

## Das grüne Schwein

Im Dezember 2006 erfanden chinesische Forscher um Liu Zhonghua ein „Leuchtschwein“, das im Dunkeln grün fluoreszierte und sogar leuchtende Ferkel zur Welt brachte. Ob bereits ein kommerzieller Einsatz dieser gentechnologischen Konstruktion, z.B. als Biolampe für den Nachttisch, patentiert wurde, ist uns nicht bekannt, aber auf jeden Fall wurde die grüne Biotechnologie damit um eine Errungenschaft reicher, die die Bezeichnung grün wirklich verdient.

Trotz so PR-wirksamer Erfindungen steht es hierzulande um den Ruf biotechnologischer Anwendungen in der Tier- und Pflanzenzucht schlecht. Die Negativschlagzeilen zur EU-Zulassung von Klonfleisch als Lebensmittel haben Mitte Juni wieder einmal klar gezeigt: Biotechnologisch veränderte Schweine müssen in Deutschland nicht fürchten, verzehrt zu werden, egal ob grün oder nicht. Warum das so ist, beleuchten wir auf Seite 83.

Eine wesentlich bessere Presse hat bei uns dagegen die rote Biotechnologie, also

die Anwendung in der Medizin. Entsprechend hoch sind auch deren Impulse für die Wirtschaft: Nach den Erhebungen von Ernst & Young entfallen 38% aller Biotech-Arbeitsplätze in Deutschland auf therapeutische und 10% auf diagnostische Entwicklungen. Dazu kommen 47% für

unterstützende Technologien und Dienstleistungen, die ebenfalls zum Großteil der Medizin dienen. Für grün bleiben da nicht einmal 5%.

Der unten angekündigte Kongress in Potsdam widmet sich einer besonders attraktiven „enabling technology“, nämlich der Konstruktion künstlicher Gewebe und Organe als

Ersatz für Versuchstiere in der Pharmaforschung. Ein möglicher Hightech-Ansatz für die Transplantationsmedizin wird auf S. 82 vorgestellt: Zellen aus dem Tintenstrahldrucker.

Wenn das so weitergeht, können wir auch problemlos auf die geklonten EU-Schweine verzichten. Dann drucken wir unser Schnitzel einfach aus.

gh, cbt



### Komplexe Wechselwirkungen

Die weltweiten Fehlprognosen über die allgemeine Toxizität von Chemikalien und speziell die verheerenden Fehleinschätzungen von Arzneimittelrisiken wie zum Beispiel für VIOXX und TGN 1248 haben uns in den letzten Jahren vor allem eines vor Augen geführt: Es gibt noch immer keine adäquaten Methoden zur Vorhersage komplexer Wechselwirkungen von Substanzen mit dem menschlichen Organismus.

Ein Durchbruch könnte mit miniaturisierten dreidimensionalen menschlichen Organ- und Gewebekulturen erreicht werden: Sie bilden die Architektur und das Mikromilieu ihrer natürlichen Pendanten originalgetreu nach und könnten deshalb die reale Situation bei der Substanzexposition durchaus widerspiegeln. Derart aufwändige technische Lösungen können aber nur aus interdisziplinärem Zusammenwirken von Ingenieurwesen, Biologie, Physik, Medizin und Werkstoffkunde erwachsen.

Da sich dieses Magazin dezidiert der Interdisziplinarität verschrieben hat, ist es mir eine Freude, die Trillium-Leser im Namen der DECHEMA zum Symposium *Organotypic Tissue Culture for Substance Evaluation* einzuladen.



Dr. Uwe Marx  
ProBioGen AG  
Vorstandsmitglied  
der Fachgemeinschaft  
Biotechnologie der  
DECHEMA e.V.

## Organotypic Tissue Culture for Substance Evaluation

September 22 – 25, 2009 · Kongresshotel Potsdam/Germany

- Scaffolds emulating ECM of various organs
- 3D organ culture for substance testing
- *In vitro* vascularisation and multi-organ systems
- Microsystems technologies for *in vitro* organ culture
- Substance exposure *in vitro*
- Visions and future trends

SPONSORED BY THE



DECHEMA e.V.



[www.dechema.de/tissue09](http://www.dechema.de/tissue09)

Zum Darwinjahr

# Evolutionenbiologie im Genomzeitalter

**Neue Sequenziertechniken ermöglichen die immer schnellere und preisgünstigere Entzifferung ganzer Genome. Dadurch erschließen sich einzigartige Möglichkeiten, mehr über den Menschen und seine Stellung als biologische Art in der Natur zu erfahren.**

Das Gelingen des Humangenomprojekts ist zweifelsohne einer der symbolträchtigen Meilensteine der Naturwissenschaft, und der seitdem exponentiell wachsende Erkenntnisfortschritt übt nicht nur einen großen Einfluss auf die medizinische Forschung aus, sondern steuert auch ständig neue Fakten, die die Evolution des Menschen erhellen, bei. Darwin schloss den Menschen zunächst nur äußerst vorsichtig in seine moderne Evolutionslehre ein.

Um die Frage, ob auch der Mensch Teil der Evolution sei, wurde damals in England eine heftige Debatte geführt zu der Darwin zunächst schwieg. In seinem Buch „Entstehung der Arten“ findet sich dazu nur ein Satz: „Licht wird auf den Ursprung der Menschheit und ihre Geschichte fallen“, schrieb er 1859. Zwölf Jahre später erschien „Die Abstammung des Menschen und die geschlechtliche Zuchtwahl“. Hier legte Darwin explizit dar, dass der Mensch mit den Menschenaffen (Hominiden) und anderen Primaten gemeinsame Vorfahren haben muss – für damalige Begriffe eine Ungeheuerlichkeit.

Konzeptionelle und technische Neuerungen der letzten 20 Jahre führten zur Entstehung eines neuen Zweiges in der Biologie, der vergleichenden Genomforschung, die über die deskriptive und funktionelle Genomik hinausgeht.

Die Möglichkeit, aus der Genom-Perspektive biologische Prozesse wie Anpassung und Speziation zu beleuchten, wird umwälzende Auswirkungen auf die Evolutionsbiologie haben. Dabei zeichnet sich ab, wie wichtig die neuen Sequenziertechnologien sind, um die bisher notwendige Beschränkung auf einige wenige (Modell-)Organismen zu überwinden und zu einer tatsächlich evolutionären Genomik, der Evolutionsbiologie im Genomzeitalter zu kommen.

Sind zwei Menschen nicht sehr nah verwandt, dann ist zwischen ihnen mit einigen Millionen winzigen genetischen Unterschieden zu rechnen. Überwiegend betreffen sie Einzelnukleotid-Polymorphismen (engl. SNPs), aber häufiger als bis vor kurzem gedacht können auch längere DNA-Abschnitte variieren, zum Beispiel in Form von Kopienzahlvarianten (engl. copy number variations - CNVs). In ihrer Gesamtheit machen sie nur etwa ein Promille des Genoms aus, doch das reicht offenbar für die Unterschiede in den individuellen Eigenschaften.

