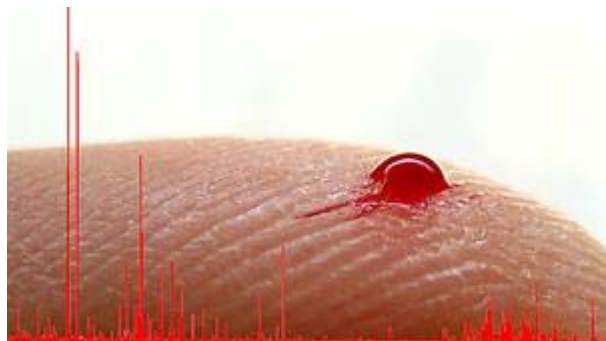


http://www.focus.de/wissen/wissenschaft/bdw/tid-20442/diagnostik-der-doktor-chip_aid_572262.html

Diagnostik

Der Doktor-Chip

Dienstag, 16.11.2010, 11:20



Beim Menschen steuern Peptide etliche biologischer Prozesse: Manche agieren als Hormone, andere hemmen Entzündungen oder bekämpfen Viren. Doch Peptide können auch Erkrankungen hervorrufen

Ein einziger Tropfen Blut soll künftig für die Suche nach Hunderten von Krankheiten genügen. Das Verfahren hat ein junges Heidelberger Unternehmen ausgetüftelt.

„Es ist wie der Versuch, im Lotto zu gewinnen, indem man nur ein Feld auf dem Lottoschein ausfüllt“, beschreibt Volker Stadler die bisherige Arbeit mit Peptid-Chips. Man kann zwar Glück haben, aber die Chancen sind gering. Stadler ist

Chef der Heidelberger Firma PEPperPrint, einer Ausgründung des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ). Er und seine Mitstreiter haben es sich zur Aufgabe gemacht, dem Glück ein wenig auf die Sprünge zu helfen und quasi die Zahl der angekreuzten Kästchen auf dem Lottoschein deutlich zu erhöhen. Die Kästchen sind in diesem Fall Peptide – Bruchstücke von Proteinen. „Neben Genen sind Proteine die fundamentalen Bausteine des Lebens“, erklärt Stadler. Im Körper haben sie vielfältige Aufgaben. So können sie Entzündungen hemmen oder auch fördern.

Mediziner nutzen Peptide, um mit ihrer Hilfe Krankheiten zu identifizieren. Sie bauen zum Beispiel Peptide eines Krankheitserregers künstlich nach und bringen diese dann mit Blut des Patienten in Kontakt. Verbinden sich die Peptide – nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip – mit Antikörpern im Blut, ist der Nachweis für die Erkrankung erbracht. Doch es gibt ein Problem: Peptide setzen sich aus Aminosäuren zusammen, die wie eine Kette aneinander hängen. In der Natur gibt es 20 verschiedene Aminosäuren. Um mit Peptiden medizinisch arbeiten zu können, reicht zwar eine Länge von 10 bis 20 Aminosäure-Molekülen aus. Doch schon das führt zu einer enorm großen Zahl von Kombinationsmöglichkeiten – nämlich 20¹⁰ bis 20²⁰.

Viele Ketten sind das Ziel

Um effizient zu sein, müssten die Bio-Chips, auf denen die Peptide aufgebracht werden, also möglichst viele verschiedene Aminosäure-Ketten zur Verfügung stellen und billig in der Herstellung sein. Doch das Gegenteil ist der Fall, wenn die Chips mit der herkömmlichen Methode gefertigt werden, der sogenannten Spot-Synthese. Dabei werden die Aminosäuren in einer Flüssigkeit aufgelöst und tröpfchenweise auf die Oberfläche aufgetragen. Auf diese Weise produzierte Bio-Chips bieten nur für einige Tausend Peptide Platz, und sie kosten manchmal mehrere Zehntausend Euro.

Die DKFZ-Wissenschaftler und PEPperPrint-Gründer Frank Breitling und Ralf Bischoff suchten daher nach einer alternativen Methode. Sie wollten Peptid-Chips ebenso effizient und kostengünstig machen wie DNA-Chips, die die Basis für einen großen Teil

der aktuellen Gentechnik bilden. Dabei folgten die Wissenschaftler dem Grundgedanken, dass die Spot-Synthese ähnlich funktioniert wie ein Tintenstrahldrucker. Um ein Verfahren zu finden, das schneller ist als die Spotting-Methode, versuchten sie – analog zur Entwicklung in der Druckertechnik – die Stärken des Laserdrucks zu nutzen.

