

Medizinlabor in der Brieftasche

40
Lab-on-a-chip

Medizin der Zukunft

Biochips revolutionieren die Diagnosetechnik

Diagnostische Untersuchungen finden bislang meist in Großlabors statt. Der Patient erfährt das Ergebnis erst einige Tage später. Forscher von Bayer Technology Services arbeiten an der Entwicklung von Minilabors, die dem Hausarzt schon bald minutenschnelle Diagnosen über genetische Besonderheiten, Erkrankungen und den allgemeinen Gesundheitszustand erlauben.

Das medizinische Labor der Zukunft hat keine Fenster oder Türen, und niemand geht ein oder aus. Das ist auch gar nicht möglich, denn es ist so klein, dass es in jede Hosentasche passen würde. Auf der Fläche einer Scheckkarte leistet es, wofür bisherige Labors mehrere hundert Quadratmeter beanspruchen. Forscher von Bayer Technology Services entwickeln solche Analyseanlagen im Miniformat für die Division Diagnostika der Bayer HealthCare. Diese Biochips – auch als Lab-on-a-chip (Deutsch: Labor auf einem Chip) bezeichnet – sind Werkzeuge, die eine neue, stärker individualisierte Therapie erlauben sollen, und gelten als die viel versprechendsten Entwicklungen in der medizinischen Diagnostik. Schon bald könnten sie typische Untersu-



Labor-Lasershow: Dr. Ingmar Dorn (l.) und Dr. Kerstin Bohmann überprüfen die Laseroptik für die Fluoreszenzmessung.

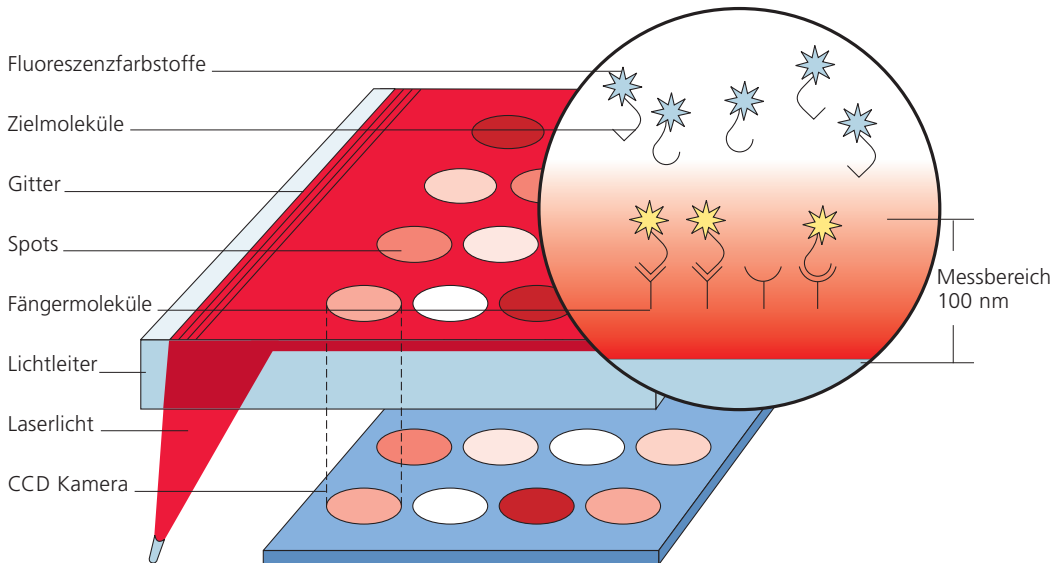
chungen von zentralen Großlabors direkt in die Arztpraxis verlagern und so helfen, für jeden einzelnen Patienten die optimale Medizin zu finden. „Patienten reagieren auf Medikamente sehr verschieden“, sagt Dr. Christoph Petry, tätig in der Diagnostikforschung bei Bayer HealthCare.

