

The background of the entire page is a light blue, grainy microscopic image showing several large, irregularly shaped cells. These cells have a dark blue, almost black, central region, likely representing the nucleus. The cells are scattered across the frame, with some appearing more elongated and others more rounded. The overall appearance is that of a light micrograph of stained tissue or cells.

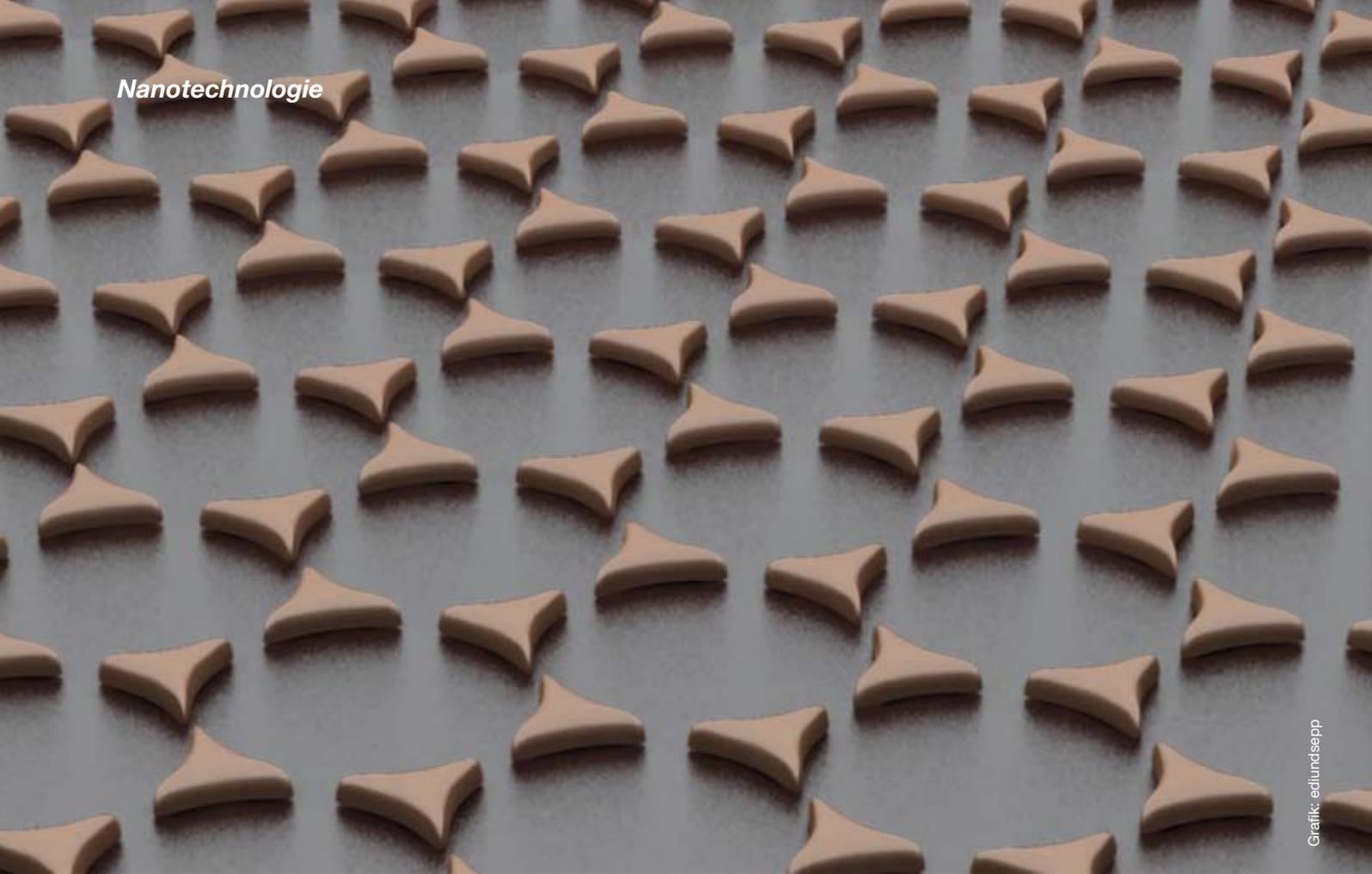
Link

www.frauenklinik.med.tu-muenchen.de

Nano-Detektive: Dem Krebs auf der Spur

Wissenschaftler der TUM-Frauenklinik erproben einen Nanodetektor, der mit Hilfe von Antikörpern Krebszellen im Blut aufspürt und einfängt – und eröffnen damit neue Methoden zur individualisierten Krebstherapie

