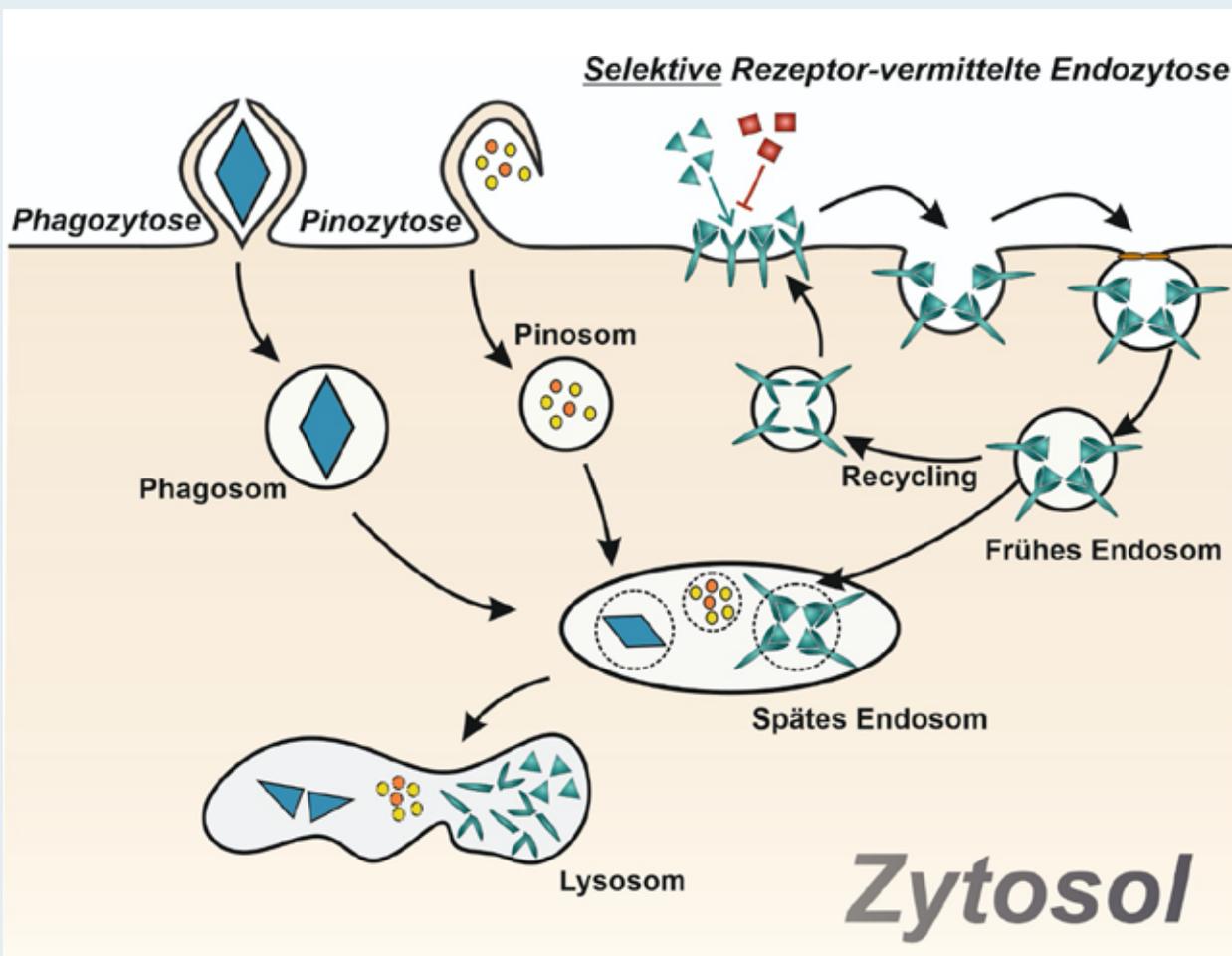
Transportmechanismen der Zellmembran

Während ausreichend kleine bzw. lipophile Moleküle sowie essenzielle Stoffwechselbestandteile die Zellmembran meist durch ungehinderte Diffusion oder über spezielle membranständige Kanäle passieren können, ist die Aufnahme größerer Moleküle nur über eine Aus- bzw. Einstülpung der Zellmembran und anschließende Abschnürung in sog. Vesikel möglich (*Endozytose*). Um diese energetisch ungünstige Verformung ihrer Grenzfläche zu ermöglichen, besitzen Zellen verschiedene Aufnahmemecha-

nismen. So erfolgt z. B. das Einschleusen von Flüssigkeiten und darin gelöster Stoffe über *Pinozytose*, während sehr große Partikel (> 500 nm) wie Bakterien oder andere Fremdstoffe durch *Phagozytose* aufgenommen werden können. Diese Transportprozesse erfolgen relativ unspezifisch und sind für viele Zellarten ähnlich.

Daneben existiert jedoch noch eine große Zahl spezifischer Aufnahmemechanismen, die durch eine selektive Bindung membranständiger Rezeptoren ausgelöst werden (*selektive Rezeptor-vermittelte Endozytose*). Jede Zellart verfügt dabei über eine individuelle Rezeptorausstattung und kann dadurch die Endozy-

tose von Stoffen genau regulieren, da nur Substanzen internalisiert werden, die eine passende Erkennungssequenz für den jeweiligen Rezeptor tragen. Die aktivierten Rezeptoren werden dann zusammen mit dem gebundenen Stoff in ein initiales Vesikel abgeschnürt (*frühes Endosom*). Während die aufgenommenen Rezeptoren teilweise umgehend wieder an die Zelloberfläche zurücktransportiert werden (*Recycling*), wandern die übrigen Vesikel weiter in das Zellinnere und bilden sog. *späte Endosomen* sowie schließlich *Lysosomen*, in denen die aufgenommenen Stoffe abgebaut oder an andere Orte der Zelle transportiert werden.



zeigt sich, dass Nanotherapeutika häufig nur eine unzureichende finale Anreicherung in den Zielzellen aufweisen und damit nicht den erhofften Vorteil gegenüber der konventionellen Therapie mit Arzneistoffen bieten. So können sich Nanoteilchen zwar aufgrund ihrer Größe oftmals passiv in Geweben wie Tumoren anreichern, versagen

aber in der Regel bei der anschließenden selektiven Erkennung ihrer Zielzellen vor Ort. Selbst die Ausstattung mit speziellen Molekülen, sog. Liganden, für die Bindung an Rezeptorproteine in der Zellmembran verbessert die Fähigkeit von Nanotherapeutika zur selektiven Erkennung ihrer Zielzellen oft kaum, da sich diese Rezeptoren

gewöhnlich auch auf einer Vielzahl anderer Zelltypen befinden.

