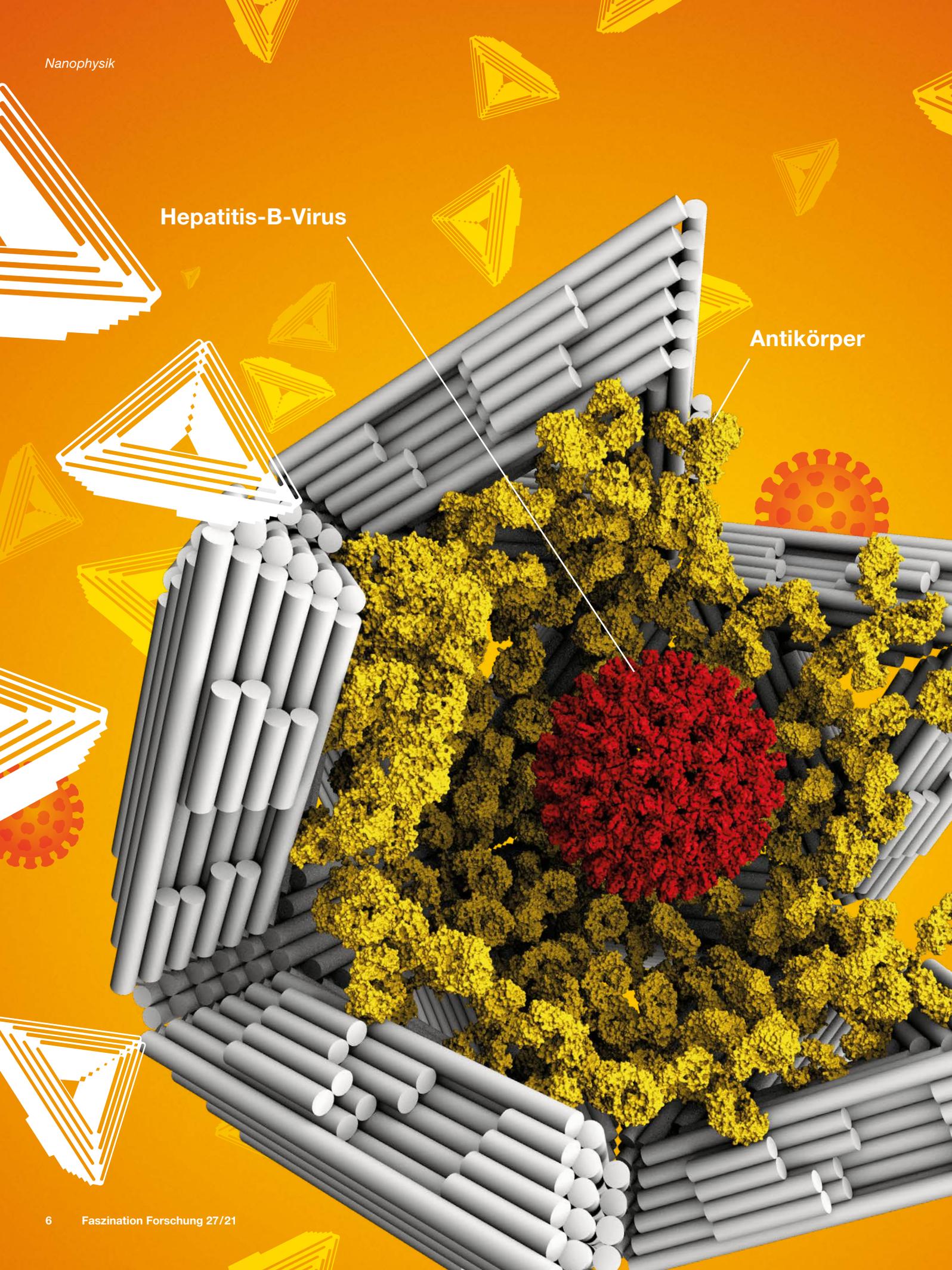


Hepatitis-B-Virus

Antikörper



Link

www.dietzlab.org

Quarantäne für Viren

Was auf den ersten Blick wie eine Idee aus der Science-Fiction-Welt erscheint, könnte vielleicht Wirklichkeit werden: das Einfangen von Viren in winzigen DNA-Kapseln, die den Körper durchstreifen. TUM Professor Hendrik Dietz und sein Team haben die ersten Voraussetzungen dafür geschaffen.