Lichtmikroskopische Aufnahme von Tumorzellen. Zum leichten Nachweis sind die Tumorzellen mit einem Genmarker versehen, der die Zellen blau färbbar macht



Ausschnitt aus der nanostrukturierten Oberfläche des Drahtes: Auf dem Draht werden winzige Latexkügelchen zum Schmelzen gebracht; sie fließen zusammen und bilden kleine Dreiecke. Auf der verbleibenden mit Gold bedampften Oberfläche docken Antikörper an

Die Pinnwand im Besprechungsraum bietet das übliche Sammelsurium: ein Faltblatt „Die Apotheke informiert“, ein Zeitungsausschnitt „Vermehrt Fälle von Masern in Bayern“, ein offizielles Schreiben „Ankündigung der großen Feuerbeschau durch die Branddirektion München“.

Dazwischen die Kopie einer Gratulation von Bundesforschungsministerin Dr. Annette Schavan: Sie wünscht dem Forschungsverbund aus der Firma GILUPI zusammen mit Wissenschaftlern der TUM-Frauenklinik und der Universität Bonn für die zukünftige Arbeit viel Erfolg. Dieses Team hat 2007 im Innovationswettbewerb zur Förderung der Medizintechnik des Ministeriums einen Stich gemacht: Bis zu 1,25 Millionen Euro kasieren die Wissenschaftler gemeinsam für das Projekt „Isolierung von seltenen zirkulierenden Tumorzellen aus dem Blut von Malignompatienten durch Einsatz eines strukturierten Antikörper-beschichteten Nanodetektors“. Was der komplizierte Titel bedeutet, erklärt

Schmitt kurz so: „Wir erproben eine Methode, mit der wir im Blut zirkulierende Tumorzellen früher entdecken können als bisher. Dieser Nanodetektor wird empfindlicher sein als herkömmliche Untersuchungsmethoden. Mit ihm fischen wir gezielt Tumorzellen aus dem Blut, um sie dann im Labor molekularbiologisch und zellbiologisch zu charakterisieren. Dazu existiert bisher keine In-vivo-Technologie auf Einzelzellniveau. Der Nanodetektor kann die Tumordiagnostik verfeinern und ausgestreute Tumorzellen – auch zur Kontrolle des Krankheitsverlaufes – aufspüren.“

Ein Draht als Angel für die Krebszellen

Die Grundlage dieser Neuheit ist eigentlich ein alter Hut: der Herzkatheter. Damit der Katheterschlauch das Blutgefäß nicht beschädigt, schieben die Chirurgen als Führung als Erstes einen feinen Draht mit nach hinten gebogener Spitze in die Vene. Dieser nach seinem Erfinder Seldinger benannte Draht, ist Kern des von der