Für Viren als natürliche Nanoteilchen stellen die Identifizierung und Unterscheidung von Zellen dagegen keine Probleme dar. Sie sind für eine erfolgreiche Vermehrung auf die selektive Infiltration ihrer jeweiligen Zielzellen angewiesen und haben

deswegen im Laufe der Evolution vielfältige hocheffiziente Mechanismen für die spezifische Zellerkennung und -aufnahme entwickelt. Grundlage des viralen Zelleintritts ist die Fähigkeit, gleich mehrere charakteristische Strukturen auf der Zelloberfläche in einer exakt »programmierten« Abfolge zu erkennen und diese so für die Überwindung der Zellmembran zu nutzen. Um diese Prozesse zu verstehen und für eine effizientere Nanotherapie zu nutzen, ist ein detailliertes Verständnis dieser biologischen Phasengrenze und daran angepasster viraler Infektionswege nötig.

2. Die Zellmembran als biologische Grenzfläche

Der menschliche Körper besteht aus mehr als 30 Billionen Zellen, unter denen bislang über 200 verschiedene Typen bekannt sind. Jede dieser morphologisch oft grundverschiedenen Zellen grenzt sich von der unmittelbaren Umgebung mithilfe einer doppelagigen Membran aus Phospholipiden und einer Vielzahl eingelagerter Proteine ab, die der Zelle Funktionalität und Stabilität verleihen. Erst die Ausbildung dieser biologischen Grenzfläche erlaubt es, intrazelluläre Prozesse wie Energiestoffwechsel oder Proteinbiosynthese geschützt in einem definierten inneren Milieu ablaufen zu lassen. Neben der Phasenabgrenzung im klassischen Sinn hat die Zellmembran aber eine viel komplexere Funktion als Transport-, Erkennungs- und Kommunikationssystem mit ihrer unmittelbaren Umgebung. Dabei spielen in die Zellmembran integrierte Proteine, wie z.B. Rezeptoren oder Enzyme, eine herausragende Rolle, weil sie sowohl an der Aufnahme essenzieller Substanzen beteiligt sind als auch extrazelluläre Reize über Signalkaskaden ins Zellinnere weitergeben. Die jeweilige Rezeptorausstattung ist dabei für jede Zellart individuell verschieden und kann quasi als Fingerabdruck genutzt werden, um zwischen verschiedenen Zelltypen zu unterscheiden. Um auf sich ändernde äußere Verhältnisse zu reagieren, unterliegt die genaue Zusammensetzung der Membranbestandteile jedoch auch einer kontinuierlichen Umstrukturierung. Wie ein Chamäleon passt die Zelle so ihre jeweilige Membranausstattung den sich verändernden externen Gegebenheiten an.

Um den Transport stoffwechselrelevanter Produkte zuverlässig zu ermöglichen, existiert eine Reihe teils sehr unter-

schiedlicher Mechanismen, mit denen die Zelle externe Substanzen in das Zytosol einschleusen und von dort im Zellinneren verteilen kann (Info-Box 1). Dabei spielt vor allem die *selektive rezeptorvermittelte Endozytose* eine herausragende Rolle, bei der die Aufnahme eines extrazellulären Stoffes durch die Bindung und Aktivierung eines membranständigen Rezeptors ausgelöst wird. Hierdurch kann die Zelle zum einen steuern, welche Substanzen aufgenommen werden, zum anderen aber auch auf Schwankungen in der Konzentration dieser Stoffe mit einer entsprechenden Erhöhung bzw. Erniedrigung der Rezeptordichte reagieren. Die Zellmembran als biologische Grenzfläche zur Umgebung erfüllt also nicht nur schützende und abgrenzende Aufgaben, sondern ist selbst als elementarer Teil zellulären Stoffwechsels anzusehen.

3. Virale Mechanismen der Zellerkennung

Im Gegensatz zu menschlichen Zellen besitzen Viren keinen Stoffwechsel und sind daher für eine Vermehrung auf die Infektion einer Wirtszelle angewiesen. Virale Partikel bestehen aus einer kurzen Abfolge von Nukleinsäuren (DNA oder RNA), die virale Erbinformation tragen und in den meisten Fällen von einer individuell angepassten Proteinhülle umgeben sind. Gemeinsames Ziel aller Viren ist die rasche Vermehrung dieser Erbinformation und die Bildung neuer Virus-Partikel. Die dafür benötigten Werkzeuge der Wirtszelle liegen jedoch im Zellinneren, sodass Viren für eine erfolgreiche Reproduktion auf eine Aufnahme in die zu infizierende Zelle angewiesen sind. Gleichzeitig sind viele Viren u.a. aufgrund ihres Übertragungsweges auf individuelle Zelltypen spezialisiert und daher zusätzlich auf eine vorherige Erkennung der jeweiligen Zielzelle angewiesen. Zahlreiche Viren nutzen daher die oben beschriebenen membranständigen Rezeptorproteine sowohl zur Identifizierung von Zellen als auch zur Internalisierung durch Endozytose. Sie verwenden dabei in der Regel bereits bestehende Transportwege und erreichen so eine hocheffektive Zellaufnahme, ohne mögliche Abwehrreaktionen der Wirtszelle zu provozieren.

