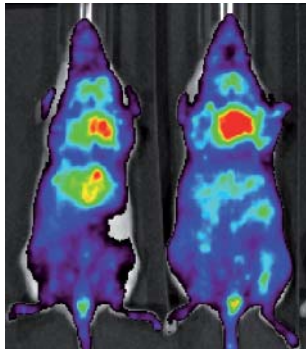


Modernes Teufelszeug

Im Rahmen unserer Artikelserie zum Darwinjahr geht es auf der nächsten Seite um die „Evolution der Evolutionstheorien“. Man könnte das eine Art Meta-Evolutionstheorie nennen, und wenn man diesen Gedanken zu Ende denkt, muss man zu dem Schluss kommen, dass nicht nur die Entwicklung der Arten dem Darwinismus unterliegt, sondern auch der Darwinismus selbst.

Nur derjenige setzt sich durch, so Darwins Postulat, der am besten an die äußeren Lebensbedingungen angepasst ist. Wendet man diese Annahme auf die aktuelle Evolutionsforschung im „Postgenom-Zeitalter“ an, so wird leicht verständlich, warum diejenigen Lehrmeinungen gerade Hochkonjunktur haben, die sich dem Main Stream der aktuellen Wissenschaftspolitik anpassen. Sie müssen möglichst das Genom zur Grundlage haben und dabei seine Allgemeingültigkeit bereits wieder in Frage stellen. „Das verstehe Gott“, werden Sie, liebe Leser an dieser Stelle vielleicht denken, und damit liegen Sie richtig. Denn der wohnt nach einem Postulat der Neurotheologen in Ihrem Gehirn (S. 129).



Auch unser Verständnis von Gesundheit und Krankheit unterliegt einem ständigen Wandel, aktuell von der kurativen zur präventiven Medizin. Johannes Wessels von der Universität Göttingen hat dafür eine interessante und sehr zeitgemäße Erklärung (S.130): Dank neuester Bildgebungsverfahren kann man der Entwicklung chronischer Krankheiten auf zellulärer und molekularer Ebene buchstäblich zuschauen, bevor die ersten äußeren Zeichen auftreten.

Das Braunschweiger Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung* stellte kürzlich gentechnisch veränderte „Reporter-mäuse“ vor, in denen die Orte der Beta-Interferon-Produktion, z.B. der Thymus (siehe Bild), bei der Immunantwort auf Krebs oder Infektionen magisch aufleuchten. Ein eingeschleustes Enzym namens Luziferase knippt buchstäblich das Licht an. Wenn Sie jetzt denken, das verstehe der Teufel, dann liegen Sie womöglich ebenfalls richtig. Ist der Teufel nicht die evolutionäre Weiterentwicklung des Lichtträgers Luzifer?

gh

*Lienenklaus et al.: Novel reporter mouse reveals constitutive and inflammatory expression of IFN-beta in vivo. *J Immunol.* 2009 Sep 1;183:3229-36, Bildquelle Helmholtz-Zentrum Braunschweig.

mh

BIO Deutschland e.V.

Bedauern über Verabschiedung der AMG-Novelle

Freitag, der 19. Juni 2009, war ein langer Tag für die Bundestagsabgeordneten. Die Bundestagsitzung zog sich bis weit in die späten Abend- und Nachtstunden – schnell soll noch über etliche Gesetzesvorlagen vor dem Wahlkampf und der Sommerpause abgestimmt werden. Bedauerlicherweise auch über die 15. Novellierung des Arzneimittelgesetzes (15. AMG-Novelle).

BIO Deutschland hatte bereits Anfang Mai anlässlich einer Bundestagsanhörung dazu aufgefordert, den Weg für die Entwicklung innovativer Medikamente durch kleine und mittlere Unternehmen nicht zu blockieren. Denn die chronisch unterfinanzierten gesetzlichen Krankenkassen (GKV)

hatten durchgesetzt, dass in der Neufassung des Gesetzes Arzneimittel, die ohne therapeutische Alternativen sind und sich noch im Zulassungsverfahren befinden, für die Behandlung von Patienten mit lebensbedrohlichen Krankheiten vom Hersteller kostenlos bereitgestellt werden sollten.

Gerade dies hatte BIO Deutschland scharf kritisiert. Zwar sei es richtig, dass erst die Zulassung eines Arzneimittels die Vermarktung ermöglicht. Jedoch sollte für innovative Unternehmen die Möglichkeit erhalten bleiben, für die Abgabe von nicht zugelassenen Arzneimitteln im Härtefall eine Vergütung zu erhalten, so die Stellungnahme der BIO Deutschland, die von den Arbeitsgruppen „Gesundheitspolitik“

und „regulatorische Angelegenheiten“ erarbeitet wurde. Alternative Modelle der Vergütung, die nicht notwendigerweise die GKV belasten müssen, sind nur denkbar, wenn die kostenlose Bereitstellung nicht verpflichtend ist, sondern flexibel gehandhabt wird.

Den Text der Stellungnahme der BIO Deutschland finden Sie unter: <http://www.biodeutschland.org/position/position.php>





Zum Darwinjahr

Die Evolution der Evolutionstheorien

Auch die Evolutionslehre selbst unterliegt beständigem Wandel. Der Darwinismus markiert dabei nur einen Punkt in der rund 4.000 Jahre alten Auseinandersetzung des Menschen mit dem Ursprung der Arten. Und mit Sicherheit ist er nicht der Endpunkt.

Woher kommt das Leben? Im Getümel der Wahlkampfberichterstattung 2009 ging diesen Sommer eine Pressemeldung fast unter, die die Menschheit der Antwort auf diese Frage näher bringen könnte:

„NASA-Forscher finden Aminosäure in Kometenstaub“, lautete die kurze Nachricht. Die Gruppe um die Astrochemikerin Jamie Elsila entdeckte in Proben aus dem Staub des Kometen Wild-2 die Aminosäure Glycin. Die Probenahme durch die Raumsonde *Stardust* erfolgte bereits vor fünf Jahren, das Ergebnis liegt schon seit einem Jahr vor, aber die Forscher hielten die Nachricht bis jetzt zurück, weil sie absolut sicher sein wollten, dass sich der Befund nicht am Ende als peinliche Verunreinigung irdischen Ursprungs entpuppen würde. Nach der Analyse des Isotopenspektrums der mitgebrachten Biomoleküle steht nun zweifelsfrei fest: Im Weltall gibt es Bausteine des Lebens.