Zulassungsverfahren Medikamente	
<p>Der steinige Weg zu einem erfolgreichen Medikament beginnt in unseren Tagen mit der Suche nach einer geeigneten Zielstruktur. Damit wird bereits im Vorfeld festgelegt, wo eine bestimmte Substanz mit ihrer Wirkung ansetzt. Völlig anders in der Vergangenheit: So kam Acetylsalicylsäure (Aspirin®) erstmalig um 1900 auf den Markt, der Wirkmechanismus des Entzündungshemmers wurde jedoch erst 2005 aufgeklärt.</p> <p>Leider werden neue Wirksubstanzen selten per Zufall entdeckt, wie seinerzeit das Penicillin durch Alexander Flemming auf verschimmelten Agarplatten. Vielmehr müssen viele tausend potenzielle Kandidaten in einem langwierigen Prozess zunächst im Labor vorselektiert werden. Zeigt eine der Testsubstanzen dabei Wirkung auf die gewählte Zielstruktur, durchläuft sie noch einige Optimierungsschritte mit dem Ziel, ihren Effekt zu verstärken. Erst dann folgt die nächste Stufe: die präklinische Forschung. Dabei wird vor allem die Sicherheit des neuen Stoffes durch Laborexperimente, Computersimulation und Tierversuche geprüft. Parallel dazu erforschen die Wissenschaftler, in welcher Darreichungsform (Galenik) das neue Medikament später zum Einsatz kommt. Durchschnittliche Dauer dieser Phase: 1,5 bis 3 Jahre.</p> <p>In der darauf folgenden klinischen Forschung wird in geeigneten Studien die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit beim Menschen untersucht. Die Arzneimittelbehörde (in Deutschland das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM) muss</p>	<p>klinische Studien zuvor genehmigen; gleichzeitig kontrolliert eine Ethikkommission Prüfplan und Qualifikation der Prüfarzte. Die klinische Prüfung gliedert sich grob in vier Phasen.</p> <p>Phase 0: Gesunde Freiwillige erhalten eine minimale Menge des Prüfpräparats (Microdosing), weit unter der therapeutischen Dosis.</p> <p>Phase I: Erfolgt meist an gesunden Personen (Ausnahme: bestimmte Krebsmedikamente), um generell Sicherheit und Verträglichkeit im Menschen abzuklären.</p> <p>Phase II: Dosis und Wirkung werden erstmals an Patienten (ca. 100 – 200) getestet.</p> <p>Phase III: Hierbei muss ein signifikanter Wirkungsnachweis an 200 – 10 000 Patienten erbracht werden. Durchschnittliche Dauer der klinischen Phase: 5 bis 7 Jahre. Weiterführende Studien der Phase IV, mit mehreren Tausend bis Millionen Patienten, erfolgen nach Marktzulassung, um mögliche seltene Effekte festzustellen.</p> <p>Bilanz: Von 5 000 Substanzen der präklinischen Forschung erreichen so nur fünf die klinische Phase und nur eine davon wird schließlich zugelassen.</p>
Zulassungsverfahren Medizinprodukte	
<p>Ein Medizinprodukt, wie der Nano-Detektor der TUM-Wissenschaftler, ist ein Produkt, das zur diagnostischen oder therapeutischen Anwendung am Menschen bestimmt, aber kein Arzneimittel ist (z. B. Rollstühle, Herzkatheter). Vor der Zulassung in der EU muss es ein Konformitätsbewertungsverfahren durchlaufen. Besteht das Medizinprodukt diese Prüfung, erhält es eine CE-Kennzeichnung und Zulassung. Bei Produkten mit höherem</p>	<p>Gefahrenpotenzial (Risikoeinstufung Klasse II und III) muss dazu eine benannte Stelle (Neutrale Auditier-, Zertifizier- und Prüfstelle) eingeschaltet werden und bei innovativen Produkten sind zusätzlich klinische Studien notwendig. Zulassungsdauer und Patientenzahlen liegen jedoch weit unter denen zur Zulassung eines Arzneimittels.</p> <p style="text-align: right;"><i>Dr. Sonja Becker</i></p>

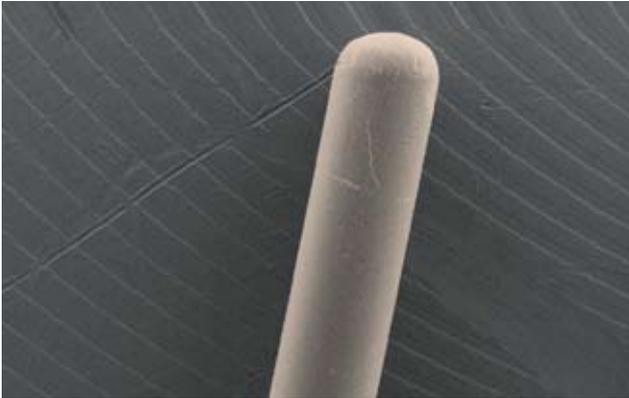
Firma GILUPI, Golm/Potsdam, entwickelten Nano-Detektors. Er bildet quasi die Angel, mit der Ärzte in Zukunft im Blut ihrer Patienten nach Zellen und Molekülen fischen sollen. Gute Dienste leistet er bereits in präklinischen Studien zur vorgeburtlichen Diagnostik, für die er von Professor Michael Giersig, Forschungszentrum Caesar in Bonn und Prof. Ulrich Pison, Charité Berlin, entwickelt wurde.