Die Variabilität entsteht durch „Kopierfehler“, wenn die DNA in den Vorläufern von Ei und Samenzellen dupliziert wird. Dieser Prozess hat eine sehr hohe, aber eben keine absolute Genauigkeit. Fällt ein Duplizierfehler nicht in einen Bereich, in dem die genaue Sequenz für ein korrektes Funktionieren lebenswichtig ist, dann kann er an die Nachkommen weitergegeben werden. Sowohl positive und negative Auslese als auch der Zufall können bewirken, dass sich eine solche genetische Veränderung nach vielen Generationen teilweise in einer Population oder auch

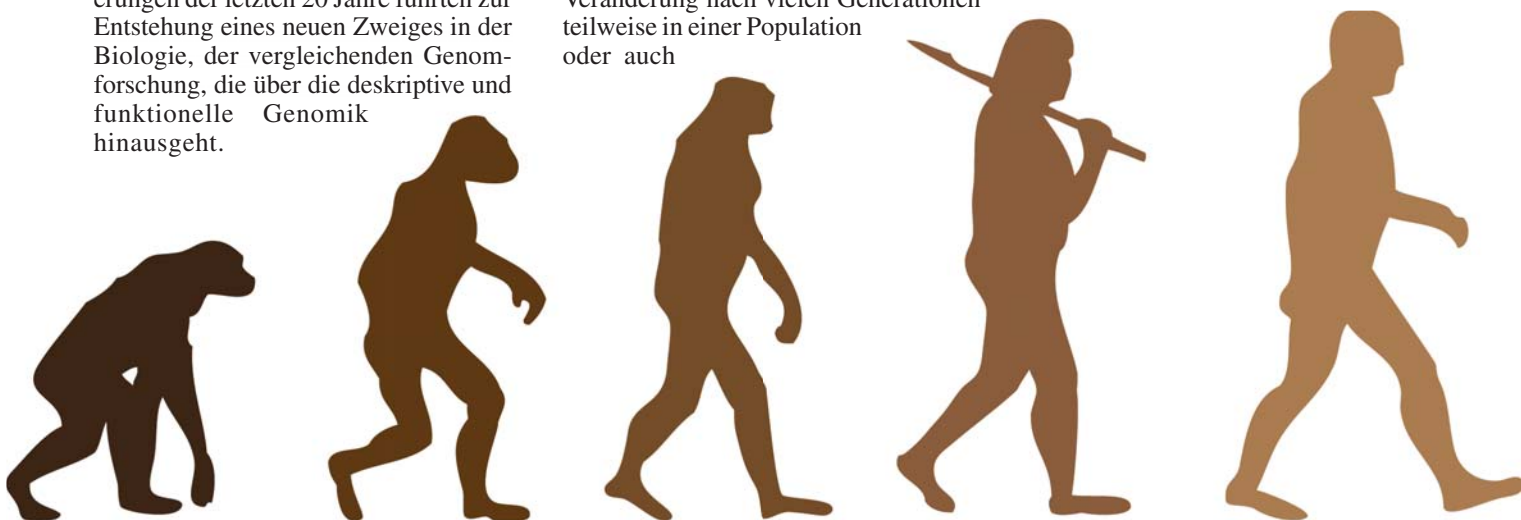
bei allen Exemplaren einer Spezies durchsetzt. Man spricht dann von einer Mutation.

Untersuchungsgegenstand der molekularen Evolutionsbiologie ist DNA aus Relikten ausgestorbener Organismen oder aus heutigen Lebewesen. Im ersten Fall kann man nur eine einzige Sequenz bestimmen und datiert zusätzlich das Relikt. Im zweiten Fall studiert man die Variation von Sequenzen innerhalb einer Art oder zwischen den Arten und entwickelt Computermodelle, welche die Entstehung dieser Unterschiede als einen Verzweigungsprozess entsprechend des phylogenetischen Baumes erklären.

## Molekulare Uhr

Die Sequenzierung von fossiler DNA wird dadurch erschwert, dass schon kurz nach dem Tod eines Organismus, umso mehr nach mehreren 10 Tausend Jahren, nur noch kurze und chemisch modifizierte Bruchstücke vorliegen, die eine Entzifferung nicht mehr gestatten. Der Vergleich zwischen heutigen Arten liefert zwar reicheres Datenmaterial, wird aber durch Unsicherheiten bei der Computermodellierung (etwa einen ungleichmäßigen Gang der so genannten molekularen Uhr), beeinträchtigt.

Dennoch haben beide Methoden gemeinsam wertvolle Zugänge zur Evolution des Menschen und seiner nahen Verwandten eröffnet. Wenn eine Art sich »aufspaltet« und zwei neue Arten entstehen, die sich nicht mehr kreuzen und keine biologische Information mehr austau-



© Birgit Meyke - Fotolia.com

schen, dann driften ihre Genome langsam auseinander. Diese molekulare Evolution findet in freiem Zufall allerdings nur in nicht-kodierenden Genomabschnitten statt. In den Abschnitten etwa, die für ein Protein oder ein anderes Genprodukt kodieren bzw. dessen Expression regulieren, sind Mutationen entweder dem korrekten Funktionieren des erzeugten Moleküls abträglich, oder verschaffen dem Organismus einen Vorteil. Das führt zu einer negativen bzw. positiven Selektion.

So gibt es Sequenzen im Genom, die selbst über Millionen von Jahren fast unverändert geblieben sind. Sie eignen sich folglich nicht für Evolutionsstudien, weil sie keine zeitlichen Veränderungen abbilden. Da Details in nicht kodierenden Sequenzen offenbar keinen oder nur geringen Wert für die biologische Fitness besitzen, driften diese hingegen vor allem nach den Regeln des Zufalls. Die Wahrscheinlichkeit für einen Schreibfehler pro Fortpflanzungsvorgang ist sehr gering: Pro Buchstabe beträgt sie an einer gegebenen Stelle ungefähr eins zu 10 Millionen. Dies bedeutet, dass in einem Genom von 2 x 3,2 Milliarden Buchstaben (Mensch) etwa 6-7 solcher Kopierfehler mit jeder Fortpflanzung auftreten.

Die Wahrscheinlichkeit, dass einer sich dann in der betreffenden Population ausbreitet, hängt vor allem von der Größe der Fortpflanzungsgemeinschaft ab. Es gibt mathematische Modelle für die genetische Drift. Bei nicht kodierenden Sequenzen – so hat sich gezeigt – etabliert sich ein solcher Druckfehler in annähernd gleichen zeitlichen Abständen während der Evolution. Die molekulare Uhr tickt hier also ziemlich gleichmäßig; somit ist die Anzahl der vorhandenen Unterschiede proportional zur Zeit seit der Trennung zweier Arten.

### Der Stammbaum des Menschen

Entsprechend kann man auch Stammbäume aus den Genomsequenzen von Primaten ableiten und zeitlich einordnen. Seit 2005 liegt eine vorläufige Arbeitsversion eines Schimpansen-genoms vor. Mensch und Schimpanse sind aus evolutionärer Sicht sehr nahe miteinander verwandt. Im Durchschnitt kommen etwa alle 100 DNA-Bausteine ein bis zwei Unterschiede vor, das entspricht einer genetischen Distanz von nur 1,5 Prozent, dazu kommen 3,5% Differenzen in Repeat-Sequenzen. Diese Unterschiede sind aber nicht gleichmäßig verteilt. Manche Abschnitte der beiden unterscheiden sich so weit voneinander, dass die Trennung beider Linien vom letzten gemeinsamen Vorfahren auf max. zehn Millionen Jahre geschätzt wurde. Andere Abschnitte, besonders im Geschlechts-

