

Infektionen schneller und gezielter bekämpfen

Der neue Bayerische Forschungsverbund ForBIMed beschreibt mithilfe von Biomarkern innovative Wege in der Vorbeugung, Diagnose und Therapie von Infektionskrankheiten.

Infektionen mit Viren, Bakterien, Pilzen oder Parasiten sind laut Weltgesundheitsorganisation in Mitteleuropa die dritthäufigste Todesursache, in ärmeren Regionen sogar die häufigste. Darüber hinaus scheinen sie an der Entstehung von Tumoren beteiligt zu sein sowie Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie etwa Herzmuskelentzündungen auszulösen. Die Behandlung ist jedoch schwierig, unter anderem weil viele Erreger wandlungsfähig sind und Resistenzen etwa gegen Antibiotika entwickeln können. Der heute gestartete Bayerische Forschungsverbund ForBIMed („Biomarker in der Infektionsmedizin“) erhält in den kommenden drei Jahren rund 1,8 Mio. € von der Bayerischen Forschungsförderung, um mithilfe von Biomarkern eine effiziente Diagnose sowie wirkungsvolle Präventions- und Therapieformen zu ermöglichen.

„Je schneller der behandelnde Arzt eine Infektion als Ursache für eine Erkrankung diagnostiziert und je früher er den Erreger identifiziert, umso effizienter kann er dessen Ausbreitung und Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System verhindern; je genauer er den Erreger und das Maß der Ausbreitung kennt, umso gezielter kann er die Therapie konzipieren“, erläutert Prof. Dr. Ralf Wagner von der Universität Regensburg die Zielrichtung von ForBIMed. Er koordiniert den Verbund, der sich aus sieben bayerischen Lehrstühlen und 10 Unternehmen zusammensetzt.

Biomarker helfen bei Diagnose ...

Als Indikatoren für Infektionskrankheiten sowie zur Feintypisierung und Verlaufskontrolle dienen den Forschern sogenannte Biomarker, Eigenschaften bzw. Produkte von Organismen im Körper, die Rückschlüsse auf Erkrankungen zulassen. Welche Marker sich hierfür eignen und wie sie sich einsetzen lassen, wollen die Verbundpartner nun herausfinden. Unter anderem sollen die Biomarker helfen, schnell zwischen einer bakteriellen und einer viralen Infektion zu unterscheiden und so aufwendige, langwierige Untersuchungen ersetzen. Auch die Unterscheidung zwischen verwandten Erregern wollen die Forscher verbessern, sodass der Arzt spezifischere Medikamente einsetzen kann.



Daneben stellt die Resistenzbestimmung von Bakterien und Pilzen eine wichtige Aufgabe dar. „Herkömmliche Verfahren sind an das Wachstum des zu testenden Organismus gebunden, Ergebnisse oft erst nach langen Inkubationszeiten verfügbar“, so Wagner. ForBIMed setzt daher auf die MALDI-TOF-Massenspektrometrie, eine Lasertechnologie, die schnelle Rückschlüsse erlaubt. Auf diese Weise will der Verbund erstmals im Reagenzglas (in vitro) Antibiotika-Resistenzen von Bakterien identifizieren und ein schnelles Testen von Arzneimitteln bei Spross- und Schimmelpilzen ermöglichen sowie bakterielle Resistenzen unmittelbar im Körper (in vivo) im Lauf der Behandlung überprüfen.

... sowie Prävention und Therapie

Auf die Diagnose mit Biomarkern aufbauend ist die Entwicklung von Impfstoffen und Medikamenten ein Hauptanliegen von ForBIMed. Unter anderem untersuchen die Wissenschaftler die Frage, inwieweit diese mit dem Immunsystem zusammenwirken und welche dieser Arzneimittel auch bei Risikogruppen – beispielsweise Transplantationspatienten oder älteren Menschen – gefahrlos eingesetzt werden können. Bei der Bekämpfung von Infektionserkrankungen wie z. B. Aids oder