So erfolgt beispielsweise die Aufnahme von Cholesterin in das Zellinnere von Leberzellen (Hepatozyten) durch Anlagerung an das sog. Low Density Lipoprotein (LDL), das seinerseits an den LDL-Rezeptor bindet

und von diesem in die Zelle eingeschleust wird. Diesen für die Zelle essenziellen Transportvorgang nutzt das Hepatitis C Virus für das Eindringen in Hepatozyten, indem es mithilfe seiner speziell strukturierten Virushülle ebenfalls an den LDL-Rezeptor bindet. Problematisch an dieser Aufnahmestrategie ist, dass nahezu alle Zellen über diesen Rezeptor verfügen und das Virus damit nicht in der Lage ist, speziell Hepatozyten zu erkennen. Das Dilemma für das Virus besteht nun darin, dass es in der Lage sein muss, zwischen Zellen zu unterscheiden, um von der Zielzelle für seine Reproduktion aufgenommen zu werden. Hepatitis C löst das Problem, wie andere Viren auch, indem es »chemisch zielt«. Dazu setzt es strukturell streng definierte chemische Strukturen ein, mithilfe derer es nacheinander die Zelloberfläche auf das Vorhandensein von Rezeptoren oder Enzymen abtastet. Dabei setzt das Binden an die nächste Struktur jeweils eine erfolgreiche Bindung an eine vorhergehende Struktur voraus. Das Vorgehen erinnert an eine Kaskade von »Wenn-dann«-Entscheidungen, wie sie bei der Programmierung von Algorithmen verwendet werden. Insgesamt bindet das Hepatitis C Virus an mindestens 4 weitere membranständige Rezeptoren, bevor es letztendlich zur Internalisierung kommt. Um diese aufeinanderfolgenden logischen Entscheidungen zu treffen, »programmiert« das Virus seine Grenzfläche. Streng definierte chemische Strukturen werden vom Virus für jede einzelne seiner Entscheidungen genutzt, ob auf der untersuchten Zellmembran das passende »chemische Schloss« für den jeweils präsentierten »chemischen Schlüssel« vorhanden ist. Nur im Erfolgsfall, also einem logischen »ja« wird der nächste Schlüssel gezeigt. »Chemisches Zielen« bedeutet damit nicht »nur« das Nutzen mehrerer definierter molekularer Wechselwirkungen für die Zellerkennung, sondern zugleich die strenge Kontrolle ihrer Abfolge. Es setzt voraus, dass der Viruspartikel aufgrund des chemischen Aufbaus seiner Oberfläche in der Lage ist, mit biologischen Grenzflächen zu interagieren und seine Oberflächenstruktur erfolgsabhängig zu ändern, um damit mehrere Wenn-dann-Entscheidungen zu treffen.

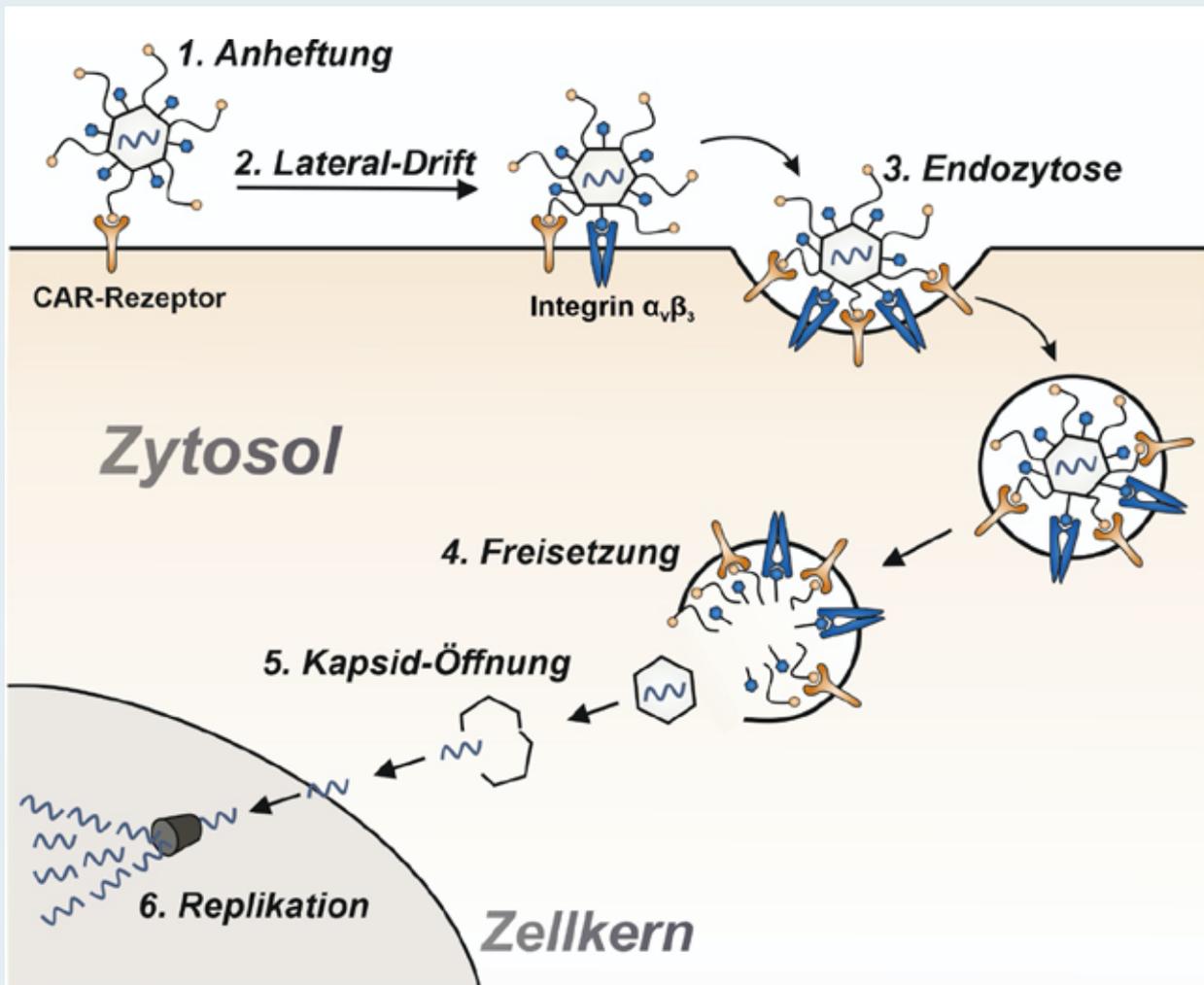
Eine besonders ausgeklügelte Form dieses Erkennungsprinzips haben Humane Adenoviren, die u.a. leichte bis mittelschwere Atemwegserkrankungen auslösen können. Adenoviren binden in einem hochselektiven mehrstufigen Prozess verschie-