chromosom X, sind viel näher miteinander verwandt. Dies lässt sich vielleicht durch die Annahme erklären, dass sich beide Linien zwar voneinander trennten, jedoch noch eine gewisse Zeit fortpflanzungsfähige Hybriden miteinander bildeten. Eine weitere Erklärung scheint zu sein, dass das menschliche Genom auch Abschnitte enthält, die dem Genom der Gorillas und Orang-Utans näher verwandt sind als dem der Schimpansen. Von besonderem Interesse sind dabei DNA-Segmente, die Gene oder regulatorische Elemente enthalten, deren Sequenzen sich sehr schnell auseinander entwickelt haben und die daher mutmaßlich für die Menschwerdung besonders wichtig gewesen sind. Auch qualitative Unterschiede (wie das Vorhandensein oder Fehlen eines Gens, das Vorkommen von Genverdopplungen und Umlagerungen) können entscheidende Hinweise auf den evolutionären Gang der Menschwerdung geben. Hominiden der Gattung Homo sind seit etwa zwei Millionen Jahren in Afrika, Asien und Europa fossil nachweisbar. Unser nächster Verwandter, der Neandertaler, war mindestens 300.000 Jahre lang über ganz Europa und Teile Asiens verbreitet, bevor er vor etwa 30.000 Jahren ausstarb. Der moderne Mensch und der Neandertaler haben sich – darauf weisen jüngste Forschungen hin – offenbar vor etwa 660.000 Jahren auseinander entwickelt, plusminus 140.000 Jahre. Svante Pääbo und seine Mitarbeiter vom Max-Planck-Institut für evolutionäre Anthropologie in Leipzig, sowie Kooperationspartner aus den USA veröffentlichten im Februar in der Fachzeitschrift „Nature“ die „Rohfassung“ des Neandertaler-Genoms, die ca. 60 Prozent des Genoms abdeckt.

Das Neandertaler-Genom könnte einen weiteren Baustein bei der Beantwortung der Frage liefern, welche genetischen Veränderungen auf dem Weg zum Homo sapiens entscheidend waren und schließlich dazu führten, dass dieser sich vor etwa 100.000 Jahren von Afrika ausgehend über die gesamte Welt verbreiten konnte. Besonderes Augenmerk richten die Experten unter anderem auf Gene, die mit der Alterung und der Entwicklung des Gehirns in Verbindung gebracht werden sowie auf das so genannte FOXP2-Gen, das möglicherweise maßgeblich zur Sprachfähigkeit beigetragen hat. „Vorläufige Ergebnisse deuten allerdings darauf hin, dass Neandertaler, wenn überhaupt, nur einen sehr geringen Anteil zu der bei den heutigen Menschen gefundenen Varianz beigetragen haben“, betont Pääbo.

PD Dr. Cornelia Platzer  
MPI für Molekulare Genetik, Berlin  
platzer@molgen.mpg.de

## Gott und die Biologen

An mehr oder weniger geistreichen Abhandlungen über Evolution und Religion herrscht im Darwinjahr 2009 beileibe kein Mangel. Auch unser Beitrag *Gott und die Gene* in der letzten Trilliumausgabe fiel in diese Kategorie. Da er allerdings in der regelmäßigen Leserumfrage so gute Noten erhielt, haben wir uns nun zu einer kleinen Fortsetzungsreihe entschieden.

Die Pioniere der Evolutionslehre, Charles Darwin und Gregor Mendel, mieden ja bekanntlich als gelehrte Theologen die Diskussion um mögliche religiöse Implikationen „wie der Teufel das Weihwasser“. Umso intensiver setzen sich einige Molekularbiologen unserer Zeit mit dieser Frage auseinander.



*In Religionsfragen sind sich die beiden Biologieprofessoren Richard Dawkins und Francis Collins uneins.*

Mit ihren Kampagnen und Büchern lösen sie, wie der *Stern* es treffend formulierte, so manchen „Sturm im Weihwasserbecken“ aus. Das gilt besonders für den britischen Zoologen Dawkins, der zum naturwissenschaftlichen Gewährsmann einer weltweiten *Atheist Bus Campaign* wurde. In Deutschland wird die Kampagne auch gern als *Atheismus auf Rädern* bezeichnet.

Dawkins versucht, in seinem Bestseller *Der Gotteswahn* klassische Gottesbeweise und zeitgenössische Thesen der Kreationisten zu widerlegen. Zentraler Punkt dabei ist, dass man von der Gestalt nicht auf die Art der Gestaltung schließen dürfe. Die vom menschlichen Geist beobachtete Komplexität der Welt gestatte nicht den Umkehrschluss, dass dahinter der ähnlich komplexe Geist eines Schöpfers stecke.

Der Arzt und Genetiker Francis Collins, der als Leiter des Humangenom-Projekts Wissenschaftsgeschichte schrieb, gilt dagegen als Verfechter einer *theistischen Evolution*. Seiner Ansicht nach sind Glaube und Evolutionstheorie miteinander vereinbar. Sowohl den Agnostizismus von Dawkins als auch fundamentalistische „Intelligent Design“-Theorien weist er zurück. In seinen Büchern (*Gottes DNA*, *Gott und die Gene*) sowie auf seiner Website *BioLogos.org* predigt er Toleranz in einer, wie er meint, unnötigen Auseinandersetzung. Wissenschaft und Glaube „haben unterschiedliche, aber einander ergänzende Antworten auf die größten Fragen der Welt“, schreibt Collins.

gh, cp

## Tissue Engineering und Inkjet-Drucken

# Zellen aus dem Bio-Tintenstrahl

**Tissue Engineering, also die künstliche Herstellung von Geweben, könnte den Mangel an Spenderorganen ausgleichen. Besonders Erfolg versprechend ist das Ausdrucken von Zellen, die sich anschließend in einer geeigneten Umgebung von selbst zu ganzen Organen zusammenschließen.**

Der Bedarf an Transplantaten ist groß. Allein in den USA sterben täglich 17 Patienten, die auf Wartelisten für neue Organe stehen. Als Ausweg wird seit Mitte der 1990er-Jahre die künstliche Erzeugung ganzer Organe durch Züchtung außerhalb des Körpers versucht. Idealerweise sollten die Zellen vom Patienten selbst stammen, denn ansonsten kann es zu Abstoßungsreaktionen kommen.

dass sich die Zellen korrekt entwickeln. Seit über zehn Jahren sind dafür künstliche Gerüste (Scaffolds) in Gebrauch, die aus natürlichen oder synthetischen Substanzen bestehen können.

Klassische Scaffolds verändern ihre Struktur nicht, sondern geben sie den heranwachsenden Zellen vor. Im Gegensatz dazu gibt es bei der Forgacs-Methode kein fertiges Gerüst. Die heranwachsenden Zellen werden nur kurzfristig von einem Hydrogel zusammengehalten. Dauerhafte Stabilität schafft die natürliche Fähigkeit von Zellen und Geweben, sich selbst zu organisieren und eine eigene ECM zu bilden.

Damit dies gelingt, müssen die Zellen zunächst möglichst nah nebeneinander positioniert werden. Dies erledigt ein

computergesteuerter Tintenstrahldrucker. Aus seinen Düsen spritzt Biotinte - natürliche Zellen, die vorher zu kleinen Sphäroiden (Biotintentropfen) zusammengepresst wurden. Sphäroide üben eine besonders große Anziehungskraft aufeinander aus. Daher fällt es ihnen extrem leicht, sich zusammenzuschließen.