Dengue-Fieber oder zur Vermeidung von Virus-Reaktionen bei Transplantationen, gegen die bislang weder vorbeugend noch behandelnd geimpft werden kann, machen sich die Verbundpartner ihrerseits die Funktionsweise von Viren zunutze. Mithilfe sog. viraler Vektoren präsentieren sie dem Immunsystem ausgewählte Ziele der zellvermittelten und antikörperbasierten Immunantwort, um Infektionen entweder komplett zu verhindern oder zumindest so zu kontrollieren, dass die Krankheit nicht zum Ausbruch kommt. Im Rahmen der Forschungsarbeiten sollen mithilfe der gewonnenen Erkenntnisse über Biomarker neue oder verbesserte virale Vektoren entwickelt werden. Um die gesteckten Ziele zu erreichen und eine große Anwendungsnähe zu garantieren, arbeiten die universitären Wissenschaftler in ForBIMed eng mit Partnern aus der Wirtschaft zusammen. Das Gesamtvolumen des Verbundes beträgt 3,4 Mio. €. Die Bayerische Forschungsförderung fördert ForBIMed über drei Jahre mit 1,8 Mio. €; den Rest steuern die 10 Industriepartner bei. Auf universitärer Seite sind Lehrstühle der Universität Regensburg, der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, der Ludwig-Maximilians-Universität München und der Technischen Universität München beteiligt.

www.forschungsförderung.de

Automatisierte DNA und RNA-Extraktion

Mit der Tissue Preparation Solution von Siemens können molekularpathologische Labore erstmals hochwertige Nucleinsäuren (DNA- oder RNA-Moleküle) sowohl aus frisch eingefrorenen (FF, freshly frozen) als auch formalinfixierten und paraffineingebetteten (FFPE, Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded) Gewebeproben extrahieren.

Damit bietet Siemens die derzeit einzige voll automatisierte Lösung, mit der die gängigen Gewebeproben, die bei Operationen oder Biopsien für In-vitro-Diagnostik und Forschung entnommen werden, für molekulare Analysen weiterbearbeitet werden können.

Normalerweise sind für die Extraktion von Nucleinsäuren aus FF-Gewebeproben getrennte Arbeitsabläufe erforderlich, die mit FFPE-Gewebe nicht kompatibel sind. Für molekularpathologische Labore ist es daher schwierig

und personalintensiv, diese beiden Prozesse miteinander zu vereinbaren. Zudem standen bisher lediglich manuelle Systeme oder Systeme zur Verfügung, die nur bestimmte Prozessschritte automatisierten. Die Tissue Preparation Solution von Siemens verarbeitet nun beide Gewebearten in einem Prozess. So können Labore ihre Extraktionsprozesse jetzt vollständig automatisieren und standardisieren. Dies ermöglicht, die Produktivität und Effizienz zu steigern und konsistente zuverlässige Testergebnisse zu erzielen.

„Im Vergleich zu anderen manuellen und halbautomatischen Verfahren setzt die Methode einen neuen Standard in Bezug auf Qualität und Workflow-Effizienz für Routineabläufe in molekularpathologischen Laboren“, erläutert Dr. Manfred Dietel, Direktor des Instituts für Pathologie der Charité Berlin.

FF-Gewebeproben werden in der Regel für eine schnelle Diagnose von OP-Patienten, für Forschungszwecke oder für die Sammlung und Aufbewahrung von Gewebeproben („Biobanking“) verwendet. FFPE-Gewebeproben werden routinemäßig aus Gewebe präpariert, das bei Operationen und Biopsien entnommen wurde. In der klinischen Diagnostik kommt die Nucleinsäure aus den Gewebeproben in Tests auf Infektionskrankheiten und in der Onkologie zum Einsatz.

Die Tissue Preparation Solution von Siemens umfasst ein Tissue Preparation System und ein Versant Tissue Preparation Reagent Kit, welche beide CE-IVD markiert sind.

www.siemens.com

Mehr als nur Vertrauenssache



Laborumzug ist mehr als nur Vertrauenssache.

Umzüge erfordern komplexe Planung und Logistik. Noch viel größer ist der Aufwand, wenn es darum geht, ein Labor zu verfrachten. Dazu muss im

Vorfeld geklärt werden, welche Belastungen die Technik aushält. Auch Risiken für Mensch und Umwelt sind zu bedenken. Dadurch werden Risikoanalyse,

Planung und Durchführung eines solchen Umzugs fast eine Wissenschaft für sich.

Gut also, wenn man den Umzug in die Hände eines Dienstleisters legen kann. So ist etwa das Logistikunternehmen Neumaier ganz auf den Transport sensibler Laboreinrichtung spezialisiert. Geht es zusätzlich noch um die Anforderungen von Arzneimittel- oder Medizinprodukt-Herstellern, dann garantiert der Logistiker die Qualitätssicherung und das Risikomanagement dieser Branchen.

Nur wenn ein Umzugsunternehmen über derart umfassende Erfahrung verfügt, ist sichergestellt, dass alle technischen, gesetzlichen und branchenspezifischen Vorgaben eingehalten werden – in sensiblen Industriezweigen gemäß den internationalen Standards der GMP.

www.logistics-group.de

Hocheffiziente hydrodynamische Trennung von Zellen

Augsburger Biophysiker zeigen, wie Tumorzellen in kürzester Zeit aus einer Blutprobe aussortiert werden können.