Das Geheimnis liegt im Erhitzen

Etliche Jahre an Entwicklungsarbeit waren nötig, bis Breitling und Bischoff gemeinsam mit einem Team aus Biologen und Chemikern sowie in Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung IPA in Stuttgart einen umgerüsteten Laserdrucker dazu gebracht hatten, tatsächlich Peptid-Chips herzustellen. Das Gerät verwendet Toner, die statt Farbpartikeln die Peptid-Bausteine enthalten. Diese Aminosäuren werden Schicht für Schicht auf eine Oberfläche gedruckt – so lange, bis ein Peptid entsteht. Das Aneinanderketten der Aminosäuren gelingt, indem die Partikel auf 90 Grad Celsius erhitzt und zum Schmelzen gebracht werden. „Das ist der entscheidende Punkt“, erklärt Bischoff. „Denn eigentlich passen Trockenheit und Chemie nicht zusammen. Man braucht immer Flüssigkeit, damit Substanzen miteinander reagieren.“ Der Clou: Durch Erhitzen machen Bischoff und seine Kollegen aus den trockenen Toner-Substanzen flüssige Peptid-Bausteine.

Mit freundlicher Genehmigung von Bild der Wissenschaft 5/2010

Glasscheibe im Drucker



Mit mehreren Hunderttausend Peptiden, die auf dem Bio-Chip aufgetragen sind, lassen sich Krankheiten schnell und zuverlässig aufspüren. Im Bild zu sehen ist ein Tuberkulose-Erreger

MPG

Ansonsten arbeitet das Gerät nach dem gleichen Prinzip wie ein Laserdrucker im Büro. Doch statt auf Papier wird auf Glas gedruckt, und die Maschine arbeitet nicht mit einem einzigen Toner, sondern mit 20 verschiedenen Tonern – für jede Aminosäure einer. Die Fraunhofer-Forscher sorgten für die erforderlichen Modifizierungen des Druckers. Dazu nutzten sie ein bestimmtes LED-Drucker-Modell des japanischen Herstellers OKI. Bei ihm folgt das Papier einem ebenen Weg durch das Gerät – eine wichtige Voraussetzung dafür, dass sich auch Glasplättchen

problemlos in den Einzugschacht legen lassen.

Die mühsame Entwicklungsarbeit brachte schließlich den gewünschten Erfolg. Der umgebaute Laserprinter druckte über 156 000 Peptide auf eine Fläche von 20 mal 20 Zentimetern. Dazu kommt: Die so gefertigten Bio-Chips kosteten nur rund ein Zwanzigstel dessen, was für herkömmliche Chips zu bezahlen wäre. Das lag nicht nur am geringeren Arbeitsaufwand. Als Nebeneffekt entdeckten die PEPperPrint-Leute nämlich, dass die Aminosäuren in den Tonern über Monate hinweg haltbar sind, weil

sie quasi eingefroren werden. In einer Flüssigkeitslösung zerfallen die Peptid-Bausteine dagegen relativ schnell. Das Laserdruckverfahren spart also auch Materialkosten.

Eine halbe Million Peptide pro Chip

PEPperPrint produziert auf diese Weise bereits Peptid-Chips für einige Pilotkunden. Bis vor kurzem allerdings lief die Produktion noch schleppend, denn sie erfolgte mit einem Prototyp des Druckers. Erst seit April 2010 ist eine neue Geräte-Generation am Werk. „Das ist jetzt eine richtige Produktionsmaschine“, erklärt Stadler. Einige Optimierungen – wie die bessere mechanische Auflösung – sorgen dafür, dass die Bio-Chips nun sogar nur ein Vierzigstel so viel kosten wie Exemplare aus der konventionellen Fertigung. Und der neue Drucker produziert mindestens 500 000 Peptide pro Chip. Mit diesem Gerät glauben Stadler und seine Kollegen, ihrem Ziel ein entscheidendes Stück näher gekommen zu sein – nämlich Ärzten ein effizientes Werkzeug für die Diagnose von Krankheiten in die Hand zu geben. Wie das genutzt werden kann, lässt ein Projekt des Instituts für Klinische Chemie an der Uniklinik Mannheim erahnen. Das dortige Team unter der Leitung von Oberarzt Peter Findeisen sucht mithilfe der Peptid-Chips von PEPperPrint nach speziellen Enzymen – sogenannten Proteasen –, die im Körper bei bestimmten Tumorerkrankungen auftauchen. „Das ist so, als werfe man eine Angel in ein riesiges Fischbecken“, beschreibt Findeisen diese Suche.