Der Drucker besitzt drei Köpfe, deren Bewegungen genauestens durch Computer gesteuert werden. Zwei der Köpfe drucken die natürlichen Zellen aus und aus dem dritten kommt das Biopapier heraus - ein Gel, das die Lücken zwischen den Biotintentropfen so lange ausfüllt, bis sie sich fest zusammengeschlossen haben.

Um beispielsweise ein Blutgefäß zu produzieren, kommt aus dem Drucker zunächst eine Schicht Biopapier, d.h. ein Hydrogel. Auf diesem Biopapier positioniert der Drucker haargenau kreisförmig angeordnete Biotintentropfen. Als Nächstes folgt wieder eine Schicht Biopapier. Diese beiden Schritte wiederholen die Wissenschaftler so lange, bis die gewünschte Länge des Blutgefäßes erreicht ist. Bereits während des Druckens verschmelzen die Tropfen miteinander. Die Forscher können dann das Biopapier

mit Hilfe von Enzymen und durch einen Temperaturwechsel entfernen.

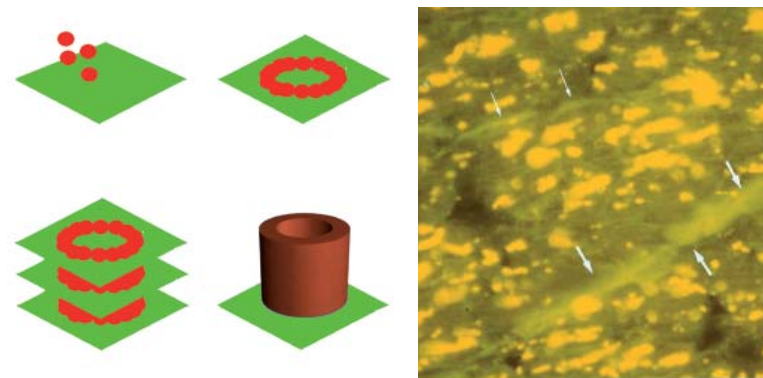
Zuallerletzt kommt der Ausdruck in einen Bioinkubator. Hier wird der Vorgang, den die Forgacs-Gruppe in Gang setzte, von den natürlichen Zellen selbst zu Ende gebracht. „Es wird uns niemals gelingen, ein Organ in allen Einzelheiten zu drucken“, meint Forgacs. „Aber das ist auch gar nicht notwendig. Das erledigt die Natur für uns.“ Natürliche Zellen sind äußerst sensibel und in einem Bioinkubator muss alles stimmen: Temperatur, Feuchtigkeit, Luftdruck, pH-Wert und vieles mehr. Nur unter idealen Umgebungsbedingungen setzen die ausgedruckten Zellen Wachstumsfaktoren frei, beginnen sich von selbst zu vermehren und eine natürliche extrazelluläre Matrix zu bilden. „Dies ist ein sehr komplizierter Prozess“, erklärt Forgacs. „Jedes Gewebe - etwa das von Blutgefäßen, Knochen, Herz, Leber oder Niere - hat andere ideale Umgebungsbedingungen.“ Daher gibt es viele verschiedene Bioinkubatoren. Bisher existiert noch keine Methode, die genau vorherzusagen kann, welche Umwelt für ein bestimmtes Gewebe die beste ist. „Zumeist probieren wir einfach aus - gemäß Trial und Error“, sagt Forgacs. „Computersimulationen unterstützen uns. Je größer unsere Erfahrung ist, desto besser können wir die Simulationen nutzen.“

Sobald ein Gefäßschlauch ausgedruckt worden ist, beginnt er im Bioinkubator, selbst Zellen zu produzieren und kleine Blutgefäße - Kapillaren - zu entwickeln. Dieser Prozess imitiert den natürlichen Vorgang, der komplexe Gewebe entstehen lässt, wenn ein Embryo heranwächst.

Für ihren Versuch nutzte die Forgacs-Gruppe embryonale Herz- und Gefäßzellen. Die Gefäßzellen stammten aus dem menschlichen Blut einer Nabelschnurvene, die Herzzellen aus Hühnereiern. Mischten die Wissenschaftler die beiden Zellarten miteinander, entwickelte sich funktionsfähiges Herzgewebe.

Forgacs geht davon aus, dass es ihm in den nächsten Jahren gelingen wird, auch Lebergewebe zu züchten. Dieses Gewebe kann für toxikologische Tests genutzt werden, Tests, die voraussagen, ob ein Medikament der Leber schadet oder nicht. So könnte man möglicherweise auf Tierversuche verzichten.

cbt



Durch wiederholte Ablagerung von Biotintentropfen auf Biopapier entsteht ein Blutgefäß im Bioreaktor. Die Pfeile rechts zeigen Blutgefäße in menschlichem Herzgewebe.

Ein Meilenstein sind die jüngsten Experimente der Wissenschaftlergruppe um Gabor Forgacs, Universität von Missouri. Den Forschern gelang es im Jahr 2008, mithilfe einer Drucktechnik dreidimensionale Gebilde zu produzieren - Blutgefäße und Herzgewebe. Bereits nach 70 Stunden schlossen sich die Zellen zu einem festen Gewebe zusammen, das nach 90 Stunden wie ein reguläres Herz im Takt zu schlagen begann.

Um reifen zu können, benötigen die Zellen einen festen Halt. Daher können sie sich nur auf einem Trägermaterial vermehren. In einem Organismus übernimmt diese Rolle die extrazelluläre Matrix (extracellular matrix, ECM), ein von den Zellen selbst produziertes Netzwerk verschiedener Biomoleküle. Die ECM sorgt dafür,

# Rot-weiß-grüne Zukunftspotenziale

**Noch ist die medizinische Biotechnologie in Deutschland führend, doch chemische Anwendungen holen auf. Für biotechnologisch hergestellte Lebensmittel gibt es kaum Akzeptanz.**

Offenbar weisen neben der Akutmedizin auch andere Biobranchen ein antizyklisches Konjunkturverhalten auf: Die Wirtschaftskrise sei jedenfalls in der deutschen Biotechnologie-Branche noch nicht angekommen, schreibt das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) auf seiner Website [www.biotechnologie.de](http://www.biotechnologie.de).

Ergebnisse der Anfang Mai publizierten Biotechnologie-Firmenumfrage 2009 belegen, dass das Wachstum im letzten Jahr erfreuliche 9% betrug und auch die Beschäftigtenzahlen leicht zulegten. Der Gesamtumsatz lag erneut bei über zwei Milliarden Euro, die Ausgaben für Forschung und Entwicklung erreichten mehr als eine Milliarde.

Es wäre sicher noch völlig verfrüht, den Niedergang der ölabhängigen Autobranche in direkten Zusammenhang mit dieser Entwicklung zu bringen, aber langfristig liegen in der Tat große Hoffnung auf der Energieproduktion aus den Fermentertanks der grünen und weißen Biotechnologie. Diese beiden Branchen können einen solchen Schub allerdings auch gut gebrauchen, denn derzeit liegen landwirtschaftliche (grün) und chemische (weiß) Anwendungen in den Umsätzen weit hinter der roten, also medizinischen Biotechnologie: Sie machen zusammen nur 5% des Gesamtumsatzes.

Speziell die Pflanzenbiotechnologie sei für den Mittelstand in Deutschland praktisch tot, beklagte Dr. Jens Katzek, Vorstandsmitglied der BIO Deutschland, 2008 im Biotechnologie-Report von Ernst & Young. Begriffe wie Genmais und Gtomate haben in der Bevölkerung ein so schlechtes Image, dass an einen Aufschwung im Lebensmittelsektor auf absehbare Zeit nicht zu denken sei. Dazu kommt, dass die grüne Biotechnologie ihre veränderten Organismen (transgene Pflanzen) im Freiland testen müsse, während die weiße Biotechnologie in geschlossenen Tanks arbeite.