Full Article (PDF, EN): www.tum.de/faszination-forschung-27

Quarantine for Viruses

E

In his EU-funded project, VIROFIGHT TUM Professor of Biomolecular Nanotechnology Hendrik Dietz is working with his team and specialists in neighboring fields to develop a radical new technology to fight viruses. The project capitalizes on the latest developments in supramolecular chemistry, molecular nanotechnology, and virology. "Our approach considers a completely new antiviral concept," enthuses Dietz. "Instead of current antiviral medications, which target the functions of specific proteins or enzymes in viruses, VIROFIGHT will engulf entire viruses in synthetic nanocapsules to efficiently neutralize the pathogen." This would be a completely novel therapeutic solution that could fight different viruses with the same platform and would represent a genuine breakthrough in the field of antiviral medicine. This innovative concept could save countless lives and deliver enormous healthcare cost savings for society. □

DNA-Kapsel



Prof. Hendrik Dietz

wurde 1977 geboren, wuchs in Berlin auf und studierte an der Ludwig-Maximilians-Universität München Physik. Nach seiner Promotion über Protein-Mechanik ging er 2007 an die Harvard Medical School und schloss sich dort einer Forschergruppe unter William Shih an, die dreidimensionale Objekte aus DNA fertigen wollte. Zusammen mit dem Informatiker Shawn Douglas und weiteren Kollegen wurde er als Pionier des DNA-Origami international bekannt. 2009 folgte Dietz einem Ruf an die TUM und wurde außerordentlicher Professor für Experimentelle Biophysik. 2014 wurde er zum Ordinarius ernannt. Er wurde für seine Arbeiten mehrfach mit Preisen und Stipendien ausgezeichnet, beispielsweise 2015 mit dem Gottfried Wilhelm Leibniz-Preis der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG).. Er warb 2010 einen Starting Grant, 2016 einen Consolidator Grant und 2021 einen Advanced Grant des European Research Council (ERC) ein. 2019 ernannte ihn die Akademie der Wissenschaften in Nordrhein-Westfalen zum Ehrenmitglied.

Die Coronakrise hat es uns wieder einmal eindringlich vor Augen geführt: Während es gegen Bakterien Antibiotika gibt, gibt es ungleich weniger Medikamente, um akute Vireninfektionen zu behandeln. Stattdessen verfolgt man häufig den Ansatz der Prävention über Impfungen, sofern möglich. Gegen manche Viren gibt es zwar Impfungen, aber diese zu entwickeln und im großen Maßstab zu produzieren, ist eine langwierige Sache. Sie ist vor allem mühsam, weil der Impfstoff von Fall zu Fall genau an die jeweiligen Eigenschaften des Virus angepasst werden muss.

Wie schön wäre es da, wenn es ein Mittel gäbe, das Viren grundsätzlich zu Leibe rückte. Eine Waffe, die sie bekämpft und vernichtet, egal, ob es Corona-, Influenza-, Hepatitis- oder HI-Viren sind. Hendrik Dietz, Professor für Biomolekulare Nanotechnologie, und sein Team haben winzig kleine Fallen entwickelt, die Viren im Körper einfangen und „verschlucken“ sollen. Ein völlig neues Konzept, das genial einfach erscheint und das die Forscherinnen und Forscher in ihrer trockenen Wissenschaftlersprache so bewerten: „Die vorgeschlagene Aktivität wurde, soweit wir wissen, bisher noch nie ausprobiert. Wenn sie gelingt, würde sie einen disruptiven Fortschritt darstellen.“ ▶

„Das Verfahren könnte sich als nützlich gegen neue Virustypen erweisen.“

Ulrike Protzer



„Soweit wir wissen, wurde das von uns vorgeschlagene Konzept bisher noch nie ausprobiert.“

Hendrik Dietz

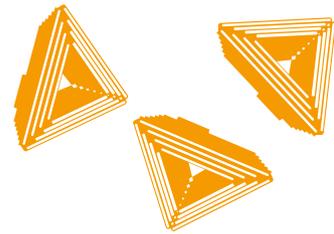
Prof. Ulrike Protzer hat das Projekt von Hendrik Dietz von Anfang an begleitet. Die Virologin, Direktorin des Instituts für Virologie an der TUM und am Helmholtz Zentrum München, stellte ihm deaktivierte Hepatitis-B-Viren zur Verfügung, mit denen er und sein Team das Einfangen und Verkapseln in den DNA-Hohlkörpern erproben konnten.

Frau Professor Protzer, waren Sie nicht erstaunt, als plötzlich ein Physiker auf Sie zukam und Ihnen sein Konzept, Viren in Schalen einzufangen, vorstellte?

Ulrike Protzer: Ein wenig schon. Aber ich kannte Herrn Dietz und seine Arbeiten schon vorher. Ich war allerdings beeindruckt, welche hochkomplexen Objekte er und seine Leute in der Zwischenzeit aus DNA bauen können. Ich hatte mir das wesentlich primitiver vorgestellt. ▷



Dreiecke aus DNA-Origami setzen sich zu Schalen zusammen



Dreiecke aus DNA-Origami

Es gibt zwei Strategien, um Kapseln zum Einfangen von Viren zu bauen:

1: Man baut fertige Halbschalen, die das Virus einfangen. 2: Kleine Bausteine docken rundum an der Virusoberfläche an und bilden schließlich eine komplette Schale.