Das bedeutet allerdings nicht, das Leben auf der Erde sei doch irgendwie „vom Himmel gefallen“. Die Entdeckung bestä-

tigt nur die derzeit gängige These, wonach sich die ersten Biomoleküle auf der Erde unter Hitze und radioaktiver Strahlung aus einer molekularen Ursuppe spontan bildeten. Der experimentelle Beweis gelang Stan Miller und Harold Urey von der University of Chicago 1953: Sie mischten in einem Glaskolben verschiedene Gase der Uratmosphäre mit Wasser und erzeugten darin eine elektrische Entladung. Dabei entstanden Fette, Zucker und eben auch Aminosäuren. Der Fund im Kometenstaub legt nahe, dass solche Prozesse also nicht nur im Reagenzglas gelingen, sondern auf der Erde und anderen Himmelskörpern stattfinden können.

Theorien über den Ursprung des Lebens und die Entstehung der Arten gibt es seit mindestens 4.000 Jahren. In der Genesis (1. Buch Moses) trennte Gott am dritten Tag das Land vom Wasser und ließ darauf Gras wachsen, noch ehe er die Gestirne am Himmel verteilte. Die Menschen sind nach vielen Überlieferungen himmlischen bzw. göttlichen Ursprungs und stehen dementsprechend als „Krone der Schöpfung“ am oberen Ende einer Werteskala.

Selbst Darwin hielt den Evolutionsprozess noch für gerichtet im Sinne einer Höherentwicklung, da die Selektion nach seiner Auffassung zu einer Auswahl der jeweils besten Lösung führt. Heute setzt sich immer mehr die Auffassung durch,

dass auch die Selektion nur Zufallslösungen produziert – mit teils besserer, teils schlechterer Anpassung. Bei genauer Betrachtung lassen sich nicht einmal die Begriffe *besser* und *schlechter* im Zusammenhang mit dem Schlagwort „survival of the fittest“ quantifizieren, denn je nachdem welches Kriterium man anlegt – Populationsgröße, Zahl der Nachkommen pro Individuum, Körpergröße etc. – schneidet der Mensch manchmal gut und manchmal schlecht ab.

Von der Arche Noah bis Lamarck

Bis vor 200 Jahren galt es auch als selbstverständlich, dass alle existierenden Arten durch einen einmaligen Akt entstanden und danach weitgehend konstant blieben. Zwar gibt es Sintflut-Schilderungen wie die der Arche Noah in der Bibel und des Utnapischtim im Gilgamesch-Epos quer durch die Religionen, aber sie beschreiben kein Aussterben von Arten; die geretteten Paare vermehrten sich nach der Katastrophe unverändert weiter.

Kurz bevor Charles Darwin (1809-1882) geboren wurde, entwickelte der französische Biologe Jean-Baptiste Lamarck (1744-1829) endlich die erste echte Evolutionstheorie, die einen dynamischen Entwicklungsprozess annahm. Dem Zeitgeist entsprechend konnte dies allerdings nur eine gerichtete Höherent-

Molekulare Bildgebung zwischen Forschung und Klinik

Ein Paradigmenwechsel

Mit neuen Technologien dringt die medizinische Bildgebung auf die molekulare Ebene vor und induziert damit womöglich einen Paradigmenwechsel in Diagnostik und Therapie.

Der Begriff „Molekulare Bildgebung“ umschreibt die Diagnostik von Krankheiten auf der molekularen Ebene durch den Einsatz bildgebender Verfahren. So technisch diese Definition vordergründig klingen mag, so bedeutsam ist sie durchaus auch gesundheitspolitisch. Während noch vor wenigen Jahren in der kurativen Medizin Bildgebung als rein deskriptives, also morphologisch beschreibendes Verfahren eingesetzt wurde, entwickelt sich das Gesundheitssystem nun deutlich in Richtung „präventiv und prophylaktisch“. Bildgebung beschreibt heute eben nicht mehr nur morphologische Phänomene, sondern eröffnet vollkommen neue Einblicke in die molekularen Mechanismen der den Erkrankungen zugrunde liegenden pathophysiologischen und biochemischen Ereignisse und hat somit deutliche Auswirkungen auf bisherige Therapie- und Diagnostikverfahren.

Wo steht die molekulare Bildgebung heute in vorklinischer Forschung, in der

Klinik und im Routinelabor? Um diese Frage zu beantworten, sollten wir zuvor noch einmal das Grundprinzip betrachten. Eine Zielstruktur mit entsprechender Spezifität für die zu diagnostizierende Erkrankung (wie beispielsweise ein Oligonukleotid, Protein, Antikörperfragment oder Antikörper) wird durch Markierung zu einem diagnostischen Werkzeug, das dann optisch ausgelesen werden kann. Dafür stehen heute prinzipiell drei Verfahren zur Verfügung: Radionuklide, Markierungen für die Ultraschall-Technik und Fluoreszenzmarker.

Radiologie und Sonografie

Radioaktiv markierte Sonden lassen sich in der präklinischen Forschung und klinischen Diagnostik u.a. mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und *single photon emission computed tomography* (SPECT) nachweisen. Dabei steht der hohen Empfindlichkeit im picomolaren Bereich die (wenn auch nur geringe bis mäßige) Strahlenexposition der Patienten gegenüber. Kombiniert mit Verfahren wie der Magnetresonanztomographie – gemäß dem Motto „best of both worlds“ – sind diese Verfahren heute als multimodale Verfahren nicht nur in der

präklinischen Forschung, sondern auch am Patienten im Einsatz.