So stehen denn gentechnisch hergestellte Nahrungsmittel in der Akzeptanz der Bevölkerung ganz am Ende der Skala: Obst und Gemüse finden bei 8% Zustimmung, Milch und Fleisch bei 5%, und Getränke bei 2%. Vergleichsweise gut geht es da den Kollegen von der „weißen Industrie-Zunft“: Insekten- und Unkrautvernichtungsmittel bringen es auf satte 30%, Dünger auf 19%. Gerade der letzte Punkt macht aber auch deutlich, dass die Übergänge zwischen diesen beiden Bereichen fließend sind.

Die meisten Menschen wissen allerdings gar nicht, was so alles in den Fermentern der Biotechnologen produziert wird. Denn Bakterien können manches besser als

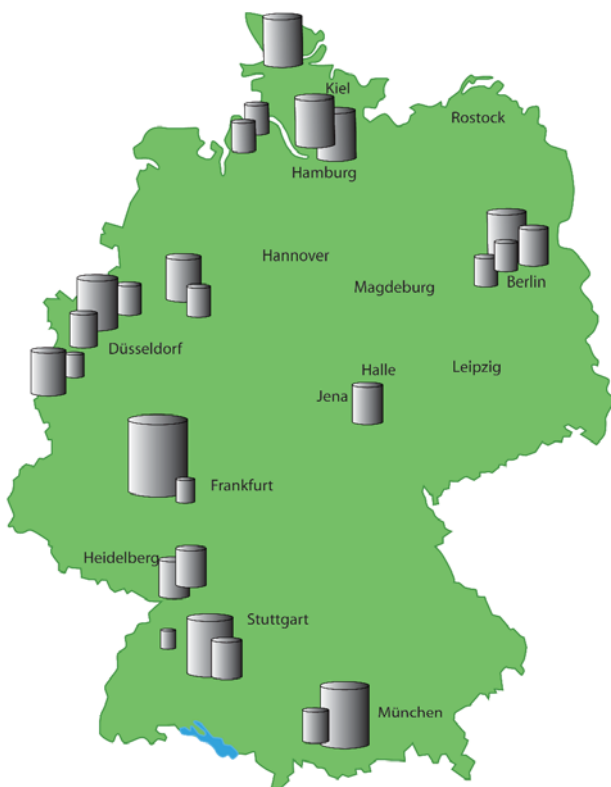


hochgerüstete Chemie-Anlagen, vor allem wenn sie vorher gentechnisch manipuliert, sprich optimiert wurden. Wenn ein Mikrobiologe ein neues Lebewesen erzeugt hat, dann fragt er angeblich ähnlich wie beim ersten Kennenlernen auf einer Party: „Und was machst du so beruflich?“

Da kommen oft sehr interessante Dinge heraus: BASF beispielsweise nützt die getunten Bakterien für chirale Wirkstoffvorstufen, die chemisch nur sehr schwer herzustellen sind. Chiral bedeutet, dass eigentlich immer zwei spiegelbildliche Moleküle entstehen; oft zeigt aber nur eines die gewünschte Wirkung. Traurige Berühmtheit erlangte die Chiralität durch das Schlafmittel Thalidomid (Contergan), das beide Formen enthielt; nur eine wirkte wie vorgesehen, die andere löste Missbildungen aus.

Bei DuPont im US-Bundesstaat Tennessee setzten Forscher einem Coli-Bakterium 36 neue Gene ein. Jetzt vertilgt die Designermikrobe Maisstärke und erzeugt daraus 1,3-Propanediol – 45 Millionen Liter im Jahr. Daraus kann man beispielsweise Kunstfasern für Textilien herstellen. Im Vergleich zur Chemietechnik verbraucht das Bakterium 40% weniger Energie. Das eng verwandte 1,2-Propanediol produziert die Biotech-Firma Brain aus dem hessischen Zwingenberg. Diese Verbindung hilft unter anderem, die Tragflächen von Flugzeugen vor Vereisung zu schützen. 1,2-PDO kann wegen seiner Giftigkeit von keinem Einzeller auf natürlichem Weg produziert werden. Deshalb musste der Stoffwechsel eines Bakteriums komplett neu eingerichtet werden, so wie die Tanks der Chemieindustrie mit Schutzlacken gegen aggressive Substanzen versehen werden. Die Forscher sind überzeugt, dass die „Biologisierung der Chemie“ erst am Anfang steht und ein großes Zukunftspotenzial besitzt.

gh

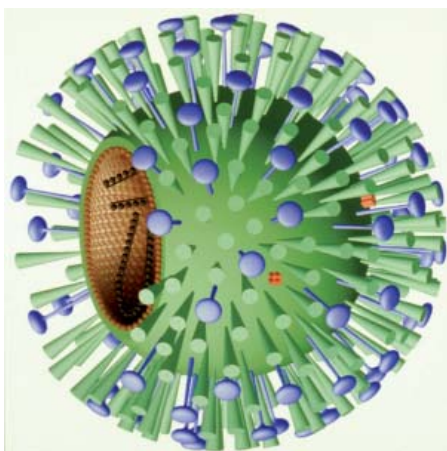


Fast eine Million Liter biotechnologisch hergestellter Produkte (vorwiegend Proteine und Nukleinsäuren) werden in Deutschlands Fermentern pro Jahr hergestellt. Die größten Kapazitäten befinden sich im Raum Frankfurt, Stuttgart und München. Quelle: Die deutsche Biotechnologie-Branche 2008 (BMBF).

## Anwendungsbericht Genome Sequencer FLX-System

# Sequenzierung des Vogelgrippe-Genoms

**Am Friedrich-Loeffler-Institut auf der Insel Riems wurde eine schnelle Methode zur Sequenzierung des Vogelgrippe-Virus H5N1 entwickelt. Zum ersten Mal gelang es damit, das komplette Virusgenom direkt aus diagnostischem Probenmaterial in einem einzigen Analysengang zu analysieren.**



Modell des Grippevirus, Quelle Roche Diagnostics.

Die weltweite Ausbreitung der hochpathogenen aviären Influenza-A-Viren (AIV) des Typs H5N1 erfordert schnelle und zuverlässige Methoden zu deren Charakterisierung. Nachdem AIV des Subtyps H5N1 festgestellt wurde, ist nun schnell genaue Kenntnis der Eigenschaften des

Virus erforderlich, um die Entscheidung über die notwendigen Maßnahmen zu erleichtern, die Pathogenität des Virus vorherzusagen und die Epidemiologie im Ausbruchsfall zu ermöglichen.

Die beste Möglichkeit, diese Kenntnis zu erlangen, sind komplette Genomsequenzen des Virus. Daher wurde eine Methode entwickelt, mit der die Zeit zur Sequenzierung der AIV H5N1-Genome von bisher ca. zwei Wochen auf drei Tage verkürzt werden kann. Kernpunkte sind eine sensitive und robuste RT-PCR, mit der aus den RNA-Genomen der AIV schnell die zur Sequenzierung notwendige DNA hergestellt werden kann, sowie ein angepasstes Protokoll für die Probenvorbereitung zur Sequenzierung mit dem Genome Sequencer FLX (GS FLX).