Zellerkennung und Zellaufnahme von Humanen Adenoviren (Typ 2)

Initial bindet das Humane Adenovirus den membranständigen *CAR-Rezeptor* (Coxsackie- und Adenovirus-Rezeptor) über knopfartige Endglieder sogenannter Fiberproteine, die aus der Viruskapsel (*Kapsid*) ragen. Das »angedockte« Virus bewegt sich nun zusammen mit dem

CAR seitwärts entlang der Zellmembran (**Lateral-Drift**) und präsentiert dabei nun eine weitere in der Virushülle integrierte Protein-Struktur. Nur wenn diese den $\alpha_v\beta_3$ -*Integrin-Rezeptor* binden kann, erfolgt eine **rezeptorvermittelte Endozytose**. Als Folge wird das Virus zusammen mit den gebundenen Rezeptoren als ein Endosom ins Zellinnere aufgenommen. Weitere virus-induzierte Reaktionen führen schließlich zum **Aufbrechen des**

Endosoms und der **Freisetzung des Virus-Kapsids** in das Zytosol. Schließlich öffnet sich das Virus-Kapsid und gibt die vorher geschützte virale Erbinformation in Form eines linearen DNA-Strangs frei. Die Abbildung zeigt beispielhaft, wie DNA in den Zellkern der befallenen Zelle eingeschleust und dort durch zelleigene Enzyme vervielfältigt wird, was schlussendlich zur **Bildung neuer Virus-Partikel** führt.



© Daniel Fleischmann

dene membranständige Rezeptoren der zu befallenden Zelle und bewegen sich dabei sogar zusammen mit den bereits gebundenen Rezeptoren entlang der Zelloberfläche (Info-Box 2). Daneben existieren zahlreiche weitere, vielfach hochkomplexe virale Infiltrationsstrategien, die zum einen die Zellspezifität aber vor allem auch die Infektiosität vieler Virus-Erkrankungen erklären.

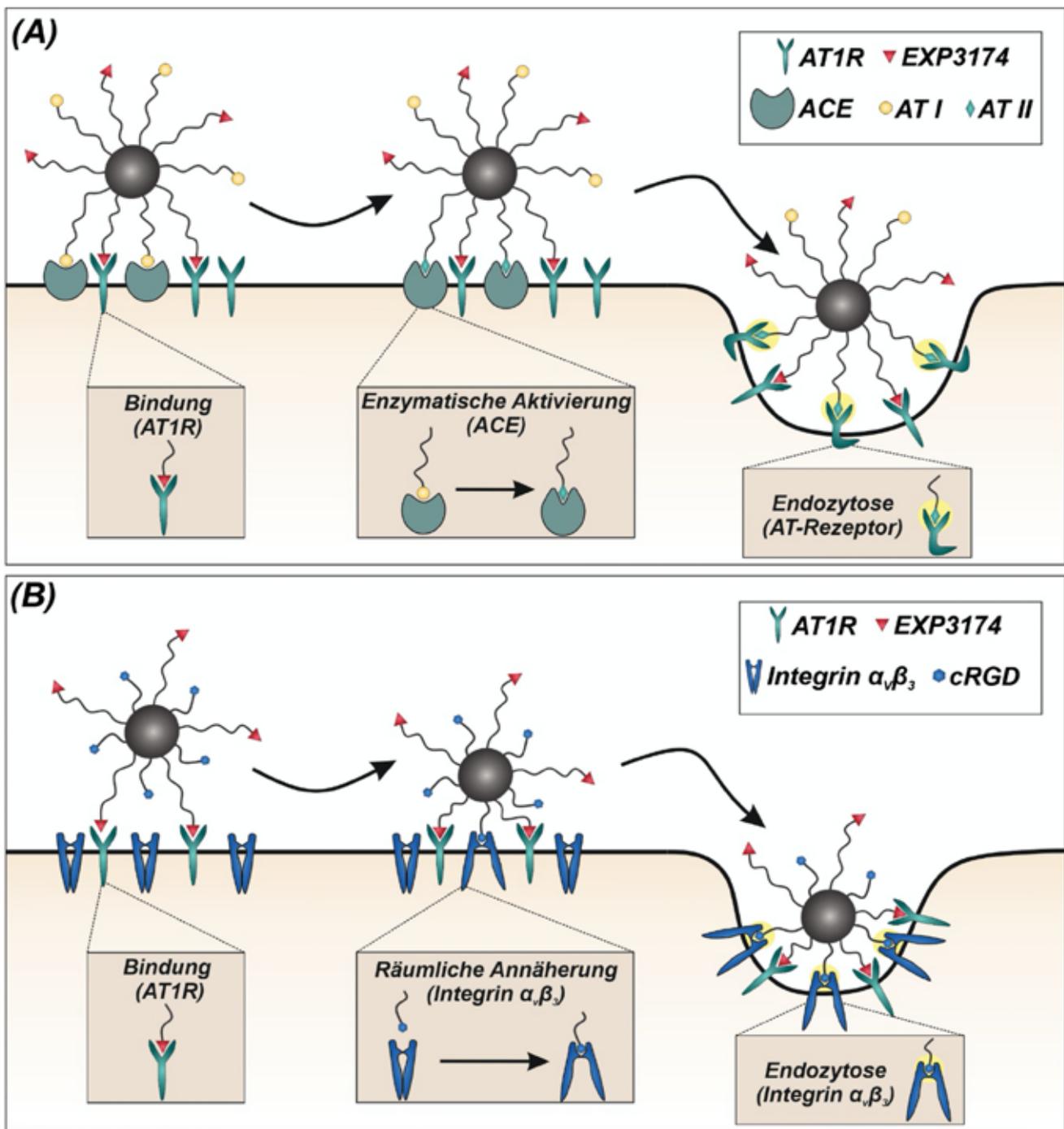
Wir haben u.a. die Strategie von Adenoviren benutzt, um die Oberflächen von Nanoteilchen molekular zu »programmieren«

und ihnen so eine vergleichbare Zielselektivität zu verleihen.