Vorteil dieser Verfahren ist zweifelsohne die Möglichkeit, den zu untersuchenden Körper vollständig zu penetrieren, was mit Licht/Fluoreszenz nicht möglich ist. Die Detektion von Fluoreszenz im Körperinneren scheitert an den physikalischen Limitationen der Eindringtiefe von Licht.

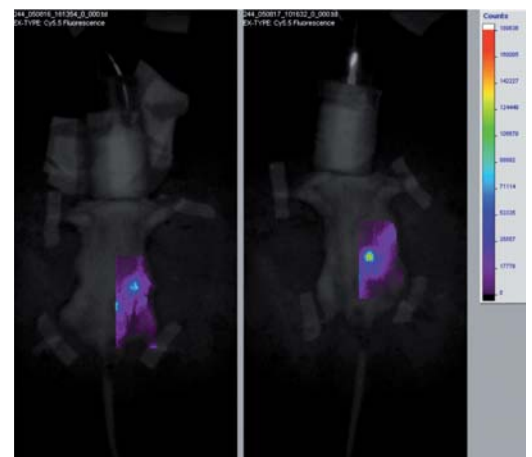
Einen Ausweg aus dem Dilemma zwischen Strahlenbelastung und Eindringtiefe könnten künftig Ultraschall-Verfahren bieten. Mittels Koppelung der Targets an z.B. luftgefüllte Nanopartikel lassen sich mit der Sonografie ähnlich gute Ergebnisse wie mit PET und SPECT bei hohen Eindringtiefen und ohne Strahlenexposition erzielen. In der Erforschung und Entwicklung neuer Ansätze leisten hier die Kollegen Prof. Ntziachristos (München) und Prof. Kiessling (Aachen) hervorragende Pionierarbeit.

Fluoreszenzmarker

Bereits heute haben auch fluoreszenzbasierte Verfahren in der dermatologischen Krebsdiagnostik, Gynäkologie (z.B. Mamma-Diagnostik), Urologie (z.B. Diagnostik Blasenkarzinom) und Neurochirurgie (z.B. Definition von Resektionsgrenzen



Nacktmaus mit einem implantierten humanen Nierenzellkarzinom. Die Zellen wurden im Labor mit einem fluoreszenzprotein-kodierenden Vektor transfiziert; eine zusätzliche Antibiotika-Kassette selektiert durch gezielte Behandlung mit dem dazu passenden Antibiotikum reine, fluoreszierende Zelllinien. Der Tumor befindet sich direkt unter der Haut auf der rechten Flanke. Seine Gefäßversorgung fluoresziert nicht, da sie von der Maus gebildet wurde. Mit diesem Modell lassen sich Tumoren, die noch nicht tastbar sind, frühzeitig erkennen. Es erlaubt auch, pharmakologische Substanzen mit Auswirkungen auf das Tumorstadium oder die Gefäßversorgung zu testen, z.B. Antiangiogenese-Medikamente, die die Bildung von Tumorgefäßen verlangsamen.



Laserbasierter Kleintierscanner. Die Maus wird in Narokose von einem Nahinfrarot-Laser durchleuchtet, das Bild aus Fluoreszenzsignalen vom Computer errechnet. Man sieht das Wachstum eines Tumors über die Zeit, links früh, rechts später – die Fläche ist größer und homogener. Die Farbskala korreliert mit der Zellzahl. Mit NIR-fluoreszierenden Antikörpern bzw. Medikamenten lassen sich z.B. molekulare Veränderungen am Tumor und/oder Therapieeffekte verfolgen.

beim Glioblastoma multiforme) Einzug gehalten. In der Rheumatologie werden laserbasierte Handgelenkscanner eingesetzt, um die autoimmunologisch bedingte Entzündung spezifisch zu detektieren, so die Diagnose schneller und einfacher zu stellen und vor allem früher eine Therapie zu ermöglichen, die irreversible Gelenkdestruktionen vermeidet.

In einer unlängst an der Göttinger Universitätsmedizin abgeschlossenen Studie zur Zulassung eines solchen Gerätes wurden viel versprechende Ergebnisse erzielt, über die in der nächsten Trillium-Ausgabe berichtet werden soll.

Multimodale Diagnostik

Der Trend geht dabei klar zur Kombination verschiedener technischer Verfahren in einem Gerät. Die Zukunft der klinischen Diagnostik via molekularer und optischer Bildgebung liegt sicher in ebendieser multimodalen Verbindung verschiedener Techniken wie der Kombination aus Ultraschall und Fluoreszenz oder von MRT und PET.

Am Übergang von der präklinischen Forschung zur klinischen Diagnostik werden für den Einsatz in der in-vivo Bildgebung am lebenden Organismus derzeit zahlreiche neue Produkte entwickelt. Ein besonders aktueller Trend ist der Wechsel von „klassischen“ Fluorophoren im grün-rot Bereich hin zur Nahinfrarot-Bildgebung (NIR). Um Zellen zum Leuchten zu bringen, schleust man seit einiger Zeit fluoreszenzprotein-kodierende genetische Vektoren und Fluoreszenzfarbstoffe ein. Zunehmend werden klassische Produkte wie das grüne Fluoreszenzprotein (z.B. eGFP) oder dessen rote Derivate (z.B. DsRED) durch Marker, die im NIR-Bereich leuchten, verdrängt.

Der Wechsel in den nahen Infrarotbereich (> 650 nm) erlaubt eine tiefere optische Penetration des zu untersuchenden Gewebes und minimiert zudem störende Autofluoreszenzen. Daraus resultiert letztlich ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis, das wiederum zu einer präziseren und sensitiveren in-vivo-Bildgebung führt.