Der Arbeitsablauf des beschriebenen Protokolls ist relativ einfach und der Zeitplan mit rund 70 Stunden kurz: Die virale RNA wird mittels RT-PCR revers transkribiert und amplifiziert. Um eine gleichmäßige Sequenzierung aller acht Segmente des Virusgenoms zu gewährleisten, werden die PCR-Produkte gereinigt, spektralphotometrisch quantifiziert und ein äquimolarer Pool der DNA-Fragmente hergestellt. Aus diesem wird die zur Sequenzierung benötigte DNA-Bibliothek erzeugt. Diese wird dann in einem kurzen

Lauf des GS FLX innerhalb von ca. vier Stunden analysiert. Die Rohdaten der Sequenzierung werden zu Sequenzen sehr hoher Qualität zusammengesetzt.

Die durchgeführten Vergleiche mit Sequenzen zweier Referenzisolate, die mit klassischen Methoden sequenziert wurden, zeigte eine Übereinstimmung von mindestens 99,9%. Zwei weitere AIV-Sequenzierungen nach demselben Protokoll waren ebenfalls von sehr hoher Qualität und deckten 97-100% der kodierenden Anteile ab.

Wesentlicher Vorteil unserer Methode gegenüber der klassischen Sequenzierung ist neben der hohen Zeitersparnis, dass keine Schritte enthalten sind, die zu artifiziellen Veränderungen der viralen Sequenzen führen können. Außerdem kann das Protokoll durch geeignete PCR-Primer leicht an veränderte Viren angepasst werden. Die Methode wurde 2009 publiziert (1).

Dr. Dirk Höper  
Friedrich-Loeffler-Institut  
dirk.hoepfer@fli.bund.de



#### Literatur:

1) Höper D, Hoffmann B, Beer M: Simple, Sensitive, and Swift Sequencing of Complete H5N1 Avian Influenza Virus Genomes. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47(3): 674-679

## Biotechnologie als Waffe im Kampf gegen Viren

Die rund 20 Mio. Einwohner in Mexiko-Stadt wurden innerhalb weniger Tage zum Lieblingsobjekt der Berichterstattung – und weltweit zu gefürchteten Mitreisenden. Denn H1N1, der Erreger der sogenannten Schweinegrippe, startete gemeinsam mit Touristen und Mexikanern seine internationale Reise und versetzte für einige Tage die Welt in Angst und Schrecken. Jetzt scheint die Gefahr einer weltweiten Pandemie vorerst gebannt zu sein. Dennoch, als Anfang des 20. Jahrhunderts die sogenannte spanische Grippe ihre infektiöse Wanderung antrat, war sie ähnlich harmlos. Erst eine zweite und dann noch eine dritte Welle rafften insgesamt etwa 40 Mio. dahin – das Virus gehörte ebenfalls zum Grippetyp H1N1. Deutschland ist jedoch dank der Biotechnologie eines der am besten vorbereiteten Länder auf der

Welt, um sich vor einer Pandemie zu schützen: Derzeit stehen in den Marburger Behringwerken (zum Novartis-Konzern gehörend) und in den Produktionsstätten des Pharma-Unternehmens GlaxoSmithKline (GSK) in Dresden (hervorgegangen aus dem ehemaligen Dresdner Serumwerk) die weltweit modernsten Impfstoff-Herstellungsanlagen.

Der Beitrag der Biotechnologie zum Schutz des Menschen vor Virenkrankheiten ist enorm: Der Hepatitis-B-Impfstoff gilt als einer der ersten großen Erfolge auf diesem Gebiet. Auch die beiden Impfstoffe gegen den durch Papilloma-Viren verursachten Zervixkarzinom werden biotechnologisch hergestellt. Und bereits heute können HIV-positiv getestete Menschen ein nahezu beschwerdefreies Leben dank der biotechnologisch

hergestellten AIDS-Medikamente führen. Darüber hinaus gibt es derzeit zahlreiche innovative kleine und mittlere Biotechnologie-Unternehmen, die in der modernen Virusforschung aktiv sind. Einige Beispiele sind die Unternehmen Jado (Influenza), Rhein Biotech (Hepatitis-B), Vakzine Projekt Management (Cytomegalie) oder Virologik (HIV, Hepatitis-C, Influenza A). Experten gehen davon aus, dass die Wandlungsfähigkeit der Viren den Menschen immer wieder zu schaffen machen wird. Mit Hilfe der Biotechnologie haben wir jedoch wirksame Waffen entwickelt, mit der schnell auf die Attacken aus dem Mikrokosmos reagiert werden kann.

Dr. Peter Heinrich  
Vorstandssprecher BIO Deutschland e.V.

# Smarte Drogenanalytik

**Drogenanalytik mittels Nasschemie verbessert die Ergebnisqualität erheblich und mindert die Gesamtkosten.**

Das Screening nach Drogen im Urin erfolgt in der Regel mit Schnelltesten oder auch auf den oft überdimensionierten Vollautomaten der Klinischen Chemie. Als eine Alternative zu diesen Nachweissystemen bietet QinLAB ein integriertes Geräte-Reagenzkonzept an, das eine hochwertige nasschemische und zugleich preisgünstige Drogenanalytik ermöglicht. Dazu hat QinLAB für

wichtigen Nachweise der Drogenanalytik, das Programm wird ständig aktualisiert und erweitert. Mit dem offenen System können ergänzend z.B. auch Medikamentennachweise etabliert werden.

## Individuelle Laborlösungen

QinLAB Diagnostik wurde im Januar 2008 als Baier&Dr.Schlüter Vertriebsgesellschaft Life Science gegründet und hat sich im Innovations- und Gründerzentrum Biotechnologie (IZB) Martinsried angesiedelt. Vision des neuen Unternehmens ist es, auch in kleinen Kliniken, Arztpraxen und MVZ's sowie in der Veterinärmedizin qualitativ hochwertige „in house“ Labordiagnostik zu etablieren.

Gemeinsam mit den Anwendern wird ein Gesamtkonzept erarbeitet, das innovative, patientennahe Sofortdiagnostik auf Referenzlabor Niveau auch unter dem Aspekt der Wirtschaftlichkeit möglich werden lässt. Neben der Drogenanalytik zählen die klassische Klinische Chemie sowie Point-of-Care Testing (POCT)-Systeme zum Produktportfolio. Auf dem POCT-System „smart“ werden u.a. Homocystein, Lipoprotein(a), CRP, Hämoglobin, Ferritin, D-Dimer und HbA1c angeboten. Neue Richtlinien zur Qualitätskontrolle durch die Bundesärztekammer (RiliBÄK) haben hier einen richtungsweisenden Anstoß zur Qualitätsverbesserung im Point-of-Care Bereich gegeben.

Für die Umsetzung seiner Ziele kooperiert QinLAB mit verschiedenen europäischen Partnerfirmen. Marketing und Vertrieb bilden die Schwerpunkte der Unternehmensaktivitäten in den ersten Jahren. Als mittelfristige Ziele sind Entwicklungsprojekte anvisiert, die gemeinsam mit den europäischen Partnerfirmen umgesetzt werden. Langfristig sind auch Eigenentwicklungen am Standort Martinsried geplant.