4. Die Programmierung von Grenzflächen für die Nanotherapie

Inspiriert durch die beschriebenen komplexen Infektionsstrategien zahlreicher Viren versucht unsere Arbeitsgruppe virale Erkennungsmechanismen auf Nanomaterialien zu übertragen, die dadurch ebenfalls in

der Lage sein sollen, Zielzellen mittels einer programmierten Abfolge von verschiedenen Erkennungsschritten zu identifizieren. Eines der Hauptforschungsfelder liegt dabei im Bereich der Niere. Im Rahmen einer zielgerichteten Behandlung sollen wirkstoffbeladene Nanopartikel sog. *Mesangialzellen* erreichen. Diese spielen eine entscheidende Rolle für den Filtrationsapparat der Niere, indem sie eingebettet in das Mesangium die Struktur der Gefäßknäuel (*Glomeruli*), in denen die Filtration von Blut



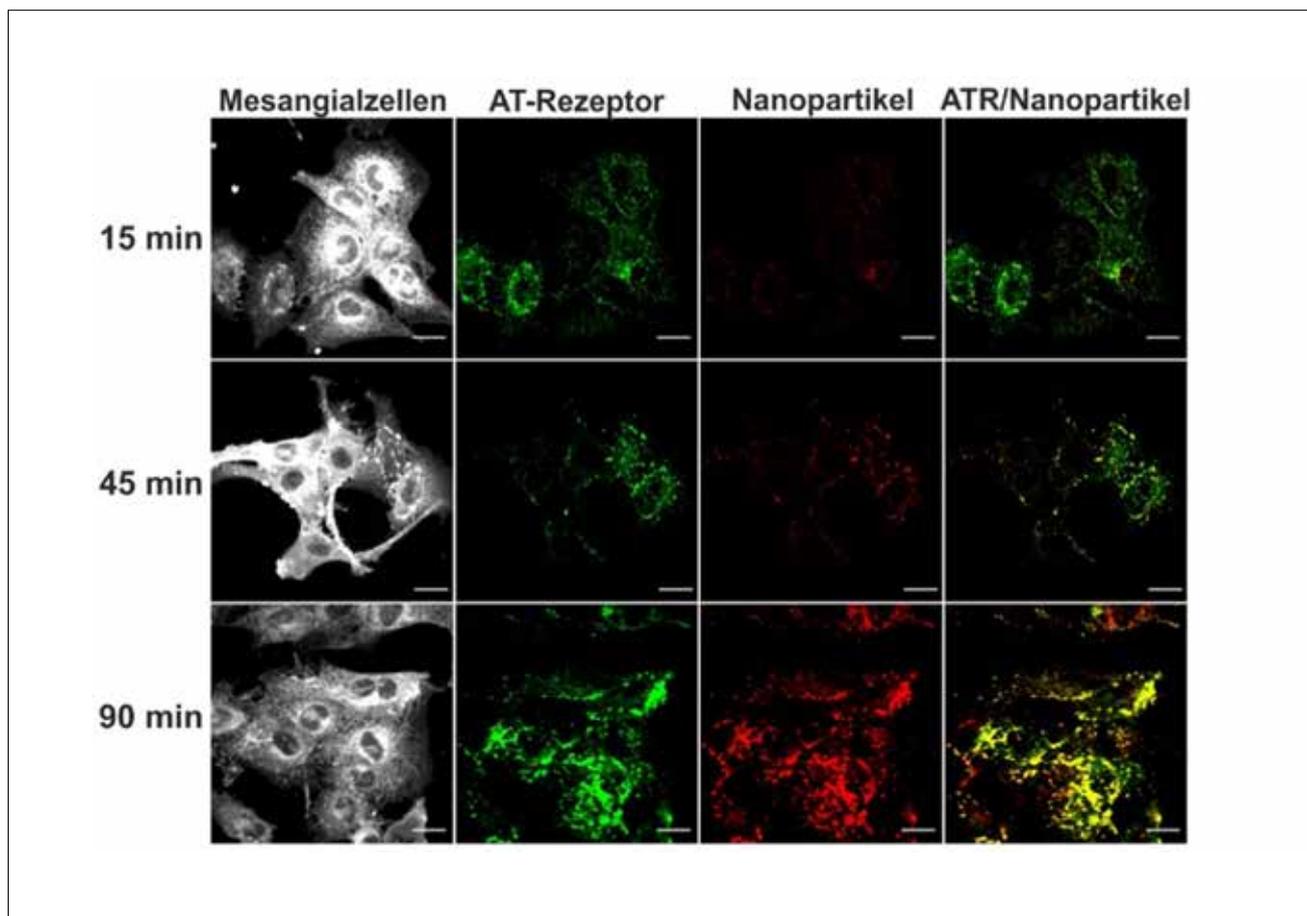
© Daniel Fleischmann

1 Die Wechselwirkung von Nanopartikeln mit programmierten Grenzflächen für die selektive Erkennung einer Zielzelle. Für eine initiale Anheftung an die Mesangialzelle binden beide Nanopartikelsysteme den Angiotensin II Rezeptor (AT1R) über einen hochselektiven Rezeptorblocker (EXP3174). Danach erfolgt die finale Erkennung bei Influenza A-mimetischen Nanopartikeln mittels der enzymatischen Umwandlung eines Pro-Liganden (Angiotensin I, AT I) zum aktiven Angiotensin II (AT II), das die AT1R-vermittelte Endozytose einleitet (A). Im Falle von Adenovirus-mimetischen Nanopartikeln bindet eine zuvor räumlich abgeschirmte Aminosäuresequenz (cRGD) an den Integrinrezeptor ($\alpha_v\beta_3$) (B), dessen Bindung ebenfalls Endozytose auslöst.