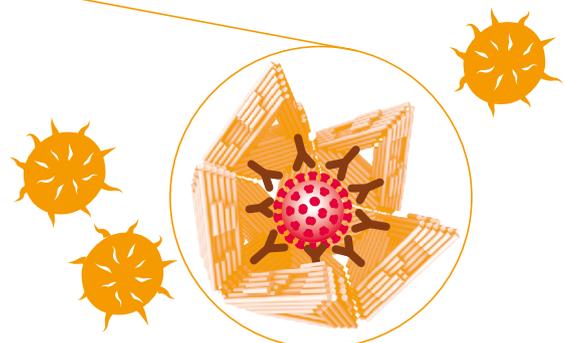
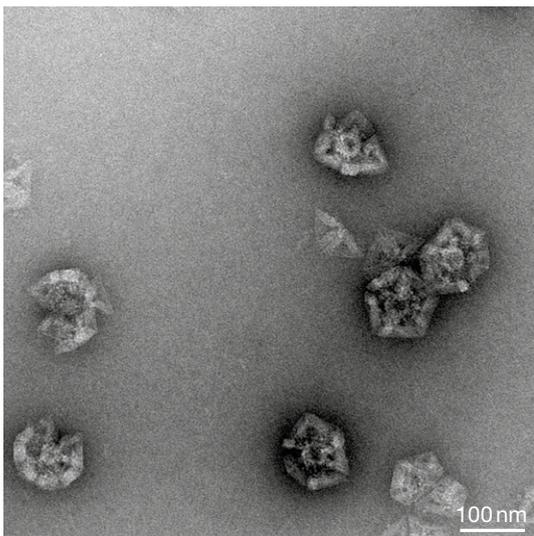


Antikörper im Inneren der Schale binden an die Viren

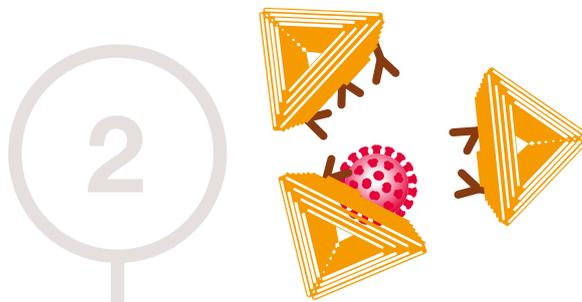


Das Virus wird eingefangen und neutralisiert

Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme eines Hepatitis-B-Teilchens, das in einer Halbschale gefangen ist.



Die körpereigenen Fresszellen eliminieren die Schalen mit dem Virus

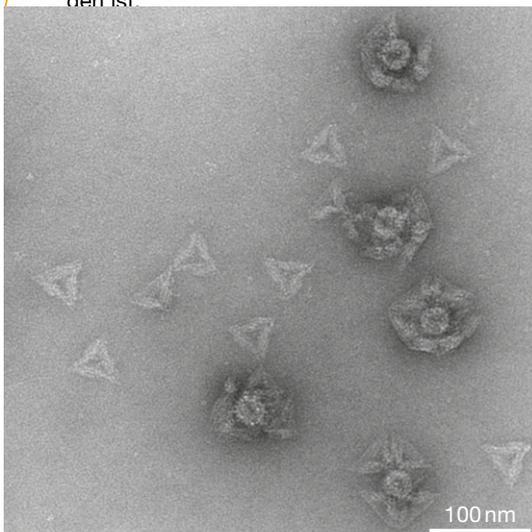


Mit Antikörpern bestückte DNA-Dreiecke setzen sich um das Virus zusammen



Schließlich bilden die Dreiecke eine komplette Schale

Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme eines Hepatitis-B-Teilchens, das von Dreiecken, die sich um das Teilchen herum zusammengesetzt haben, eingefangen ist.



Bildquellen: Astrid Eckert; Grafiken: edlundsepp (Quelle: TUM)

Wie bringt man die DNA-Kapselteile in den Körper?

Je nachdem, wo sie ihre antivirale Wirkung entfalten sollen, gibt es unterschiedliche Wege: Man kann sie intravenös spritzen, wenn sie im Blut wirken sollen, oder inhalieren, wenn man die Viren auf den Schleimhäuten oder in der Lunge erwischen will. Im Magen-Darm-Trakt erreicht man die Viren am besten über eine Art Kapsel, die man schluckt.

Angenommen, die Viren werden tatsächlich eingekapselt, was geschieht anschließend damit?

Sie werden von den körpereigenen Fresszellen beseitigt.

Welche Risiken bestehen? Kann der Körper die künstlichen Strukturen abstoßen oder allergisch darauf reagieren?

Man kann das nicht ausschließen, aber ich erwarte es eigentlich nicht. Das Baumaterial der Kapseln, also DNA, ist ja nichts Körperfremdes. Es könnte allerdings sein, dass das angeborene Immunsystem des Körpers aktiviert wird. Aber das wäre gegen Viren vielleicht sogar hilfreich. Das muss man in weiteren Studien untersuchen.

Geben Sie dem Projekt eine realistische Chance?

Ich finde es total spannend. Man muss sehen, ob es sich gegen die Antikörpertherapien durchsetzen kann, die heute bereits klinisch erprobt werden. Bei diesen muss aber immer ein spezifischer Antikörper gegen jede Virusart entwickelt werden. Meiner Ansicht nach hat der neue Ansatz demgegenüber den Vorteil, dass er universeller ist. Man könnte mit vorgefertigten Bausätzen die unterschiedlichsten Viren einfangen, also auch neue, gegen die noch keine Antikörper entwickelt wurden.