Klaus P. Prem, Universität Augsburg

Die Sortierung von Zellen in Miniaturlaboren ist ein wichtiger Baustein auf dem Weg zu neuen Diagnosemöglichkeiten in Medizin und Forschung. Einen Beitrag zu diesem sich rasant entwickelnden Feld der Micro-Total-Analysis-Systeme leisten die Augsburger Biophysiker um Prof. Thomas Franke mit ihrer neuesten Veröffentlichung in der Fachzeitschrift „Biomicrofluidics“. Dort stellen sie eine neue Methode zur Zellsortierung vor, das „Non-Inertial Lift Induced Cell Sorting“, kurz NILICS. Damit können Zellen anhand ihres unterschiedlichen Verhaltens in einem mikroskopisch kleinen Kanal voneinander getrennt werden, ohne dass man sie speziell markieren muss. Die Effektivität der Methode demonstrieren die Wissenschaftler des Augsburger Lehrstuhls für Experimentalphysik I, indem sie zirkulierende Tumorzellen aus einer Lösung roter Blutkörperchen aussortieren.

Auf der Größenskala weniger Mikrometer verhalten sich Teilchen in

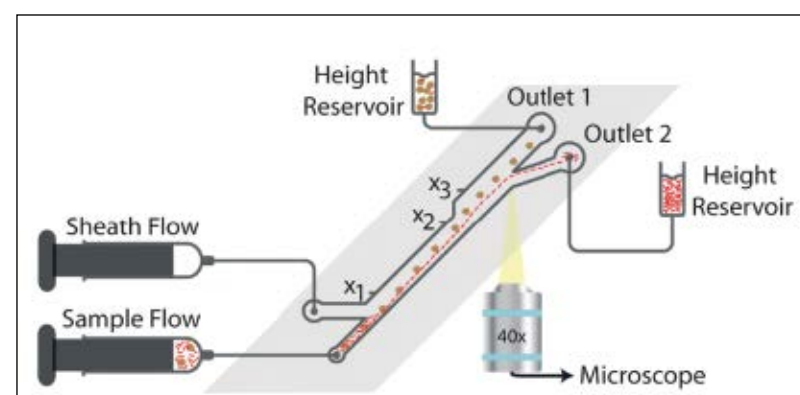


Abb. 1: Schema des Versuchsaufbaus: Die Probe wird mit dem „Sample Flow“, der mit einer Spritzenpumpe getrieben wird, in den Kanal injiziert und vom „Sheath Flow“ fokussiert. Auf ihrem Weg durch den Kanal werden die Zellen an den Messpunkten x1, x2 und x3 durch ein Videomikroskop beobachtet und am Kanalende in die beiden Auffanggefäße getrennt. Foto: Universität Augsburg, Lehrstuhl für Experimentalphysik I

Flüssigkeitsströmen anders, als man es aufgrund alltäglicher Erfahrungen erwarten würde. In Kapillaren dieser Größe gibt es nämlich keine Verwirbelungen des Flüssigkeitsstroms, vielmehr liegt ein hochsymmetrisches Flussprofil vor: Die einzelnen Flüssigkeitsschichten fließen störungsfrei nebeneinander her, ohne sich zu vermischen. Wird diese Symmetrie durch ein deformierbares Objekt – wie z.B. durch eine Zelle in der Nähe einer Wand – gestört, versucht das System sich wieder auszugleichen. Dies erzeugt eine abstoßende Kraft, welche die Zelle von der Wand weg- und zur Kanalmitte hindrückt. Aufgrund der physikalischen Eigenschaften der Umgebung, in der dieser Effekt auftritt,

wird er „non-inertial lift effect“ genannt. Ist eine Zelle größer oder deformierbarer als eine andere, erzeugt sie eine größere Störung des Flussfeldes und erfährt folgerichtig eine stärkere Kraft. Anhand dieser Unterschiede lassen sich verschiedene Zellarten voneinander trennen. Dies konnten die Augsburger Wissenschaftler bereits in einer früheren Publikation für rote Blutkörperchen und Blutplättchen nachweisen.