QinLAB Diagnostik GbR  
Am Klopferspitz 19, 82152 Martinsried  
Tel. 089/32 60 51-66, Fax -67  
www.qinlab.de



Eurolyser CCA180.

den Eurolyser CCA180, einem kleinen Analyser (Tischgerät), kompetitive immunologische Nachweise wie z.B. THC, Ecstasy oder Amphetamine spezifisch entwickelt. Die Teste ermöglichen sowohl eine qualitative als auch eine semi-quantitative Analyse. Alle Reagenzien sind gebrauchsfertig und zertifiziert. Der kleine Vollautomat eignet sich ideal für die Abarbeitung von Einzelproben bzw. von kleineren Probenserien und kann sowohl ergänzend im Großlabor als auch in kleineren Laboreinheiten z.B. in Spezialkliniken oder in Substitutionspraxen wirtschaftlich eingesetzt werden.

Eine breit angelegte Evaluierung des gesamten Testsystems wurde am Zentralklinikum Augsburg durchgeführt. Insgesamt wurden neun verschiedene Nachweise erprobt und die exzellente Qualität der Drogenteste von QinLAB bezüglich Sensitivität und Spezifität im Routinebetrieb bestätigt. Das Reagenzportfolio enthält alle

Hier entsteht Zukunft



## HOTSPOT FÜR LIFE SCIENCE-UNTERNEHMENSGRÜNDER

- Hochwertige technische Gebäudeinfrastruktur
- Flexible Räume mit Labormöbeln
- Günstige Mieten
- Immobilienmanagement im Haus
- Enge Kontakte zur VC-Szene
- Kreatives Umfeld
- Geografische Heimat für über 50 Biotech-Gründer
- Gemeinsames Standortmarketing
- Attraktive, moderne Konferenzräume auch für Externe



**Innovations- und Gründerzentrum Biotechnologie IZB**  
Martinsried · Freising

Am Klopferspitz 19  
82152 Planegg/Martinsried  
Fon: +49 (0) 89 - 700 656 70  
Fax: +49 (0) 89 - 700 656 77

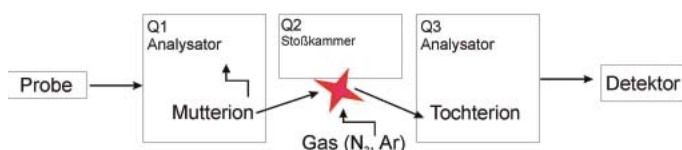
[www.izb-online.de](http://www.izb-online.de)

wir sind  
aktiver Partner im  
CLUSTER  
BIOTECHNOLOGIE  
BAVARN

# Goldstandard mit Fallstricken

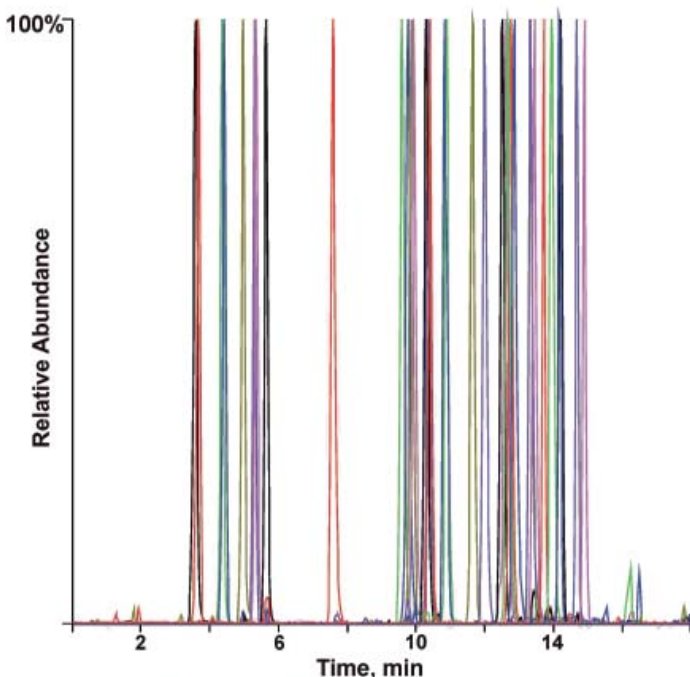
Die LC-MS/MS-Technologie entwickelt sich dank technischer Fortschritte zunehmend zum Standardverfahren für quantitative Multianalyt-Messungen, zum Beispiel im Drug Monitoring. Dennoch ist weiterhin ein hohes Maß an Expertise gefordert.

säulen) aufgetrennt. Im Unterschied zur Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) erlaubt die LC-MS/MS auch die Analyse thermisch instabiler oder nicht verdampfbarer Stoffe. Die Tandem-Massenanalytoren, bei denen mehrere Quadrupole hintereinander geschaltet sind



Der erste Quadrupol wählt Ionen (Mutterionen) einer bestimmten Masse aus, die dann im zweiten Quadrupol zu weiterem Zerfall angeregt werden. Der dritte Quadrupol dient zur Messung der Zerfallsprodukte (Tochterionen).

- |                    |               |               |               |                   |                      |                 |
|--------------------|---------------|---------------|---------------|-------------------|----------------------|-----------------|
| 1 moclobemide      | 6 bupropion   | 11 nordoxepin | 16 amoxapin   | 21 dosulepin      | 25 duloxetine        | 31 trimipramin  |
| 2 O-norvenlafaxin  | 7 milnacipran | 12 reboksetin | 17 tianeptin  | 22 paroxetin      | 27 maprotilin        | 32 fluoxetin    |
| 3 hydroxybupropion | 8 venlafaxin  | 13 citalopram | 18 atomoxetin | 23 cyclobenzaprin | 28 amitriptylin      | 33 sertralin    |
| 4 viloxazine       | 9 trazodon    | 14 opipramol  | 19 fluvoxetin | 24 imipramin      | 29 amitriptylineoxid | 34 nortriptylin |
| 5 mirtazapin       | 10 mianserin  | 15 donepin    | 20 desipramin | 25 nortriptylin   | 30 norfluoxetin      | 35 clomipramin  |



Beispielhaft dargestellt die optimierte Auftrennung eines Gemisches aus 35 Antidepressiva mittels Flüssigchromatographie und Detektion via Tandem-MS. Hypersil GOLD Phenyl 100x2.1mm, 1.9µm, 10mM Ammoniumformiat+0.1% Ameisensäure, ACN+0.1% Ameisensäure, Gradientenelution 500µL/min,

Im letzten Jahrzehnt hat sich im klinisch-toxikologischen und klinisch-chemischen Labor eine neue Analysetechnik etabliert, die Flüssigchromatographie-Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS). Hierbei werden die Substanzgemische anhand ihrer Wechselwirkungen mit dem Fließmittel und der stationären Phase (Trenn-

erlauben darüber hinaus eine deutlich bessere Selektivität und Empfindlichkeit. Dennoch wird die GC-MS-Technik noch in vielen Laboratorien für die Quantifizierung z.B. von Drogen im Blut, aber insbesondere für umfangreiche, nicht zielgerichtete Suchanalysen, sogenannte Screenings, eingesetzt (1).

Für die Quantifizierung insbesondere schwerer flüchtiger Verbindungen kommen aber zunehmend LC-MS/MS-Methoden zum Einsatz. Im Bereich des Therapeutic Drug Monitoring (TDM) haben sich diese Methoden bereits vielerorts als Goldstandard etabliert. Nachteilig sind die hohen Anschaffungskosten in der Größenordnung von 300.000 bis 500.000€ sowie die teilweise recht aufwändige Methodenentwicklung und die Überwindung methodischer

Fallstricke. Gerade mit der Verbreitung in Routinelabors mit Mangel an instrumentalanalytischer Erfahrung und kritischer wissenschaftlicher Hinterfragung besteht die Gefahr der Überschätzung der Leistungsfähigkeit, die nur durch strikte interne und externe Qualitätskontrolle kompensiert werden kann.