Mit wie vielen Jahren Entwicklungszeit muss man realistischerweise rechnen?

Zunächst muss das Projekt in die präklinische Erprobung, die dauert drei bis fünf Jahre, danach kommt die klinische Erprobungsphase, die dauert noch einmal gut zehn Jahre. Also man braucht jedenfalls einen langen Atem und viel Geld.

□ *Das Interview führte Brigitte Röthlein.*



3D-DNA-

Origami

bringt DNA-Bausteine dazu, sich selbst zu hochkomplexen und ultra-miniaturisierten Objekten zusammenzufinden.

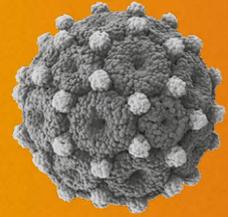


Ein Geistesblitz im August

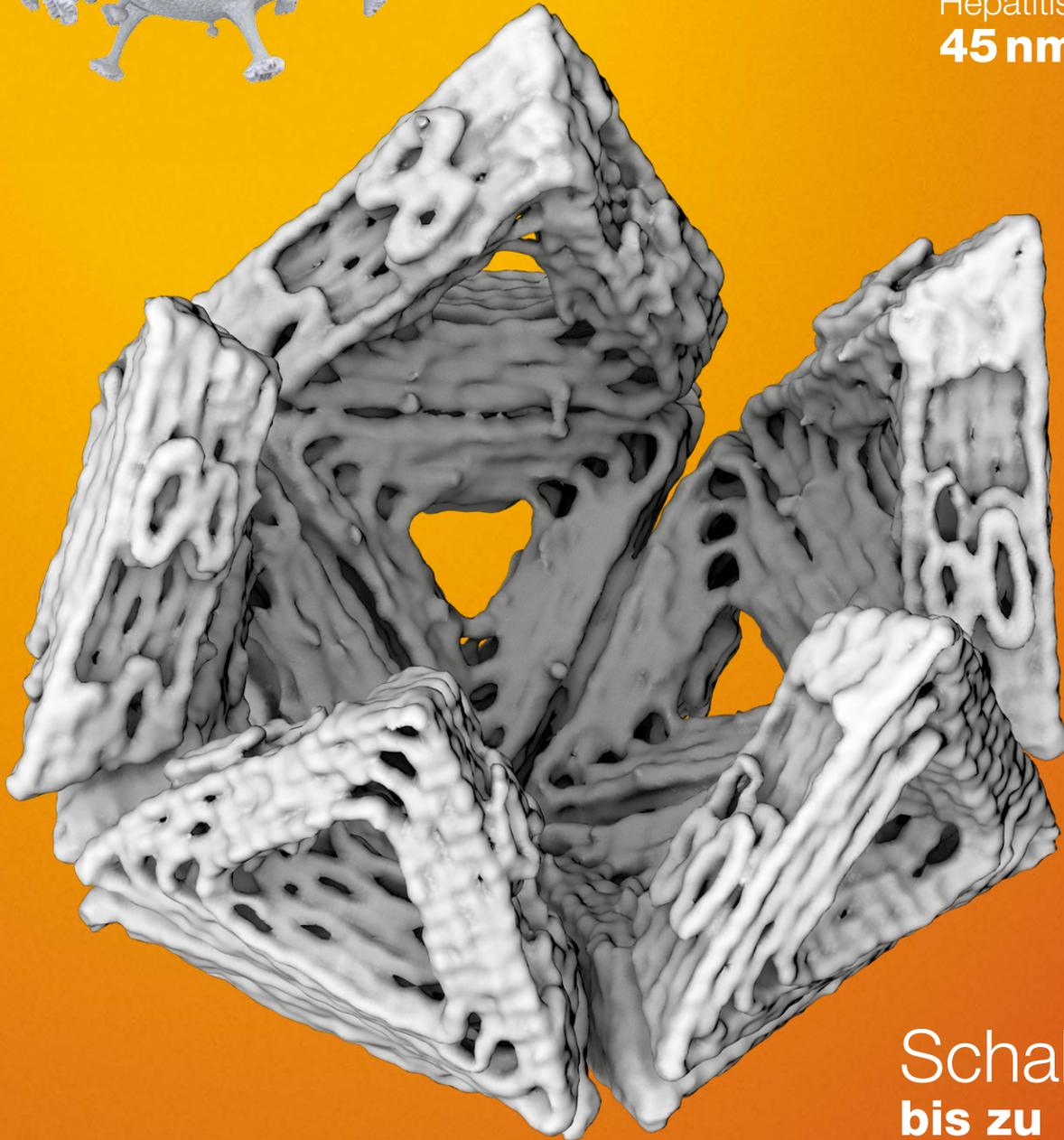
Es begann spontan im Sommer 2019 – lange bevor jemand von Corona sprach – im Büro von Dietz am Nordende des Garchingener Forschungscampus. Der Biophysiker und sein Team hatten aus DNA-Material Kapseln im Nanomaßstab gebaut. In diesem Institut sind sie auf solche Dinge spezialisiert. Die Forschenden haben in den letzten zehn Jahren Technologien verfeinert, die DNA-Bausteine dazu bringen, sich selbständig zu hochkomplexen und ultra-miniaturisierten Objekten aus dem biologischen Baumaterial zusammenzufinden (Selbstassemblierung). Die Verfahren sind Weiterentwicklungen eines unter dem Namen 3D-DNA-Origami bekannten Nanofabrikationskonzepts – eine Entwicklung, an der Dietz schon als Postdoc in Harvard beteiligt war. Was zunächst noch ein wenig nach einer „Technologie, die nach einer Anwendung sucht“ ausgesehen hatte, könnte nun ein wichtiges Werkzeug bei der Bekämpfung von Viren werden.