In ihrer neuen Arbeit untersucht die Gruppe jetzt die Möglichkeit, mit der NILICS-Methode zirkulierende Tumorzellen von roten Blutkörperchen zu trennen. Zirkulierende Tumorzellen sind Krebszellen, die vom Primärtumor abgeschieden werden und im Blutkreislauf

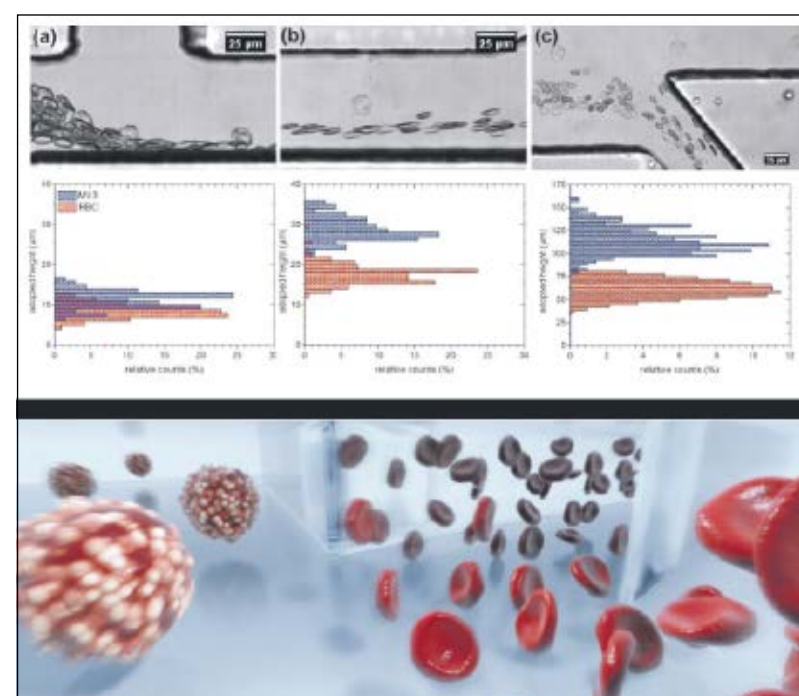


Abb. 2 oben: Mikroskopbilder an den Messpunkten x1 (a), x2 (b) und x3 (c). Für die Darstellung wurden jeweils fünf aufeinanderfolgende Bilder übereinandergelegt. Die Diagramme unter den Bildern zeigen die jeweilige Höhenverteilung der Zellen. Foto: Universität Augsburg, Lehrstuhl für Experimentalphysik I

Abb. 2 unten: Schematische Darstellung der Zelltrennung am Ende des Kanals. Illustration: Christoph Hohmann, Nanosystems Initiative Munich (NIM)

durch den Körper wandern. Anhand ihrer Anzahl lassen sich Rückschlüsse auf die schwere der Erkrankung oder das Ansprechen auf Therapien ziehen. Allerdings befinden sich lediglich 1–10 Tumorzellen in einem Milliliter Blut – eine verschwindend geringe Zahl im Vergleich zu den ca. 6 Mio.

körpereigenen Blutzellen. „Deshalb müssen die Tumorzellen vor einer weiteren Analyse erst aus dieser großen Zellmenge herausortiert werden. An dieser Stelle kommen wir ins Spiel“, erklärt Thomas Geislinger.

Zur Sortierung wird die Blutprobe verdünnt und in den Kanal injiziert. Ein

zweiter Fluss fokussiert die Probe an die Wand des Mikrokanals, bevor sie in den eigentlichen Trennbereich fließt. In einem 20 mm langen Kanal mit einem Querschnitt von ca. 60 x 60 Mikrometern wandern die verschiedenen Zellen dann unterschiedlich schnell von der Wand weg. Die Verbreiterung am Ende des Kanals vergrößert schließlich den Abstand zwischen den Zellpopulationen nochmals, bevor sie durch zwei separate Ausgänge in die Auffangbehälter geleitet werden. Mit diesem Aufbau konnten bis zu 100% der Tumorzellen aus der Probe sortiert werden. Die aussortierten Zellen sind nach der Trennung weiterhin voll lebensfähig und können für anschließende Versuche vermehrt werden.

Als Teil eines Micro-Total-Analysis-Systems ermöglicht die mikrofluidische Zellsortierung viel genauere Ergebnisse, als sie mit konventionellen Methoden erreichbar wären. Zusätzlich spart diese Technik jede Menge Zeit und Kosten. Die Ergebnisse bedürfen keiner tagelangen Labortests, sie liegen schon nach wenigen Minuten vor. Da sie noch dazu billig sind und nahezu überall einsetzbar, ist die weitere Entwicklung von solchen Minilaboren von enormer Bedeutung für die medizinische Versorgung gerade in strukturschwachen Regionen.

www.physik.uni-augsburg.de