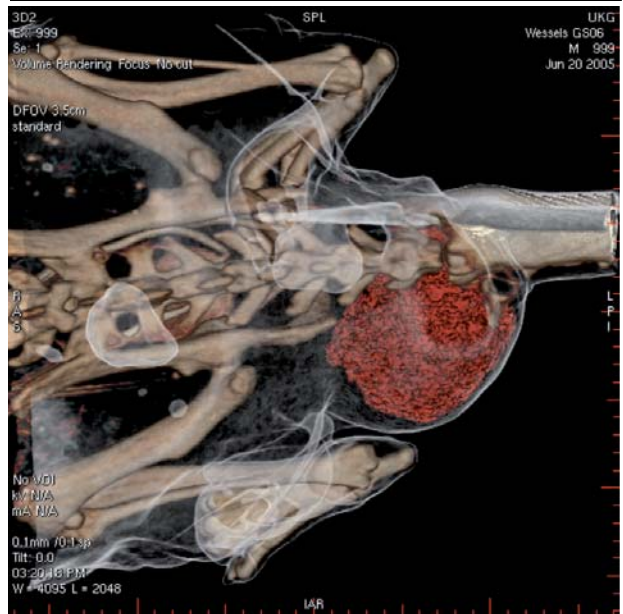
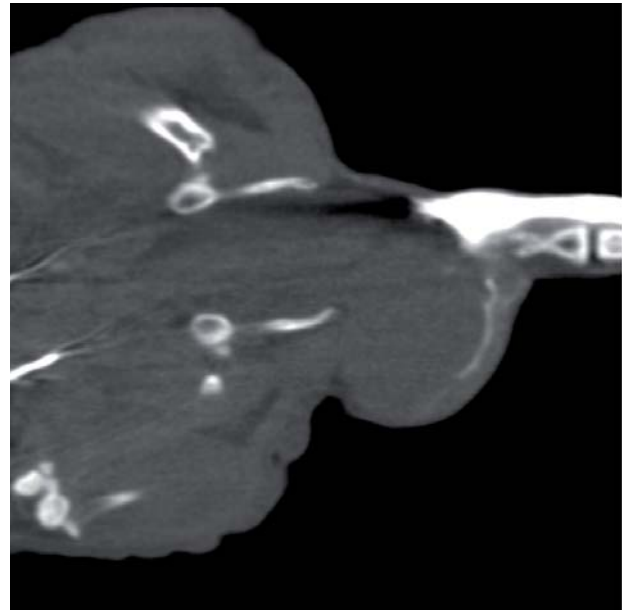
In der präklinischen Forschung an Kleintieren, beispielsweise in der Onkologie, ist der Einsatz von genetischen fluoreszenzprotein-kodierenden Vektoren im NIR-Bereich von großem Vorteil, da mit steigender Zellzahl das Fluoreszenzsignal des Tumors zunimmt. Hier kommen intravitale Mikroskope mit brillanten Optiken zum Einsatz, die es ermöglichen, im lebenden Tier einzelne markierte Tumorzellen in der Gefäßbahn in Echtzeit zu verfolgen und dabei sogar subzelluläre Strukturen zu erkennen.

Auch hier werden derzeit verschiedene Verfahren zu multimodalen Ansätzen kombiniert. So nützt die präklinische Forschung an der Göttinger Universitätsmedizin neben intravitalem Mikroskopieren vor allem laserbasierte Kleintierscanner und einen Flachdetektor-Volumencomputertomographen (fp-VCT) für das Auslesen der Signale (readout). Die zweidimensionalen Bilder des Laserscans können dann mit den dreidimensionalen Daten des fp-VCT verrechnet und überlagert werden, so dass Bilder von faszinierender Anschaulichkeit entstehen.

Auch in der mikroskopischen Diagnostik wird durch neue Verfahren die optische Eindringtiefe in Gewebe immer weiter optimiert. So lassen sich heute mit der Multiphotonen-Mikroskopie und gut ausgestatteten konfokalen Mikroskopen Tiefen von bis zu einem Millimeter erreichen. Die optische Auflösung solcher Systeme wird dabei durch neue Entwicklungen wie der Stimulated Emission Depletion (STED)-Mikroskopie durch Prof. Stefan Hell immer weiter verbessert.

Laserbasierte Systeme haben dabei ihre Stärke in der hervorragenden Bildqualität und in der Möglichkeit, 3D-Aufnahmen zu erzeugen. Ihre Schwäche bleibt die Echtzeitbildgebung, bedingt durch den Scan in xy-Richtung und die Verwendung von Photomultipliern gegenüber schnellen CCD-Kameras.

Die Weiterentwicklung der hier dargestellten Techniken und ihre Auswirkung auf die diagnostische Bildgebung und Labordiagnostik bleibt extrem spannend. Erkennbar ist schon jetzt, dass die molekulare Bildgebung zu einem verbesserten Verständnis vieler



Vergleich von konventioneller Röntgentechnik (oben) und Flachdetektor-Volumencomputertomografie (fp-VCT, unten) bei einem Tumor in der Maus. Deutlich erkennbar sind in kontrastmittel-optimierter Darstellung die unterschiedlichen Strukturen, deren differente Dichte über eine Falschfarbkodierung zum farbigen Bild führt.

Pathomechanismen bei bislang schwer zugänglichen chronischen Erkrankungen führt, und dass sie mit diesen Erkenntnissen dann auch rasch Eingang in die Klinik findet. So kann sie zu einer früheren Diagnostik und individuelleren Therapie führen und dazu beitragen, Spätschäden zu minimieren.



Dr. Johannes Wessels
Molecular & Optical Live Cell
Imaging, Universitätsmedizin
Göttingen, johannes.wessels@
med.uni-goettingen.de

Stammzelltransplantation

Die Erfolgsgeschichte der Transplantation blutbildender (*hämatopoetischer*) Zellen begann mit einem Ereignis, das die Welt erschütterte: Nach dem Abwurf der Atombomben von Hiroshima und Nagasaki wurde rasch klar, dass radioaktive Strahlung zur Zerstörung des Knochenmarks führen kann. Diesen Umstand macht man sich heute bei der Leukämiebehandlung therapeutisch zunutze, wohl wissend, dass dabei nicht nur die bösartigen Zellen, sondern auch die gesunden Stammzellen zugrunde gehen.