Bei der Konstruktion ihrer Kapseln hatten sich die Forscherinnen und Forscher Viren und deren Hüllen zum Vorbild genommen. Der US-Biologe Donald Caspar hatte schon 1962 zusammen mit dem britischen Biophysiker und Nobelpreisträger Aaron Klug veröffentlicht, wie das Kapsid, also die äußere Hülle eines Virus, aus Proteinen aufgebaut ist. Sie hatten erkannt, dass es sich um regelmäßige Hohlkörper handelt, die festen geometrischen Regeln folgen. ▷

Coronavirus
80–140 nm



Hepatitis-B-Virus
45 nm



3D-Rekonstruktion eines Teils einer DNA-Schale
(Grundlage: Tieftemperatur-Elektronenmikroskopie)

Schalen
bis zu
280 nm

Jede der

20 Seiten- flächen,

die den Ikosaeder formen, entspricht
einem aus DNA gebildeten Dreieck.



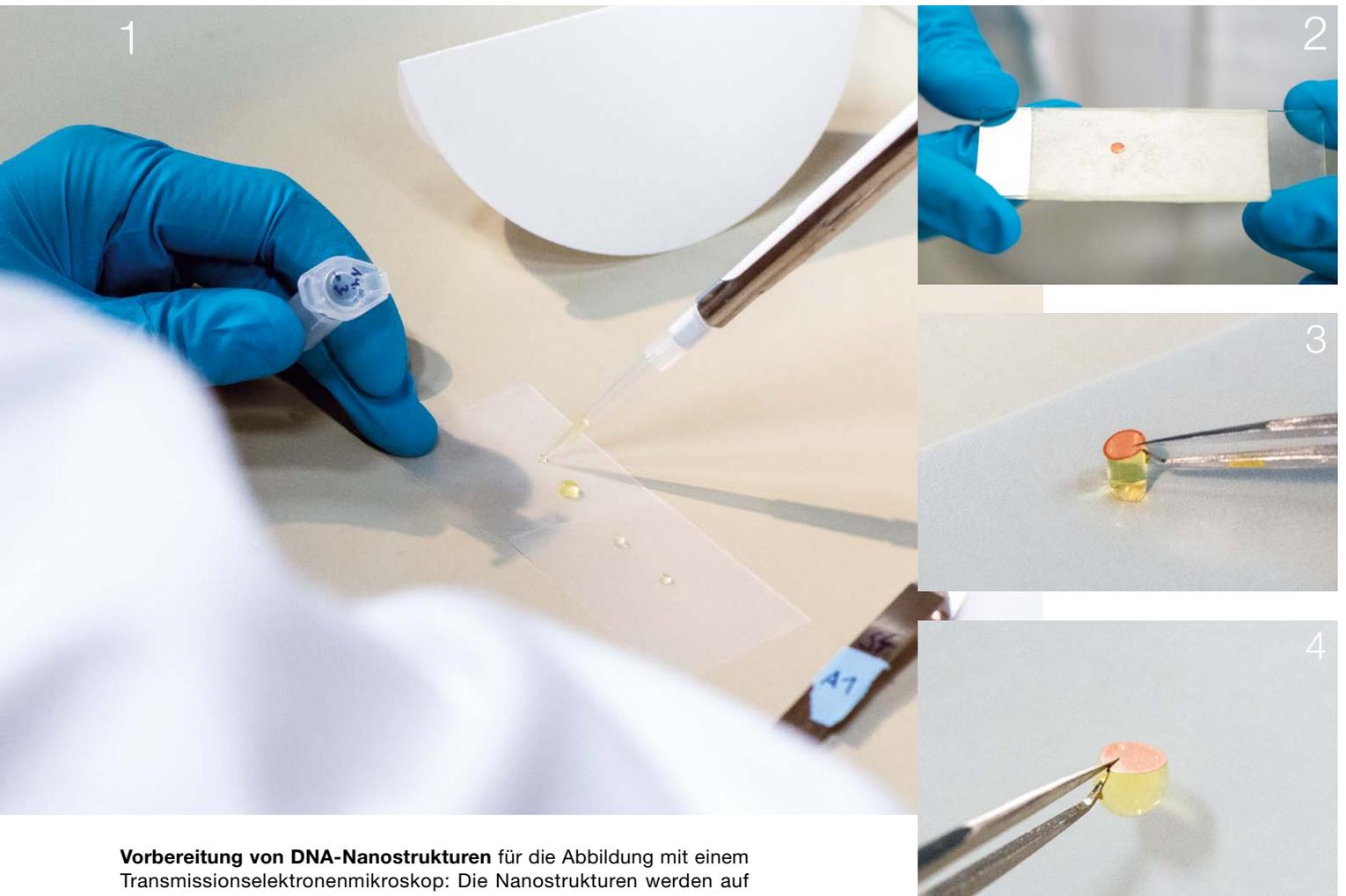
Dietz und seine Mitarbeitenden Christian Sigl, Elena M. Willner und Wouter Engelen „kopierte“ zusammen mit den Kollegen Seth Fraden und Michael Hagan von der Brandeis University für ihre Nanoschalen diese geometrischen Vorgaben und konnten auf diese Weise erfolgreich eine Reihe von stabilen Kapseln konstruieren, die sich aus Halbschalen oder kleineren Schalentteilen selbstständig zusammenfanden. Es handelt sich, ähnlich wie bei natürlichen Virenpartikeln, um Hohlkörper mit 20 Flächen (Ikosaeder), jedoch bestehend aus dreieckigen, mehrlagigen DNA-Stücken. Jeder Hohlkörper umfasst mehrere Millionen Einzelatome. Durch eine Art Klick-Mechanismus gelang es den Forschenden, ihre komplizierten Bausteine dazu zu bringen, sich selbstständig untereinander zu verbinden. So entstehen die Kugelschalen durch Selbstassemblierung.