Nur weil die von PEPperPrint hergestellten Bio-Chips eine sehr große Menge an Peptiden quasi als Köder für die Proteasen anbieten, hat die Methode Aussicht auf Erfolg. „Dadurch wird unsere Arbeit überhaupt erst möglich“, stellt Peter Findeisen klar. Wenn die Peptide identifiziert sind, die für bestimmte Tumore als Marker dienen, ist der nächste Schritt möglich. Dann kann ein einziger Bio-Chip, der nur aus diesen Markern besteht, als Diagnosewerkzeug für verschiedene Krebserkrankungen verwendet werden. Doch zuvor müssen die Blutseren von möglichst vielen verschiedenen Patienten getestet und mit Kontroll-Blutproben verglichen werden.

Die PEPperPrint-Leute sehen ihre Peptid-Chips auch als therapeutisches Werkzeug – um Krankheiten nicht nur zu erkennen, sondern auch zu bekämpfen. So können Proteine bestimmte Erkrankungen auslösen, weil sie falsch funktionieren oder es im Körper zu viele von ihnen gibt. In diesem Fall sei es interessant, Peptide zu finden, die sich an diese Proteine binden und sie blockieren oder ihre Funktion verändern, erklärt Stadler. Auch krankheitserregende Bakterien und Viren werden sich bald auf diese Weise gezielt bekämpfen lassen, glaubt Anne Ulrich, die am Karlsruher Institut für Technologie (KIT) das Institut für Biologische Grenzflächen leitet und den Lehrstuhl für Biochemie innehat. Mithilfe von sogenannten antimikrobiellen Peptiden könne man zum Beispiel Bakterien zum Bersten bringen.

Anne Ulrich berichtet sogar von Peptiden, die das Eindringen des Aids-Virus in eine Wirtszelle verhindern. Die Karlsruher Biochemikerin arbeitet derzeit mit ihrem Team am Design von Peptiden, die Leitstrukturen für neuartige Pharmazeutika sein könnten.

Spurt zu neuen Medikamenten

Die Möglichkeiten, die sich durch das Laserdruckverfahren ergeben, nennt Anne Ulrich

„ganz fantastisch“. Denn bislang müssen die Wissenschaftler zuerst verstehen, wie ein Peptid strukturiert ist, wenn es eine bestimmte Funktion hat. Erst dann können sie es mit verbesserter Wirkung nachbauen. Doch Chips mit einer sehr großen Zahl von Peptiden würden es ermöglichen, geeignete Kandidaten mit den gewünschten Funktionen allein durch bloßes Austesten im Hochdurchsatzverfahren aufzuspüren.

Diagnosen verbessern

Dadurch ließe sich die Entwicklung neuer Medikamente deutlich beschleunigen. Stadler und seine Mitstreiter sind davon überzeugt, dass viele mögliche Anwendungen für Peptid-Chips noch gar nicht verwirklicht wurden, weil deren Einsatz bislang zu teuer war. Ihre Vision ist es, dass Kliniken eines Tages nur noch einen Chip aus der Schublade ziehen müssen, wenn ein Patient zum Beispiel krank von einer Reise in die Tropen zurückkommt. „Dann könnte man aus einem Tropfen Blut Hunderte verschiedener Tropenkrankheiten gleichzeitig überprüfen, weil für jede Krankheit entsprechende Peptid-Marker auf dem Chip sind“, ist Stadlers Vision.

Doch bis dahin sei noch viel Forschungsarbeit nötig. Sein Kollege Ralf Bischoff fürchtet, dass solche Szenarien Angst vor dem gläsernen Patienten schüren könnten. Doch diese Bedenken teilt Stadler nicht. Bei der DNA-Technologie sei das verständlich, weil dabei das potenzielle Krankheitsrisiko eines Patienten erkennbar sei. Vor dem Einsatz von Peptid-Chips dagegen sei der Patient ja bereits krank – und es gehe darum, möglichst genau zu erkennen, was ihm fehlt. „Es gibt viele Menschen, die aufgrund fehlerhafter Diagnosen nicht richtig therapiert werden“, sagt Stadler. „Wir wollen mit unserer Technologie dazu beitragen, dass Diagnosen sicher sind.“

© FOCUS Online 1996-2011

Fotos: MPG (2)

Alle Inhalte, insbesondere die Texte und Bilder von Agenturen, sind urheberrechtlich geschützt und dürfen nur im Rahmen der gewöhnlichen Nutzung des Angebots vervielfältigt, verbreitet oder sonst genutzt werden.