Ohne spezifische Therapie wäre diese Komplikation für den Patienten tödlich, da er nicht mehr in der Lage wäre, Blutzellen jedweder Art (rote, weiße und Blutplättchen) zu bilden. 1957 gelang die erste Übertragung von stammzellhaltigem Knochenmark von einem gesunden auf einen leukämiekranken Zwilling, 1968 die erste allogene Transplantation zwischen nicht Verwandten. Heute gibt es in Deutschland über 100 Stammzell-Transplantationszentren.



Das klassische Verfahren ist die Übertragung von stammzellhaltigem Blut aus dem Knochenmark. Dem Spender wird dabei mit einer kräftigen Nadel in Vollnarkose etwa ein Liter Knochenmark-Blut-Gemisch entnommen, das aufgereinigt und in einen Blutbeutel überführt wird. Dieses Transplantat wird dann aus dem Beutel über einen Katheter in den Empfänger transfundiert.

Weniger eingreifend als diese Knochenmarkspende ist die Blutstammzellspende. Dabei wird dem Spender etwa eine Woche lang eine hormonartige Substanz (G-CSF) gespritzt, die bewirkt, dass Stammzellen aus dem Knochenmark ins Blut übergehen. Dort können sie dann mittels Apherese (Blutzellseparation) herausgefiltert und in einen Blutbeutel überführt werden.

Die transplantierten Stammzellen finden ihren Weg von selbst in die Knochen des Patienten und fangen nach etwa zehn Tagen mit der Produktion neuer Zellen an. Dabei teilen sie sich nach derzeitiger Auffassung "asymmetrisch", das heißt eine der beiden Tochterzellen behält ihre blutbildenden Stammzeleigenschaften bei, die andere reift zu einem der drei oben genannten Zelltypen und wandert in den Blutkreislauf aus.



Züchtung hämatopoetischer Stammzellen

Erste Erfolge

Blutbildende Stammzellen spielen eine bedeutende Rolle bei der Leukämiebehandlung. Außerhalb des Körpers lassen sie sich bislang nicht in ausreichender Menge vermehren, aber die Erforschung der optimalen Milieubedingungen macht Fortschritte.

Die hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) sind die wohl bestuntersuchten adulten Stammzellen überhaupt. Sie werden seit über 30 Jahren für die Behandlung von Leukämiepatienten nach aggressiver Strahlen- oder Hochdosis-Chemotherapie eingesetzt, um die zerstörte Blutbildung wieder herzustellen. In Zellpräparaten enthaltene HSZ haben die Fähigkeit, über den Blutkreislauf in das Knochenmark des Patienten einzuwandern, sich dort einzunisten und ihre normale hämatopoetische Funktion aufzunehmen; so leisten sie einen entscheidenden Beitrag zur Heilung des Patienten.

Da sich die gesunden körpereigenen HSZ des Patienten nicht vollständig von den leukämischen Zellen trennen lassen, muss man in der Regel auf Spendermaterialien zurückgreifen. Neben herkömmlichen Knochenmarkspenden setzen sich zunehmend Stammzellpräparationen durch, die nach Zytokin-Stimulation aus peripherem Blut der Spender durch Apherese isoliert werden oder aus Resten von Nabelschnurblut stammen. Zunehmend propagieren kommerzielle Unternehmen zu diesem Zweck auch die vorsorgliche Einlagerung körpereigener (autologer) Nabelschnur Stammzellen von Neugeborenen, doch dies ist kritisch zu sehen: Im Nabelschnurblut von später an Leukämie erkrankten Kindern wurden bereits zum Zeitpunkt der Entnahme maligne Zellen nachgewiesen.

Die große Hoffnung der Forscher ist es natürlich, diese Zellen außerhalb des Körpers (*ex vivo*) zu züchten. Entscheidend dabei ist, dass sie ihre Stammzelei-

genschaften behalten und nicht ausreifen. Auch wenn inzwischen verschiedene Bedingungen beschrieben wurden, die die Reifung in der Zellkultur deutlich verlangsamen, lassen sich HSZ außerhalb des Körpers leider immer noch nicht in nennenswertem Maßstab expandieren.

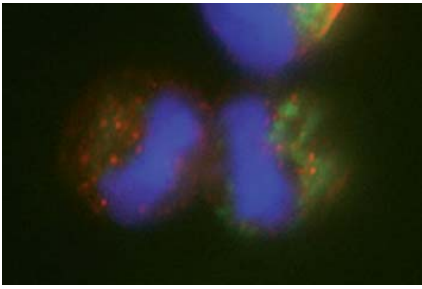
Aufgrund von Beobachtungen an transplantierten Patienten und Versuchstieren kann man zwar davon ausgehen, dass sich menschliche HSZ grundsätzlich vervielfältigen können, aber bislang ist es den Forschern noch nicht gelungen, die *in vivo* herrschenden Expansionsbedingungen in der Zellkultur nachzustellen. Weltweit arbeitet man deshalb an der Aufklärung der Mechanismen, die die Stammzeleigenschaften *in vivo* erhalten und die Zellvermehrung steuern.

HSZ befinden sich normalerweise sowohl beim Menschen als auch bei der Maus in bestimmten Regionen im Knochenmark, den so genannten Stammzellnischen. Verschiedene Gruppen versuchen, das biochemische Milieu dieser Nischen zu charakterisieren, um es in Kultur besser nachbilden zu können.

Dr. Robert Oostendorp von der Technischen Universität München berichtete bei dem IGLD Meeting 2009, dass seine Arbeitsgruppe in der Mikroumgebung der Knochenmarkszellen von Mäusen stromale Zellen fand, die lösliches Sfrp1 (sezerniertes Frizzled-ähnliches Protein 1) produzieren. Es übt einen deutlichen Einfluss auf das Zellteilungs- und Differenzierungsverhalten von Stammzellen aus und scheint eine notwendige Voraussetzung dafür zu sein, die Zahl der murinen hämatopoetischen Stammzellen *in vivo* und *in vitro* zu erhalten.