„Die Leute sind der DNA-Nanotechnologie vielleicht ein bisschen müde geworden“, erzählt Dietz. „Wir haben zwar in den letzten Jahren großartige technische Fortschritte gemacht, aber immer noch fehlten die wirklich breiten Anwendungen für unsere Technologie.“ Aber als er im August 2019 auf seinen Bildschirmen einerseits den neu gebauten Ikosaeder-Hohlkörper und andererseits das ähnlich strukturierte Virus nebeneinander vor sich sah, kam ihm spontan der Gedanke, dass dieses doch eigentlich in die künstliche Kapsel passen müsste.

Schalen, die innen klebrig sind

Sofort begannen er und sein Team, die Idee zu erproben. Sie erzeugten Bausteine für Schalen in unterschiedlichen Größen, besorgten sich von der TUM Virenforscherin Protzer Hepatitis-B-Viren-„Kerne“ als Modellsystem und prüften, ob sich diese in den DNA-Schalen verkapseln ließen. „Damit die Viren in den Schalen festkleben, bestücken wir deren Innenseite mit einigen Antikörpern, die spezifische Andockstellen für die Virenoberfläche besitzen“, erklärt der Biophysiker. Man kann aber im Prinzip jede Art von virusbindendem Molekül verwenden. Beispielsweise auch kurze Peptidketten oder sogenannte Aptamere. Das sind DNA-Sequenzen, die man durch einen Selektionsprozess im Reagenzglas gewinnen kann. „Man kann dann zwei unterschiedliche Strategien wählen: Entweder baut man zum Beispiel fertige Halbschalen, die sich zu geschlossenen Kapseln vervollständigen, nachdem sie ein Virus eingefangen haben. Oder man benutzt kleinere Bausteine, die rundum an der Virusoberfläche andocken und so schließlich eine komplette Schale bilden.“ Derart eingekapselte Viren sollten dann nicht





Vorbereitung von DNA-Nanostrukturen für die Abbildung mit einem Transmissionselektronenmikroskop: Die Nanostrukturen werden auf eine Metallscheibe („Gitter“) aufgebracht und mit einem flüssigen Farbstoff (Uranyl Formiat) gefärbt.

mehr infektiös sein und können im Körper „entsorgt“ werden. Eine Ausbaustufe, an der die Forscher derzeit arbeiten, beinhaltet, die Schalen innen mit einem Enzym zu bestücken, das die eingekapselten Viren dann auch verdaut, ähnlich wie eine Venusfliegenfalle ihre eingeschlossene Beute.

Mithilfe ihres Kryo-Elektronenmikroskops konnten die Forschenden zeigen, dass das Virenfangen im Reagenzglas funktioniert. Durch andere Tests belegten sie, dass dort die derart eingeschlossenen Viren bis zu 99 Prozent an Interaktionen mit Oberflächen blockiert werden. In Experimenten mit infektiösen Adeno-assoziierten Viren konnte die neutralisierende Wirkung der Schalen mit lebenden Zellen nachgewiesen werden.