stattfindet, aufrechterhalten. Kommt es zu krankhaften Veränderungen des Mesangiums, verliert die Niere an Leistungsfähigkeit, was im schlimmsten Fall zu einem kompletten Nierenversagen führen kann. Zwar gibt es eine Reihe von Arzneistoffen, die im Rahmen solcher Erkrankungen ein hohes therapeutisches Potenzial haben

könnten, die aber aufgrund ihrer ungünstigen Verteilung im Organismus Mesangialzellen nicht erreichen. Eine selektive Behandlung dieser Zellen mit arzneistoffbeladenen Nanopartikeln könnte deshalb einen entscheidenden Vorteil gegenüber den derzeit verfügbaren Therapieoptionen bieten.

Um dies zu ermöglichen, müssen die Oberflächen der verwendeten Nanopartikel, d. h. die Grenzflächen zwischen den Partikeln und ihrer Umgebung, dazu in der Lage sein, Mesangialzellen selektiv von anderen Zellen in vivo zu unterscheiden, also »chemisch zu zielen«. Unser nanotherapeutischer Ansatz besteht darin, Na-



© Copyright: Daniel Fleischmann; DOI: 10.5283/epub.46170; Seite 63

2 Rezeptor-vermittelte Partikelaufnahme in Zellkultur

Influenza A-mimetische Nanopartikel (rot) werden mithilfe des AT1R (grün) in das Zellinnere von Mesangialzellen (grau) eingeschleust. Partikel und Rezeptor werden dabei – wie in Abbildung 1A beschrieben – gemeinsam in endozytotische Vesikel aufgenommen, wodurch beide Signale im Fluoreszenzmikroskop überlappen (gelb). (Bilder aus Maslanka et al. *Advanced Science* 2020)

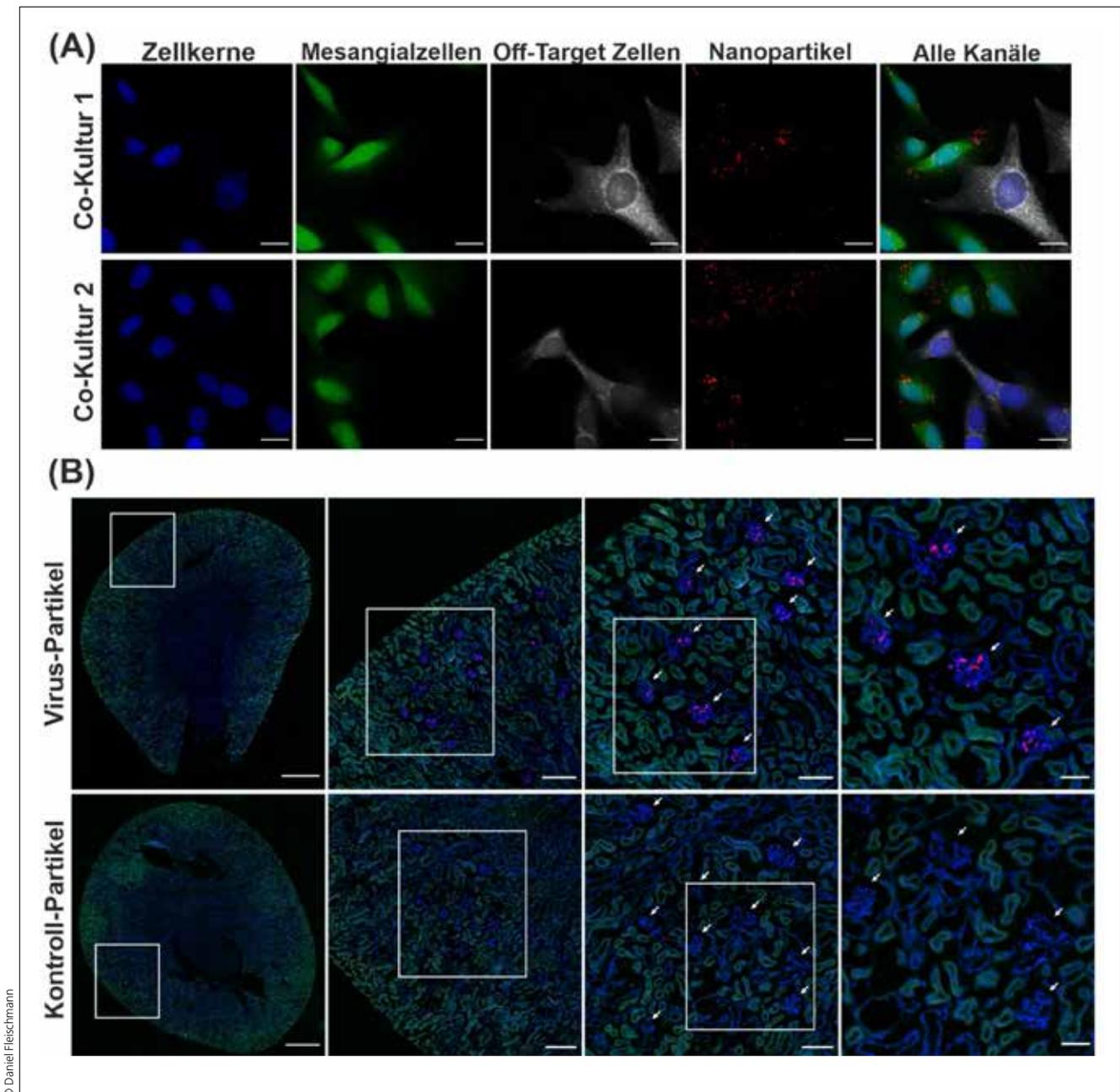
noteilchen herzustellen, die wie die oben beschriebenen viralen Vorbilder die Oberfläche möglicher Zielzellen auf relevante Erkennungsstrukturen »abtasten«, um zu entscheiden, ob eine Endozytose eingeleitet werden soll oder nicht. Im Rahmen unserer Arbeiten haben wir zwei Strategien für die Erkennung von Mesangialzellen etabliert. In beiden Fällen werden interaktive Wechselwirkungen zwischen Partikeloberfläche und Zellmembran genutzt, um in einer genau festgelegten Reihenfolge mehrere »Wenn-dann«-Entscheidungen zu treffen. Eine Aufnahme ist damit nur für solche Zellen möglich, die über alle vorher festgelegten Zielstrukturen verfügen. Fehlt bereits eine dieser Strukturen, ist die programmierte Abfolge gestört und es kommt zu keiner oder einer deutlich verminderten Aufnahme.