Eine Vielzahl von Verfahren wurde in den letzten Jahren insbesondere für das TDM entwickelt, so z.B. zur Quantifizierung von Antidepressiva und Neuroleptika oder Immunsuppressiva. Die Tendenz geht hierbei immer mehr in Richtung Multi-Analyt-Verfahren (MAV), also die Bestimmung mehrerer Parameter in einem Analysengang. Viele solcher MAV wurden vor Jahren auf LC-MS-Geräten entwickelt und nach und nach aufgrund zahlreicher Vorteile auf LC-MS/MS-Geräte übertragen.

Die Schwierigkeiten bei der Entwicklung solcher Methoden sind jedoch geblieben. So muss man ein besonderes Augenmerk auf die Trennung der Analyte (Abb. unterer Teil) und damit auf die Natur des verwendeten Säulenmaterials und der verwendeten Fließmittel legen. Gerade bei der Entwicklung von MAV für sehr heterogene Verbindungsklassen ist dies ein sehr zeitraubender Prozess. Die Präzision kann erheblich durch sogenannte Matrixeffekte durch koeluiierende Analyte, Metabolite und/oder Matrixbestandteile gestört werden. Hier muss die Trennung optimiert werden oder statt der üblichen Elektrosprayionisation die meist unempfindlichere chemische Ionisation eingesetzt werden. Nach der mitunter aufwändigen Methodenentwicklung steht die sehr umfangreiche Validierung an.

Markus R. Meyer  
Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Hans H. Maurer  
Abteilung Experimentelle und  
Klinische Toxikologie  
Universität des Saarlandes  
66421 Homburg (Saar)  
markus.meyer@uks.eu



**Literatur:**

1. Maurer HH, Pflieger K, Weber AA, eds. *Mass Spectral and GC Data of Drugs, Poisons, Pesticides, Pollutants and their Metabolites*. 3rd ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2007.

# Anwenderfreundlich und zuverlässig

**Multiparametrische Messungen mit der Tandem-Massenspektrometrie eröffnen nun auch für das Routinelabor neue diagnostische Perspektiven. Komplett Kits erleichtern die Entscheidung für die Einführung dieses Verfahrens.**

Massenspektrometrische Methoden gehören in der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin zu den Schlüsseltechnologien und sind seit vielen Jahren (GC/MS) nicht mehr aus der Spezialdiagnostik (z.B. Steroidprofil) wegzudenken.

Die Tandem Massenspektrometrie (MS/MS und LC-MS/MS) nimmt mittlerweile aufgrund der im Vergleich zur GC/MS einfacheren Handhabung eine herausragende Position ein und findet ergänzend zu den Immunoassay-Methoden zunehmend Eingang in die Routinediagnostik. Zudem wird der Einsatz dieser Methodik durch sich stets weiterentwickelnde Anwenderfreundlichkeit, hohen Automatisierungsgrad und kurze Analysenzeit bei hoher Spezifität und Sensitivität erleichtert. Letztere Eigenschaften erlauben die Entwicklung von Referenz- bzw. Gold Standard Methoden.

Durch die Möglichkeit, auch hochmolekulare und polare Verbindungen wie Proteine, Medikamente oder Stoffwechselprodukte ohne Derivatisierung messen zu können, eröffnet sich zudem ein breites

Einsatzgebiet. Dieses System ist so für in die Zukunft gerichtete klinisch-chemische Laboratorien prädestiniert.

Multiparametrische Messungen ermöglichen vollkommen neue Perspektiven, was bereits seit einigen Jahren in der Diagnostik deutlich wird, besonders beim Neugeborenen Screening (multiparametrisches Biomarker-Profil) und therapeutischen Drug Monitoring, wo entsprechende Metabolitenprofile in der Befundinterpretation Berücksichtigung finden.

Im Entscheidungsprozess für oder gegen die Etablierung der LC-MS/MS mit laboreigener Methodenentwicklung müssen jedoch Faktoren wie

- aufwändige Methodenvalidierung
- aufwändige Herstellung von mobilen Phasen, Präzipitationsreagenzien, Kalibratoren und Kontrollen
- automatisierte Probenvorbereitung ja/nein
- multiple Störgrößen wie z.B. Matrix-Effekte
- Notwendigkeit von spezialisiertem Personal

ausreichend berücksichtigt werden.

Was sich in der klassischen HPLC Diagnostik schon seit vielen Jahren bewährt hat, kann nun auch Anwendung in der LC-MS/MS Methodik finden. Die Firma Chromsystems bietet komplette Kits für die Tandem MS und LC-MS/MS an.

Diese beinhalten alle notwendigen Verbrauchsmaterialien. Die Methodenentwicklung findet auf Tandem MS Geräten verschiedener Hersteller statt. Da fertige CE zertifizierte Reagenzien, Applikationen und Know-how mitgeliefert werden, entfällt für den Kunden ein Großteil der oben aufgeführten kritischen Faktoren; die Einführung neuer Methoden im akkreditierten Labor wird so erleichtert. Lediglich eine kurze und einmalige gerätespezifische, laborinterne Test-Validierung ist notwendig. Dabei stehen Experten der Firma hilfreich zur Seite, da Service ein integraler Bestandteil des Konzeptes ist. Durch diese Standardisierung wird der Wertevergleich zwischen den Laboratorien vereinfacht.

Alle Applikationen zeichnen sich durch Robustheit, minimierten Einfluss von Matrixeffekten und automatisierter online bzw. offline Probenvorbereitung aus, um eine einfache Handhabbarkeit zu gewährleisten. Ein weiterer Schritt in Richtung routine-tauglicher Methodik ist somit erfolgt.

Dr. Reiner Probst  
Chromsystems Instruments &  
Chemicals GmbH  
Heimbürgstraße 3, 81243 München  
Tel. 089/189 30-200, Fax -299  
probst@chromsystems.de  
www.chromsystems.de

## REAGENZIENKITS, QUALITÄTSKONTROLLEN, KALIBRATOREN FÜR DIE TANDEM-MASSENSPEKTROMETRIE

**MassTox<sup>®</sup>** Immunsuppressiva im Vollblut

**MassTox<sup>®</sup>** Antidepressiva im Serum/Plasma

**MassTox<sup>®</sup>** Neuroleptika im Serum/Plasma

**MassChrom<sup>®</sup>** 25-OH-Vitamin D<sub>3</sub>/D<sub>2</sub> im Serum/Plasma

**MassChrom<sup>®</sup>** Aminosäuren und Acylcarnitine aus Trockenblut

**MassCheck<sup>®</sup>** Kontrollen

3PLUS1<sup>®</sup> und 6PLUS1<sup>®</sup> Multilevel Calibrator Sets



Für sichere Diagnostik weltweit.

**CHROMSYSTEMS<sup>®</sup>**  
DIAGNOSTICS BY HPLC & LC-MS/MS

Chromsystems GmbH · Heimbürgstraße 3 · 81243 München  
Tel.: +49 89 18930-200 · Fax: +49 89 18930-299 · www.chromsystems.de



Zertifiziert nach:  
DIN EN ISO 9001:2000  
DIN EN ISO 13485:2003  
ISO 13485:2003 CMDR