Diese Laborexperimente sind wichtige erste Schritte. Allerdings muss die Technologie nun an lebenden Organismen getestet werden. In einem anderen Projekt ▶

Bis zu

99 %

der Interaktionen zwischen eingefangenen Viren und anderen Oberflächen werden blockiert.



haben Dietz und sein Team gelernt, wie sie Nanoobjekte in großen Mengen zu verträglichen Kosten herstellen und sie außerdem für den Einsatz unter physiologischen Bedingungen stabilisieren.

Das von der EU geförderte Projekt

VIROFIGHT

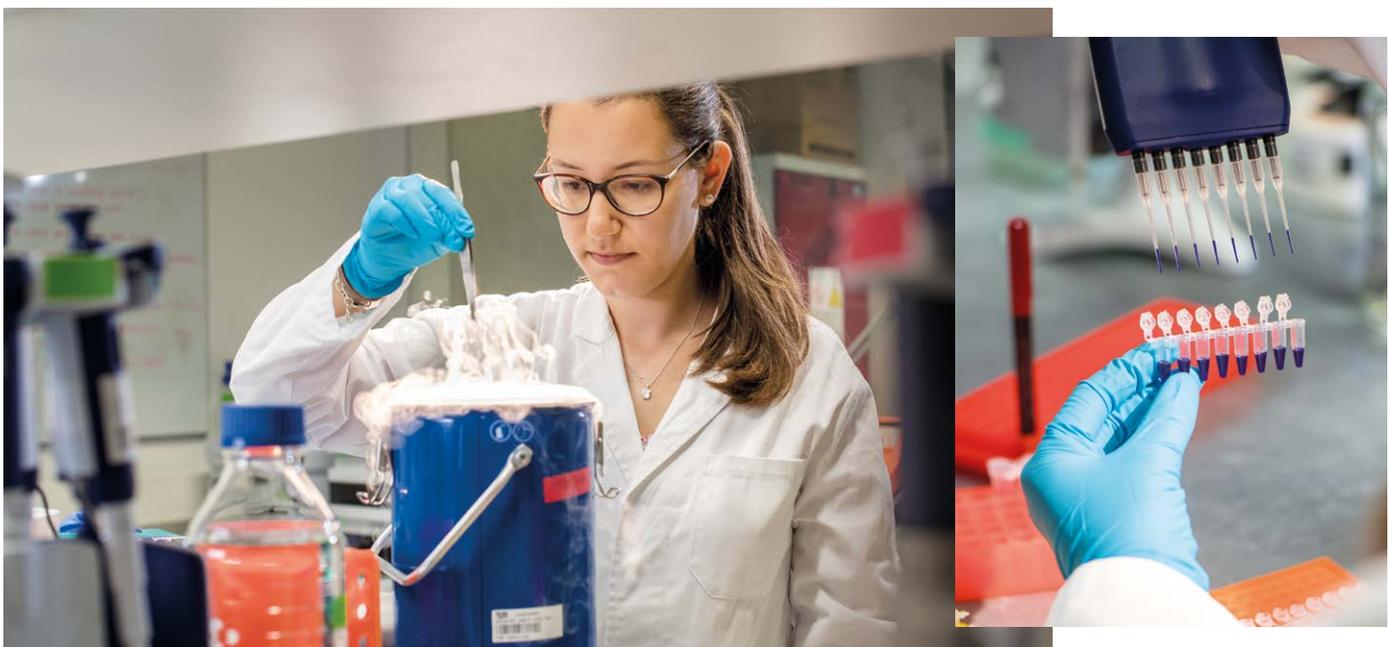
Das interdisziplinäre Konsortium vereint Experten aus ganz Europa aus den Bereichen supramolekulare Chemie, molekulares Nanoengineering und Virologie.