Schnell erkannten die Wissenschaftler der Arbeitsgruppe Schmitt: Dieses neuartige Instrument müsste sich hervorragend für ihre Forschung zur Tumorbilogie und ebenso für die Klinik eignen. Sie könnten sich genau die Zellen von Tumoren oder Metastasen aus einer Vene des Patienten angeln, die sie analysieren möchten. Da diese Zellen nur vereinzelt im Blut zirkulieren, kommt man heute nur schlecht an sie heran. Doch wie bringt man die Zellen zum „Anbeißen“? Der richtige Köder sind in diesem Fall Antikörper. Und zwar solche, die spezifisch zu Antigenen auf der Oberfläche von Tumor-

zellen passen. Kommt eine solche Zelle mit der Angel in Kontakt, koppelt sich ihr Antigen an den Antikörper-Köder. Dieses Prinzip verleiht dem Nano-Detektor seine einzigartige Sensitivität und erlaubt es, ganz gezielt Tumorzellen aus dem Blut zu fischen.

Wie kriegt man die richtige Zelle zu fassen?

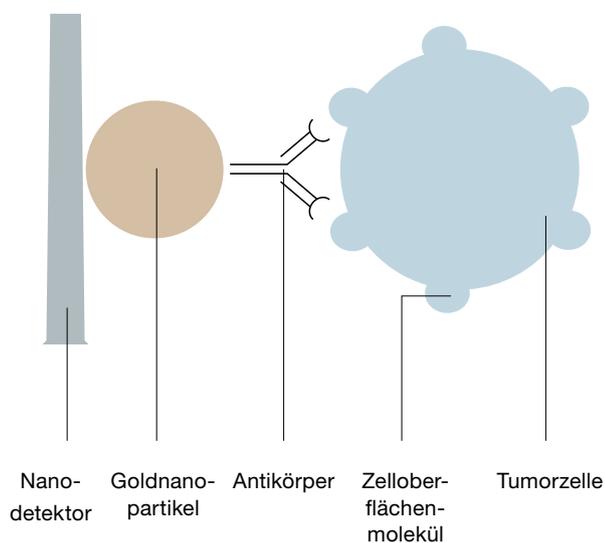
Schwierig ist es allerdings, den Köder an der Angel zu befestigen – besteht sie doch aus einem Material, an dem gerade nichts kleben bleiben soll. Deshalb werden die ersten Zentimeter des Drahts mit Nano-Goldpartikeln beschichtet. An ihnen lagern sich die Antikörper recht gut an. Damit sie das in geordneter Weise tun und so besser mit den Krebszell-Antigenen reagieren können, darf man ihnen aber nur sehr wenig Platz bieten. Darum werden nur winzige Inseln beschichtet, jede einen fünfzigmillionstel Millimeter groß. Auf dem Draht werden winzige Latexkügelchen zum Schmelzen gebracht; sie fließen zusammen und bilden kleine Dreiecke; ▷



2 cm lange Spitze eines nanostrukturierten Federdrahtes (Seldinger-Draht), wie er routinemäßig für verschiedene klinische Anwendungen in die Blutbahn eingebracht wird



Immunzelle, die über Antikörper an der nanostrukturierten Oberfläche fixiert ist



Über an Gold-Nanopartikel des Detektors gekoppelte Antikörper, die gegen Zelloberflächenmoleküle gerichtet sind, wird die Tumorzelle angebunden

ein von GILUPI-Mitgründer Prof. Giersig entwickeltes Verfahren. Auf den verbleibenden mit Gold bedampften Oberflächen werden Antikörper angedockt.

Von Mäusen zu Menschen

Noch arbeiten die TUM-Wissenschaftler sowie Projektpartner Dr. Andreas Limmer von der Universität Bonn mit Antikörpern gegen Tumor-Antigene von Maus und Ratte, um die Verträglichkeit des Verfahrens nachzuweisen. Sobald diese präklinischen Versuche positiv abgeschlossen sind, soll das Votum der Ethikkommission für den Test mit humanen Antikörpern am Menschen eingeholt werden. Planung, Vorbereitung und spätere Durchführung der klinischen Studien sind Aufgabe der TUM-Wissenschaftler. Damit der Start möglichst reibungslos verlaufen kann, sind noch einige ganz praktische Fragen zu klären: Wie vermeidet man, dass gefischte Zellen während der Prozedur wieder verloren gehen? Wie löst man sie für die spätere Analyse ab? Wie ist der Detektor zu sterilisieren?