Beide Ansätze [Abbildung 1] basieren auf der initialen Bindung an den *Angiotensin II Rezeptor Typ 1* (AT1R), einem membranständigen Protein, das im Zuge zahlreicher Nierenerkrankungen vermehrt

auf der Zellmembran von Mesangialzellen vorhanden ist. Der Erstkontakt zwischen einer Zielzelle und einem Nanopartikel wird dabei von *EXP3174* hergestellt, einem an der Partikeloberfläche befestigten Hemmstoff des AT1R. Dadurch können die Partikel zwar über den Rezeptor an die Zellmembran binden, werden aber wegen der fehlenden Aktivierung des Rezeptors nicht aufgenommen. Damit wird eine erste logische Entscheidung getroffen: Wenn der AT1R vorhanden ist, dann verbleibt der Nanopartikel an der Zelloberfläche. Die weitere chemische Programmierung ist dann für die beiden von uns entwickelten Partikelspezies unterschiedlich. Im ersten Fall (Abbildung 1A) tragen die Nanopartikel *Angiotensin I* als zweiten Liganden auf ihrer Oberfläche. Nach erfolgreicher Bindung an den AT1R »sucht« das Peptid nach einem in der Membran von Mesangialzellen verankerten Enzym *ACE* (*Angiotensin Converting Enzyme*). Ist dieses vorhanden, wandelt es *Angiotensin I* (*AT I*) in *Angiotensin II* (*AT II*) um. Angiotensin II bindet mit hoher Affini-

tät an den AT1R, den es aktiviert und die rezeptorvermittelte Endozytose des Nanopartikels einleitet. Das Nanomaterial entscheidet in einem zweiten Schritt also, ob ACE vorhanden ist. Nur bei positivem Ausgang wird die Internalisierung eingeleitet. Eine ähnliche Strategie nutzt das *Influenza A Virus*, dessen Oberflächenprotein Hämaggglutinin auch von membrangebundenen Enzymen gespalten wird. Das Spaltprodukt löst dann die Aufnahme des Virusteilchens in die Zielzelle aus.

Im zweiten Fall [Abbildung 1B] binden die Nanopartikel zunächst ebenfalls mittels *EXP3174* an den AT1R. Zur nachfolgenden Identitätsprüfung samt endgültiger Zellaufnahme wurde der oben bereits für die Infektion mit *Humanen Adenoviren* beschriebene *Integrinrezeptor $\alpha_v\beta_3$* ausgewählt, da dieser ebenfalls auf der Oberfläche von Mesangialzellen vorhanden ist. Für die Integrin-Erkennung sind die Nanopartikel mit einer zyklischen Aminosäuresequenz (*cRGD*) ausgestattet, deren Bindung an den $\alpha_v\beta_3$ Rezeptor die Partikelaufnahme



© Daniel Fleischmann

3 Zellspezifität in Zellkultur und mesangiale Anreicherung im Tiermodell

(A) Durch ihr sequenzielles Erkennungsprinzip können die Nanopartikel (rot) selektiv zwischen Mesangialzellen (grün) und verschiedenen Rezeptor-negativen Off-Target Zellen (grau) unterscheiden.

(B) Fluoreszenzaufnahmen von Nierenschnitten (Maus) bestätigen eine starke Anreicherung von virusmimetischen Partikeln (obere Reihe) im mesangialen Zielgewebe innerhalb der Glomeruli (rotes Signal in markierten blauen Strukturen). Das umliegende Nierengewebe (grüne Strukturen) zeigt dabei keinerlei Partikelaufnahme. Kontroll-Partikel ohne die jeweiligen Erkennungssequenzen zeigen dagegen keinerlei Aufnahme in mesangiale Bereiche (untere Reihe). (Bilder aus Maslanka et al. *Advanced Science* 2020)

einleitet. Um auch hier den schrittweisen Erkennungsprozess zu ermöglichen, wird der Ligand für den Integrinrezeptor näher am Partikelkern fixiert und ist dadurch räumlich abgeschirmt und für den Rezeptor nicht sichtbar. Der Nanopartikel kann an diesen folglich erst dann binden, wenn sich der Partikel nach vorheriger Bindung an den AT1R in räumlicher Nähe zur Zel-

loberfläche befindet. So entsteht auch hier die erwünschte sequenzielle Abfolge von Bindung und abschließender Internalisierung.

Beide Konzepte führen nur zu einer erfolgreichen Partikelaufnahme, wenn alle notwendigen Oberflächenstrukturen zum einen vorhanden sind und zum anderen auch in der genau festgelegten Reihen-

folge gebunden werden. Fehlt eine der Strukturen, kommt es entweder zu keiner initialen Partikelbindung an die Zelloberfläche oder der gebundene Partikel kann nicht aufgenommen werden und löst sich über die Zeit wieder von der Zelle.

In Zellkulturstudien konnten wir zu nächst zeigen, dass beide Partikelarten mithilfe ihres Oberflächendesigns die rele-

vanten Strukturen auf der Oberfläche von Mesangialzellen nacheinander erkennen und schließlich von diesen aufgenommen werden (**Abbildung 2**).