Eigene Experimente

Oft wurde postuliert, dass sich Stammzellen asymmetrisch teilen und eine der entstehenden Tochterzellen die Stammzellefähigkeit der Pluripotenz beibehält, während die andere Tochterzelle zur Reifung bestimmt ist. Solche asymmetrischen Zellteilungen sind in Modellorganismen wie der Fruchtfliege und dem Fadenwurm sehr gut untersucht. Dort konnten auch Proteine identifiziert werden, die während der Zellteilung ungleich auf die entstehenden Tochterzellen verteilt werden und für das unterschiedliche Schicksal der beiden Tochterzellen verantwortlich sind.



Asymmetrische Teilung einer Stammzelle: Während das rot angefärbte Protein gleichmäßig auf beide Tochterzellen verteilt wird, erhält nur eine von beiden das grün angefärbte Protein. Der blaue Farbstoff markiert die DNA der sich teilenden Zelle.

Bei menschlichen hämatopoetischen Stammzellen suggerierten Beobachtungen

zwar ebenfalls die Fähigkeit zur asymmetrischen Teilung, jedoch waren bislang keine Proteine bekannt, die wie im Tiermodell ungleich verteilt werden. Unsere Gruppe überprüft derzeit das Modell der asymmetrischen Zellteilung. Durch eine Kombination durchflusszytometrischer und mikroskopischer Techniken ließen sich vier Proteine identifizieren, die in einigen hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen ungleich auf die bei der Teilung entstehenden Tochterzellen verteilt werden. In der Abbildung ist dies durch die unterschiedliche Fluoreszenz der markierten Antikörper erkennbar. Durch dieses Experiment konnten wir erstmals die aus Tierversuchen postulierte asymmetrische Verteilung von Proteinen in menschlichen Stamm- und Vorläuferzellen belegen.

In weiterführenden Studien untersuchen wir nun die Funktion, die diese asymmetrisch verteilten Proteine auf die beiden Tochterzellen ausüben. Wir hoffen, dadurch mehr über die Biologie dieser Zellen und ihre Züchtung außerhalb des Organismus zu lernen.

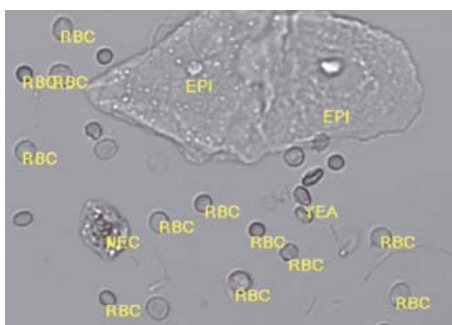
Es ist sicherlich noch ein längerer Weg, bis eine Stammzelllexpansion im klinischen Maßstab und unter klinisch kompatiblen Bedingungen durchgeführt werden kann. Wir sind aber optimistisch, dass es uns Wissenschaftlern in der kommenden Dekade gelingen wird.

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Bernd Giebel
Institut für Transfusionsmedizin
Universitätsklinikum Essen
bernd.giebel@uk-essen.de

Effizienzgewinn durch vollständige Automatisierung des mikroskopischen Sediments

Intelligenter Workflow im Harnlabor

SediMAX heißt der jüngste Urin-Analyser von A. Menarini Diagnostics. Er bietet eine schnelle, anwenderfreundliche und zuverlässige Hightech Anwendung für den herkömmlichen mikroskopischen Urinsediment-Untersuchungsprozess. Diese Methode erweist sich als essentiell für eine Vielzahl von Erkrankungen.



Eine intelligente Software identifiziert die verschiedenen Zelltypen aufgrund morphologischer Kriterien.

Dank seines integralen Mikroskops und seiner Bildverarbeitungs-Software kann SediMAX eine Vielzahl von Partikeln identifizieren. Daraus erstellt SediMAX eine Zählstatistik jedes Partikels der Probe und liefert eine Gesamt-Interpretation der Ergebnisse. Während SediMAX die gesamte Arbeit sorgfältig, präzise und richtig (bis

zu 80 Proben / Stunde) erledigt, kann sich der Anwender auf andere Labortätigkeiten konzentrieren. Das Besondere an dem Sedimentanalyser ist sein Gedächtnis. Nach der Testdurchführung unterstützen eine anwenderfreundliche PC-Bedienung und die komplett zugängliche Datenbank mit den gesamten Bildern am Bildschirm eine Nachbewertung der Proben für die problematischsten, vom System markierten Fälle. Die für die Erstellung der Diagnose erforderliche Erfahrung des menschlichen Anwenders und dessen Bewertung werden auf diese Weise für die Nach-Evaluierung von Proben auf dem Bildschirm systematisch mit einbezogen und genutzt.

Die auf dem Monitor angezeigten Bilder entsprechen denen der herkömmlichen mikroskopischen Untersuchung. D.h., es handelt sich um eine Gesamtgesichtsfeld-Darstellung, mit der Möglichkeit, Einzelpartikel noch zusätzlich heraus zu vergrößern. Dieses einzigartige Merkmal erlaubt auch mehr als einem Anwender gleichzeitig die Betrachtung des Bildschirms und die Diskussion der Bilder. Daraus ergibt sich der Zusatznutzen – den SediMAX für Schulungszwecke einzusetzen.

Der SediMAX bietet in Kombination mit dem Harnstreifen-Vollautomaten ein System für den kompletten Harnbefund. Verbunden werden die zwei Systeme mittels einer mechanischen Verbindungsbrücke. Mit der Kombination erhält der An-

wender einen Gesamtbefund durch eine chemische und eine Sediment-Analyse, der ihm ein Höchstmaß an Sicherheit bei der Interpretation bietet.

Nach der chemischen Analyse durch den Harnstreifen-Vollautomaten kann mittels eines integrierten PC-Interfaces eine Zuweisung ausschließlich der positiven Proben zum SediMAX für die Sediment-Analyse erfolgen. Am Ende des Prozesses erscheint der gesamte Befund sowohl aus chemischer als auch Sediment-Analyse simultan auf dem Bildschirm. In der Kopplung bilden Harnstreifenautomat und SediMAX damit ein optimales Gespann zur Erreichung von Qualität, Ergebnissicherheit und schnellerer Befunderstellung.