Vor allem aber steht die Arbeitsgruppe Schmitt vor der schwierigen Aufgabe, geeignete menschliche Antikörper zu finden. Vorrangiges Ziel sind Tumoren von Epithelien - Geweben aus einer oder mehreren Zellschichten, die wie eine Tapete viele Organe auskleiden oder bedecken. Die Forscher müssen zunächst die Oberflächen-Antigene solcher epithelialer Tumoren analysieren und dann exakt passende Antikörper finden. Hilfe kommt hier wiederum aus der Industrie: Das Biotech-Unternehmen AbD-Serotec-MorphoSys in Martinsried bei München stellt in Bakterienkulturen humane Antikörper her. In einer „Bibliothek“ bietet es rund zehn Milliarden verschiedene Antikörper an und liefert das Gewünschte nach knapp sechs Wochen Produktionszeit.

Ein Frühwarnsystem für Metastasen

Ziel des Ganzen ist es letztlich, auf schonende, minimal-invasive Weise Zellen zu gewinnen, deren Analyse dem Arzt wertvolle Informationen über den jeweiligen Tumor gibt. „Zur Krebs-Früherkennung soll das Verfahren nicht dienen“, betont Manfred Schmitt, „außer vielleicht, wenn in einer Familie bestimmte Krebserkrankungen gehäuft vorkommen, also ein erhöhtes Tumorrisiko besteht. Der Detektor soll vielmehr bei konkreten Verdachtsmomenten eingesetzt werden – um den Erfolg einer Therapie zu kontrollieren oder den Verlauf nach dem operativen Entfernen eines Tumors zu überwachen. Weil der Detektor so empfindlich und spezifisch arbeitet, können wir frühzeitig erkennen, ob erneut Tumorzellen auftauchen, was ein Hinweis auf Metastasen ist. In jeder Phase einer Krebserkrankung kann der Arzt sich rasch ein Bild verschaffen.“

Sein Team interessiert sich vor allem für fortgeschrittenen Brustkrebs, bei dessen Entstehung genetische

Faktoren eine wichtige Rolle spielen. Zur Erforschung der Tumorgenetik sind die Wissenschaftler heute vor allem auf Gewebe des Primärtumors, von Metastasen oder Lymphknoten angewiesen. Aus Blut lassen sich mit den heutigen, wenig spezifischen Verfahren nur mühsam genügend Zellen gewinnen – in etwa einer Million Blutzellen schwimmt ungefähr eine Tumorzelle. Die hoch sensitive Nano-Angel wird für die Forschung einen ebenso großen Fortschritt bedeuten wie für die kontinuierliche Überwachung von Krebspatientinnen, denen ein Tumor entfernt wurde. So sagt die Menge der im Blut zirkulierenden Tumorzellen dem Arzt beispielsweise, ob ein Medikament wirkt. Bei Misserfolg kann er frühzeitig auf eine andere Therapie ausweichen. Der Nano-Detektor hilft also auch, unwirksame und oben-dreiein teure Behandlungen zu vermeiden.

Warten auf die nächsten Glückwünsche

Angesichts der Relevanz der neuen Methode für die medizinische Praxis und Forschung hoffen die Wissenschaftler auch auf Förderung durch die EU. Immerhin hat ihr Antrag in Brüssel alle Hürden bis zur ausführlichen Begutachtung genommen. Ideen für weitere Projekte haben die Forscher genug. Nicht nur wollen sie versuchen, die Tumorzellen quantitativ aus dem Blut zu entfernen. Geplant ist auch, solche genetischen Abweichungen der Tumorzellen zu analysieren, die nicht auf Störungen in der DNA-Sequenz beruhen, sondern auf einer veränderten Regulation und Ausprägung der Gene. Das lässt ein noch tieferes Verständnis des Krankheitsgeschehens und damit noch individuellere Therapien erwarten.

Als besonderer Clou soll in Zusammenarbeit mit GILUPI und der Plasmonic Biosensor AG ein Licht leitender Sensor entwickelt werden. Die Idee: Die mit Antikörpern beschichteten Mini-Inseln auf dem Seldinger-Draht wirken wie Prismen. Die Art, wie sie einen auftreffenden Lichtstrahl ablenken, gibt Auskunft darüber ob eine Zelle an den Nanodetektor angedockt hat. Mit dieser optischen Angel werden die Wissenschaftler den Tumorzellen in Echtzeit beim „Anbeißen“ zuschauen. Und irgendwann werden die nächsten Glückwünsche zu lesen sein, an der Pinnwand im Besprechungsraum der Klinischen Forschergruppe Tumorgenetik der TUM-Frauenklinik. *Sibylle Kettembeil*