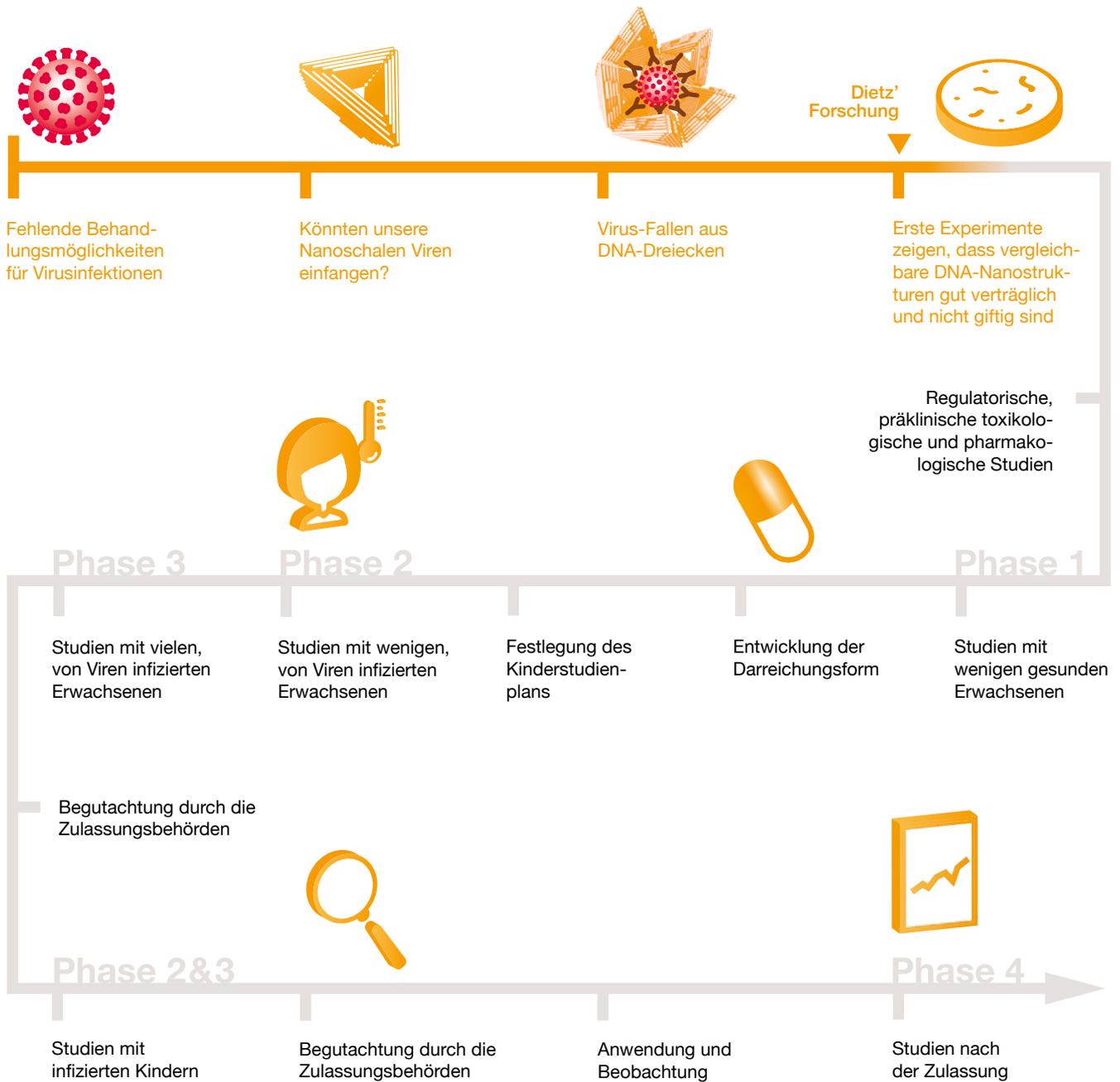
Viren werden eingefroren, um sie lange aufzubewahren (unten). DNA-Nanostrukturen werden für die Analyse mittels Gelelektrophorese vorbereitet (unten rechts).

Bald Versuche an Mäusen

Durch die Coronakrise haben die Arbeiten plötzlich eine ungeahnte Aktualität und Dringlichkeit erhalten. Dietz und sein Team haben intensiv darüber nachgedacht, wie man das Konzept verwirklichen könnte, und sich mit vielen Experten darüber ausgetauscht, ob das Vorgehen eine realistische Chance als Viren-Medikament hätte. „Natürlich arbeiten wir daran, Schwachstellen auszumerzen und die praktische Erprobung in Organismen voranzutreiben“, sagt Dietz. „Es gibt viele virale Infektionskrankheiten, für die keinerlei Therapie existiert. Um neue Therapien zu finden, müssen wir auch abseits der ausgetretenen Pfade schauen. Unser Konzept ist ungewöhnlich, aber im Prinzip der natürlichen Immunantwort in Teilen nicht unähnlich. So wie ich das verstehe, werden wir typischerweise dann wieder gesund, wenn unser Körper es geschafft hat, virale Krankheitserreger durch neutralisierende Antikörper zu ‚beschichten‘.“

In vorbereitenden Mausversuchen am Helmholtz Zentrum München konnte das Team bereits zeigen, dass vergleichbare DNA-Nanostrukturen gut verträglich und nicht giftig sind. Im Rahmen eines Projekts, das den Namen VIROFIGHT trägt, fördert die EU die nächsten Schritte. Ein interdisziplinäres Konsortium aus Ärzten, Virologinnen, Bio-





physikern, Molekularbiologinnen, Chemikern und Experten für DNA-Origami und Proteindesign wird sich mit der Weiterführung des Konzepts befassen.

Was bisher mit Hepatitis-B-Viren und Adeno-assoziierten Viren in Zellkultur gelang, soll nun mit anderen Viren und an Mäusen erprobt werden. „Sobald wir sehen, dass die Verkapselung im Mausmodell positive Effekte hat, ist es vermutlich sinnvoll, eine mögliche Firmengründung zu erwägen und Investoren zu suchen“, plant der Forscher. Und dann könnte – wenn alles klappt – in einigen Jahren eine universelle Medikamentenfamilie gegen Viren daraus entstehen, zum Wohle der Menschheit. Denn die nächste Pandemie kommt bestimmt.



Brigitte Röthlein

Wie die Idee von Hendrik Dietz eines Tages in ein Medikament münden könnte und die Tests, die sie bis dahin bestehen muss. Aktuell ist die Forschung bei Schritt 4.