Durch den vollautomatischen Kombinationsbetrieb sowohl der Teststreifenanalytik als auch des Harnsediments wird die erwünschte Optimierung der Labororganisation (Workflow-Optimierung) im Harnlabor erreicht. Einfach, zuverlässig sowie zeit- und kostensparend erfüllt SediMAX die Anforderungen von Labors aller Größen. Damit wird er sich in kürzester Zeit als unersetzlicher Bestandteil effizienter Labore erweisen.

Dr. Christian Heller, Produktmanager
A. Menarini Diagnostics Deutschland
Division der BERLIN-CHEMIE AG
Glienicke Weg 125, 12489 Berlin
cheller@menarinidiagnostics.de

Plädoyer für die Systembiologie

Das Genzentrum der Ludwig-Maximilians-Universität München regt den Aufbau eines Forschungsnetzwerks für Systembiologie an, um bestehende Kompetenzen in diesem wichtigen Fachgebiet zwischen Molekularbiologie und Zellbiologie weiter auszubauen.



Die Lebenswissenschaften treten nun in ein neues Zeitalter ein. Erstmals können die Bestandteile ganzer lebender Zellen quantitativ bestimmt und deren Wechselwirkungen analysiert werden. Dies eröffnet die Möglichkeit, biologische Systeme im Computer zu modellieren, was zu einem tiefen Verständnis der Grundprozesse des Lebens führt. Dieser neue Forschungszweig der Lebenswissenschaften wird Biosystemforschung oder Systembiologie genannt.

Die Systembiologie will Veränderungen in medizinisch relevanten Prozessen wie etwa Stoffwechsel, Zellwachstum oder Medikamentenwirkungen vorhersagen und gezielt steuern können und daraus neue Therapieansätze und biotechnologische Verfahren ableiten.

In Europa werden derzeit in der Schweiz (SystemsX/ETH), in Heidelberg (EMBL/DKFZ/Bioquant) und in Berlin (MDC) Zentren für Systembiologie etabliert. Auch in Bayern ist eine solche Gründung sinnvoll, da es bereits sehr gute Forschungsansätze mit Kapazitäten in München, Würzburg und Regensburg gibt, die gestärkt und zusammengeführt werden sollten. Dank der exzellenten Forschungsmöglichkeiten und Infrastruktur (Exzellenzcluster, Eliteuniversitäten) konnte mit Prof. Ulrike Gaul aus den USA eine herausragende Wissenschaftlerin für die Münchner Universität (LMU) gewonnen werden, die zu den weltweit Besten in der Systembiologie zählt.

Zu den vorgeschlagenen Maßnahmen gehört im ersten Schritt ein zentrales interinstitutionelles Labor für Systembiologie in München mit 6 bis 8 Nachwuchsgruppen, im zweiten Schritt ein Bayern-weites Forschungsnetzwerk.

Prof. Dr. Patrick Cramer
Genzentrum der LMU München

Zum 25-jährigen Jubiläum

Am 5. November feiert das Münchner Genzentrum sein 25-jähriges Jubiläum mit einem Festakt und einem Symposium über Systembiologie am folgenden Tag. Hier ein Auszug aus dem Programm vom 6. November 2009:

Prof. Dr. Patrick Cramer, München
Die Lebenswissenschaften auf dem Weg zur molekularen Systembiologie
Prof. Dr. Peter Oefner, Regensburg
Computerwissenschaften: Das unentbehrliche Kind der Genomik
Prof. Dr. Rainer Spang, Regensburg
Statistische Validierung: Ein Engpass auf dem Weg zur translationalen Genomik
Prof. Dr. Ralf Zimmer, München
Bioinformatik = Algorithmische Systembiologie?
Dr. Thomas Schlösser, München
Klassische Mutagenese vs Genomic Design aus der Sicht der Industrie
Prof. Dr. Ulrike Gaul, München
Systembiologie - Trends, Herausforderungen und Zukunftsperspektiven
Prof. Dr. Klaus Lindpaintner, Basel
Personalisierte Medizin: Funktionelle Genomforschung mit dem Patienten im Blickpunkt
Podiumsdiskussion
Wird die Systembiologie halten, was die Genomforschung versprochen hat?

Molekularpathologie und personalisierte Krebstherapie

Die Medizin nimmt in einem wichtigen Sektor der Patientenversorgung erfreulich zielstrebige Fahrt auf: in der Tumormedizin. Für die personalisierte Krebstherapie identifiziert der Pathologe individuelle molekulare Merkmale des Tumors. Daran orientiert sich dann das neue Therapieparadigma der behandelnden Ärzte mit speziell zugeschnittenen medikamentösen Therapien.

Nur vorläufig letztes Beispiel ist hier Gefitinib bei nicht-kleinzelligem Lungenkrebs. Die gesuchte Mutation liegt nur bei 10 bis 15 Prozent der Patienten vor, doch diese sprechen dann mit einer Wahrscheinlichkeit von 90 Prozent auf die Substanz an. Ähnlich viel versprechende Befunde

gibt es auch für das Mamma-, Darm- und Magenkarzinom.

Das Fachgebiet Pathologie hat sich mit universitären und privaten Instituten auf die neuen Erkenntnisse eingestellt und in enormer Schnelligkeit gehandelt. Vom Start weg wurde durch Ringversuche die Qualität geprüft und die Versorgung mit molekularpathologischer Diagnostikkapazität bundesweit sichergestellt.

Zudem ist die interdisziplinäre Arbeit mit den behandelnden Ärzten in den Tumorzentren im Aufbau oder im Gang. Die klinischen Studien werden kleiner und handhabbarer. Auch die An-

passung des Aufbaus der in der Onkologie tätigen pharmazeutischen Firmen läuft auf vollen Touren. Wie man sieht: Aufbruchstimmung und neue Strukturen allerorten, und irgendwie entgegen dem allgemeinen Trend zum Klagen über die aktuelle Gesundheitspolitik. Es sind Strukturen, die sich mit großer Selbstverständlichkeit von selbst bilden, weil es um spannende Wissenschaft und gleichzeitig um Patientenversorgung geht.