Anschließend war es entscheidend, zu zeigen, dass das Konzept der »programmierten Grenzflächen« es den Nanopartikeln erlaubt, Mesangialzellen selbst in einem Gemisch mit anderen Zellen, sog. Off-Target Zellen, selektiv zu erkennen. Dazu wurden Mesangialzellen in einem sog. Co-Kultur-Ansatz zusammen mit unterschiedlichen Off-Target Zellen kultiviert und die Partikelaufnahme analysiert. **Abbildung 3A** zeigt, dass es die molekular programmierte schrittweise Bindung ihrer Oberfläche an die Zielstrukturen der Zellmembran es den Nanopartikeln erlaubt, ihre Zielzelle präzise zu erkennen, ohne nennenswert mit den übrigen Zellarten zu interagieren.

Um zu bestätigen, dass die programmierten Grenzflächen der Nanopartikeln nicht nur in der Petrischale zu einer selektiven Zellerkennung führen, wurden beide Systeme schließlich in vivo getestet. Eine Stunde nach Injektion konnten dabei jeweils hohe Partikelmengen in den Mesangialzellen innerhalb der Glomeruli

nachgewiesen werden (**Abbildung 3B**). Alle anderen Gewebe der Niere zeigten dagegen keinerlei Aufnahme, was für die hohe Selektivität der Nanopartikel spricht.

Derzeit arbeiten wir daran, für Mesangialzellen relevante Arzneistoffe in unsere Nanopartikel zu verkapseln, um so eine effizientere Therapie einer Reihe von Nierenerkrankungen zu erreichen. Das Konzept ist darüber hinaus äußerst vielversprechend für zahlreiche andere Erkrankungen, weil es relativ einfach auf andere Zielgewebe angepasst werden kann.

Virale Infektionen sind für unsere Gesundheit ohne Zweifel höchst problematisch, aber in der Nanotherapie können wir von ihnen lernen, wie man »chemisch zielt«.

Literatur

Sara Maslanka Figueroa, Anika Vesper, Kathrin Abstiens, Daniel Fleischmann, Sebastian Beck, Achim Goepferich, Influenza A virus mimetic nanoparticles trigger selective cell uptake. *Proceedings of the National Academy of Sciences* May 116 (2019) 9831-9836; DOI: 10.1073/pnas.1902563116

Sara Maslanka Figueroa, Daniel Fleischmann, Sebastian Beck, Philipp Tauber, Ralph Witzgall, Frank Schweda, Achim Goepferich, Nanoparticles Mimicking Viral Cell Recognition Strategies Are Superior Transporters into Mesangial Cells. *Advanced Science*, 7 (2020), 1903204. <https://doi.org/10.1002/adv.201903204>

Daniel Fleischmann, Sara Maslanka Figueroa, Sebastian Beck, Kathrin Abstiens, Ralph

Witzgall, Frank Schweda, Philipp Tauber, Achim Goepferich, Adenovirus-Mimetic Nanoparticles: Sequential Ligand-Receptor Interplay as a Universal Tool for Enhanced In Vitro/In Vivo Cell Identification. *ACS Applied Materials & Interfaces* 12(2020), S. 34689-34702.

Daniel Fleischmann, Manuela Harloff, Sara Maslanka Figueroa, Jens Schlossmann, Achim Goepferich, Targeted Delivery of Soluble Guanylate Cyclase (sGC) Activator Cinaciguat to Renal Mesangial Cells via Virus-Mimetic Nanoparticles Potentiates Anti-Fibrotic Effects by cGMP-Mediated Suppression of the TGF- β Pathway. (<https://doi.org/10.3390/jms22052557>) *International Journal of Molecular Sciences* 22 (2021), 2557.

Daniel Fleischmann, Virus-Mimetic Nanoparticles for the Therapy of Mesangial Cells in Diabetic Nephropathy (10.5283/epub.46170)



Foto © privat

Dr. Daniel Fleischmann, geb. 1990 in Furth im Wald. 2011–2016 Studium der Pharmazie an der Universität Regensburg mit anschließender Approbation zum Apotheker. 2016 Forschungsaufenthalt am Department of Biomedical Engineering an der Cornell University (Ithaca, USA) bei Prof. Claudia Fischbach-Teschl. 2017–2021 Promotion am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie an der Universität Regensburg zum Thema: »Herstellung hetero-multivalenter Nanopartikel zur selektiven Erkennung von Me-

sangialzellen.« Seit 2021: Krankenhausapotheker am Universitätsklinikum Regensburg.

Forschungsschwerpunkte: Nanotherapeutika zur Behandlung Diabetischer Nephropathie, Ligand-Rezeptor Interaktionen nanopartikelärer Systeme



Foto © privat

Prof. Dr. Achim Göpferich, geb. 19.12.1960 in Mannheim. 1982–1987 Studium der Pharmazie an der Universität Heidelberg. 1987–1991 Promotion an der Naturwissenschaftlich-Mathematischen Fakultät der Universität Heidelberg auf dem Themengebiet »Transdermal Drug Delivery«. 1991–1993 Postdoc-Aufenthalt am Massachusetts Institute of Technology (MIT) im Dept. of Chemical Engineering. 1993–1997 Wissenschaftlicher Assistent am Lehrstuhl Pharmazeutische Technologie an der Universität Erlangen/Nürnberg (FAU). 1997 Habilitation an der FAU mit dem Thema »Erosion-Controlled Drug Release«. Forschungsaufenthalte

als Gastwissenschaftler im Dept. of Chemical Engineering, MIT (1994–1995), im Dept. of Bioengineering der Rice University (Houston, TX) (2003–2004) und dem Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering der Harvard University (2016). Seit 1997 Leiter des Lehrstuhls für Pharmazeutische Technologie an der Universität Regensburg.

Forschungsschwerpunkte: Wechselwirkungen von Materialien mit Zellen und Geweben, Biomimetische Materialien, Polymere als Träger für Arzneistoffe und Zellen, Nanomaterialien für die gezielte Interaktion mit Zellen der Niere, der Retina und des Immunsystems.