Fördermittel

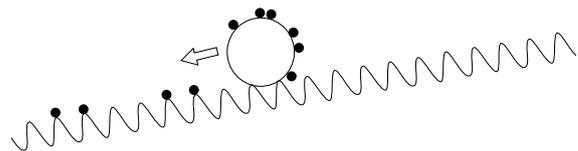
Das Projekt mit einem Gesamtfinanzvolumen von 1,6 Millionen Euro wird vom BMBF mit 1,25 Millionen Euro gefördert. Etwa 650 000 Euro davon gehen an die TUM-Arbeitsgruppe für Grundlagenforschung. Hält der Nano-Detektor, was sich Wissenschaftler und Ärzte von ihm versprechen, gibt es für die klinischen Prüfungen weitere 110 000 Euro.

Nanotechnologie: Die Welt der Zwerge

Sonnencreme mit Lichtschutzfaktor 40, Klebefolien, die sich abwaschen lassen und sich selbst reinigende Fassaden: Produkte mit solchen Eigenschaften zu versehen, wurde erst durch die Nanowissenschaft möglich, die Objekte bis zu einer Größe von 100 Nanometern erforscht.

„Nanos“ (griechisch: Zwerg) steht für die Welt kleiner Moleküle und Atome, die erst mit der Erfindung des Rastertunnelmikroskops 1981 durch den deutschen Physiker Professor Gerd Binnig und seinen Schweizer Kollegen Professor Heinrich Rohrer sichtbar wurden: Ein Nanometer ist ein Millionstel Millimeter und entspricht einer Kette von nur fünf bis zehn Atomen.

In der Nanodimension zeigen Stoffe plötzlich höchst interessante, neue Eigenschaften: In der Sonnencreme reflektieren Nanopartikel aus Titandioxid das UV-Licht, sind aber zugleich durchsichtig. Klebefolie und Fassade besitzen nanostrukturierte Oberflächen: Bei der Folie sorgen submikroskopische Lamellen dafür, dass sie zwar fest haftet, aber nicht mit Schmutz verklebt. Und auf der Fassadenoberfläche lassen winzige Noppen alle Wassertropfen samt Staub ablaufen – ähnlich, wie dies auch Lotusblätter tun.



Auch das chemisch inaktive Gold wird in atomaren Schichten zum effizienten Katalysator, der in Brennstoffzellen Dienste tun kann. Nanoröhren aus wabenförmigen Kohlenstoffgittern, die Carbon Nano Tubes, halten mehr Zugkraft aus als Stahl, leiten Wärme besser als Diamant und sind je nach Anordnung der Waben elektrische Leiter oder Halbleiter. Mit neuen Verfahren können die Röhrrchen heute in großen Mengen hergestellt werden und harren ihres Einsatzes in papierdünnen Bildschirmen oder Keramikteilen von Flugzeugturbinen.

Auf die Eigenschaft von Atomen setzt auch die Forschung am Quantencomputer. Er soll die Daten nicht mehr als elektrische Bits kodieren, sondern etwa die Drehrichtung subatomarer Teilchen zur Datenverarbeitung in Quantenbits nutzen. Rechenoperationen, so ist die Hoffnung, könnten mit einem solchen Quantencomputer viel schneller durchführbar sein.

Auch in den Biowissenschaften hat die Nanotechnologie Einzug gehalten. Professor Arne Skerra vom TUM-Wissenschaftszentrum Weihenstephan zum Beispiel verformt mithilfe von Computer und Gentechnik gezielt taschenförmige Eiweißmoleküle, um diese als eine Art kleine Antikörper in Diagnostik und Therapie etwa von Krebskrankheiten einzusetzen (siehe Faszination Forschung 1/2007).

Andere Biowissenschaftler und Biowissenschaftlerinnen arbeiten an Nanomotoren, die einmal medikamentöse Wirkstoffe verpacken oder molekulare U-Boote antreiben sollen. Die Vision der Wissenschaftler: Die Energie könnten die Nano-boote selber herstellen – mithilfe von Licht und einem umgebauten Photosyntheseapparat aus Pflanzen. Viele Anwendungen der Nanotechnologie lassen sich heute noch nicht absehen. Doch die Nanotechnologie eröffnet so faszinierende Möglichkeiten, dass sie das Zeug dazu hat, sich zu einer der Schlüsseltechnologien des 21. Jahrhunderts zu entwickeln.

Markus Bernards