Gisela Kempny
Berufsverband
Deutscher Pathologen

25 Jahre PCR

Kary Mullis on Stage

Einer der bedeutendsten Nobelpreisträger der Biowissenschaften besuchte Anfang März die Biotechnologiehochschule Weihenstephan anlässlich des 25. Geburtstags der PCR-Technologie.



Hoher Besuch in Weihenstephan bei Freising: In der Mitte Nobelpreisträger Prof. Kary Mullis, eingerahmt von Dr. M. Pfaffl (BioEPS, TU München) und Prof. W.A. Herrmann (Präsident TU München) zur Linken und von Prof. H.H.D. Meyer (Physiologie, TU München) und Prof. G. Wenzel (Dekan TU München) zur Rechten.

In diesem Jahr feiert die Polymerase-Kettenreaktion, kurz PCR, ihren 25. Geburtstag. Für seine bahnbrechende Entdeckung erhielt der US-amerikanische Biochemiker Prof. Kary Mullis 1993 den Nobelpreis für Chemie. Ohne PCR wäre moderne Genanalytik und Biotechnologie nicht vorstellbar: Sie ist ein unverzichtbares Werkzeug für die Erkennung von Erbkrankheiten, Krebs und Infektionen, hilft Verbrechen aufzuklären und Gene zu klonen und war nicht zuletzt eine der methodischen Grundlagen für das Human Genome Projekt, das neben der Raumfahrt als das größte Menschheitsprojekt des 20. Jahrhunderts gilt.

Im März dieses Jahres konnte die bayerische Firma BioEPS in Kooperation mit der Technischen Universität München den Nobelpreisträger als Redner für ihr weit über Deutschland hinaus renommiertes *qPCR Symposium* gewinnen. 550 Teilnehmer aus 55 Nationen wurden so Zeugen eines beeindruckenden Rückblicks auf ein Vierteljahrhundert Wissenschaftsgeschichte.



Der Veranstaltungsort Weihenstephan bei Freising, bekannt durch die älteste Brauerei der Welt, die heute noch in Betrieb ist, tat ein Übriges zum historischen Flair, ist doch die Braukunst die älteste biotechnologische Anwendung überhaupt.

Zahlreiche Anekdoten ranken sich um die Entdeckung der zyklischen in-vitro Verdopplung von DNA, darunter die Geschichte von den Reifenspuren, die der Nobelpreisträger beim Vor- und Zurücksetzen seines Autos erblickte bis zur psychedelischen Wirkung der damals beliebten Partydroge LSD, die die Eingebung befördern soll. Gesichert ist, dass das Originalverfahren extrem umständlich war, heute aber

insbesondere in Form der quantitativen PCR (qPCR) Eingang in die Routinelaboratorien der Biochemie und Medizin gefunden hat.

Die Seminar- und Vortragsveranstaltungen von BioEPS dienen dazu, diese Technologie einer breiten Anwendergemeinde nahezubringen. Spezielle Einsatzgebiete der Technologie wie *Diagnostics and Molecular Markers, Single-cell, RNAi Analysis* und *Normalization, Optimization and Standardization* wurden auf dem *qPCR-Symposium 2009* durch hochkarätige Beiträge von unterschiedlichsten Forschungsgruppen vorgestellt.

Das nächste internationale Symposium findet vom 7.-9. April 2010 in Wien statt (siehe nebenstehende Ankündigung). Im Oktober und November 2009 sind noch einige Kursplätze für qPCR Core, Biostatistik und Projektmanagement frei (siehe www.bioeps.com).

Dr. Martina Reiter
Geschäftsführerin
Tel. 08161/53369-83

Steckbrief



- Gründung 2008
- Geschäftsführung Dr. Martina Reiter
- Branche: Biotechnologie
- Schwerpunkt qPCR: Fortbildungen, Event Management, projektbezogene Forschung
- Kurse: qPCR Core, Single-Cell, miRNA, Biostatistics, Project Management
- Neue Kursmodule 2010: Arrayanalysis/ Bioinformatik, Qualitymanagement, HRM

One of IZB

Das Innovations- und Gründerzentrum Biotechnologie (IZB) verfügt über Standorte in Martinsried bei München und Weihenstephan bei Freising. Weihenstephan bietet für BioEPS ideale Räumlichkeiten für Laborarbeiten und Seminarveranstaltungen und ist durch seine günstige Lage zum Flughafen München vor allem für internationale Gäste hervorragend erreichbar.

Die Veranstaltung von Symposien und Kongressen ist eines der Hauptbetätigungsfelder von BioEPS. Um dem großen Interesse an den vielfältigen Anwendungsbereichen der qPCR gerecht zu werden, veranstaltet die Firma auch 2010 wieder einen internationalen Kongress, zu dem rund 250 Teilnehmer erwartet werden. Unter dem Motto *The ongoing evolution of qPCR* finden vom 7.-9. April nächsten Jahres in Wien Experten der quantitativen PCR aus über 55 Ländern zusammen. Stets aktuelle Informationen gibt es unter www.qpcr2010-vienna.net.

qPCR-Kurse und Forschung

Fortbildungskurse werden von BioEPS regelmäßig angeboten und erfreuen sich regen internationalen Interesses. Mit kundenspezifischen Programmen geht BioEPS auf individuelle Probleme ein und zeigt Lösungsmöglichkeiten auf.

Im Bereich Forschung arbeitet BioEPS eng mit der TU München und verschiedenen Firmen zusammen, um neueste Erkenntnisse im Bereich qPCR zu gewinnen, die dann auch in den Kursen weitergeben werden können.

Dr. Martina Reiter
BioEPS GmbH im Gründerzentrum IZB
Lise-Meitner-Straße 30, 85354 Freising
martina.reiter@bioeps.com
www.bioeps.com