Mikrofluidik auf dem Biochip ersetzt das Großlabor

Im Gegensatz zu den Großgeräten eines heutigen Diagnoselabors bieten die Mini-Analysegeräte zwei entscheidende Vorteile: Sie sind wesentlich billiger – und so für die Praxis eines Hausarztes überhaupt erst erschwinglich. Außerdem wird ihre Anwendung so simpel wie ein Teststreifen sein und

deshalb speziell geschultes Personal überflüssig machen. Ermöglicht wird diese Art der Diagnostik durch die rapide Weiterentwicklung der Molekularbiologie und durch rasante Fortschritte in der Verkleinerung von Bauteilen, die für die Nachweisverfahren benötigt werden. Der Begriff Lab-on-a-chip wurde in den 90er-Jahren geprägt. „Wesentlich für diese Technologie ist die Handhabung von kleinen Probenmengen auf engstem Raum“, sagt Dr. Ingmar Dorn aus dem Competence Center Biophysics der Bayer Technology Services in Leverkusen. Diese so genannte „Mikrofluidik“ nutzt ein einfaches Naturgesetz: Mit den Dimensionen verändern sich auch die physikalischen Eigenschaften eines Objekts. Kapillarwirkungen etwa

ziehen die Flüssigkeitsprobe, wie beispielsweise Blut, vollautomatisch in dünne Kanäle. Von dort wird es in einen Mischbehälter geleitet, genau dosiert, mit Reagenzien vermengt und zum Beispiel mit einem Fluoreszenzfarbstoff markiert. Heizelemente können es exakt temperieren, Ventile und Pumpen seine Verteilung steuern. Der riesige „Apparatepark“ eines Großlabors wird durch die Technologie teilweise überflüssig. Die anschließende Untersuchung der Probe findet auf dem Biochip statt – dem zentralen Bauteil eines Minilabors: einem kleinen Glasplättchen mit einer Fläche von einem Quadratzentimeter, das die Forscher von Bayer Technology Services bauen. Auf ihm kann das Blut beispielsweise auf Verän-



Fangaktion im Biochip

Die DNS wird in einzelne Teilstückchen zerlegt und durch eine chemische Reaktion oder mit einer weiteren Erkennungssequenz mit einem Fluoreszenzfarbstoff markiert. Die Probenflüssigkeit wird über die Chipoberfläche geleitet und Fängermoleküle (in den einzelnen Spots) fischen Zielmoleküle (spezielle Gensequenzen oder ein bestimmtes Protein) heraus. Nur die gesuchten Moleküle koppeln an die „Fangarme“. Mit einem Laser wird das Gitter angestrahlt, und mittels der planaren Wellenleitertechnologie und einer speziellen Kamera wird die Fluoreszenz in einer sehr dünnen Schicht direkt an der Chipoberfläche gemessen.

derungen im Erbgut oder auf das Vorkommen bestimmter Proteine – die bei Krankheiten vermehrt auftreten – getestet werden. Jeder Test wird in einem so genannten Spot (Deutsch: Punkt) mit einem Durchmesser von 100 Mikrometern auf der Chipoberfläche absolviert. Auf einem Chip von einem Quadratzentimeter ist ausreichend Platz für mehrere hundert verschiedene Spots und damit auch für mehrere hundert Messungen gleichzeitig. Schon 50 bis 100 Mikroliter Blut – das sind nur wenige Tropfen – genügen den Bayer-Forschern für ihre Analysen.

Jeder Spot enthält Biomoleküle, die eine bestimmte Gensequenz oder ein bestimmtes Protein aus der Probenflüssigkeit herausfischen können. „Diese Fängermoleküle werden ähnlich wie Buchstaben von einem Tintenstrahl-

drucker auf die Oberfläche der Chips aufgedruckt“, erklärt Dorn. Für die „Fangaktion“ nutzen die Forscher entweder kleine Stückchen der DNS (Desoxyribonukleinsäure = Träger der Erbinformation) – die als Gegenstück zu den gesuchten Genabschnitten dienen – oder Antikörper, um spezielle Proteine zu binden.

Das Konzept des Tests ist einfach: Die Blutprobe wird über die Analysespots auf die Oberfläche des Chips geleitet. Enthält es die gesuchten Gensequenzen oder Proteine, lagern sich diese an den jeweiligen Spot an. Die Bindung wird mithilfe eines Fluoreszenzfarbstoffs sichtbar gemacht. Dieser ist an eines der an der Reaktion beteiligten Biomoleküle gebunden. Ein spezielles Messgerät wertet das Ergebnis aus. Was sich so einfach anhört, ist technisch nicht so leicht umzusetzen. Denn

der Farbstoff heftet sich zwar an die gebundenen Moleküle auf der Chipoberfläche, schwimmt aber auch frei in der Probenflüssigkeit und erzeugt so zusätzliche Signale, die eine eindeutige Diagnose erschweren. Deshalb muss der restliche Farbstoff zuerst in mehreren Waschschrritten entfernt werden. Ein großer Nachteil, denn durch jeden zusätzlichen Schritt können Fehler entstehen.

Neuartige Fluoreszenzmessung für die sichere Diagnose

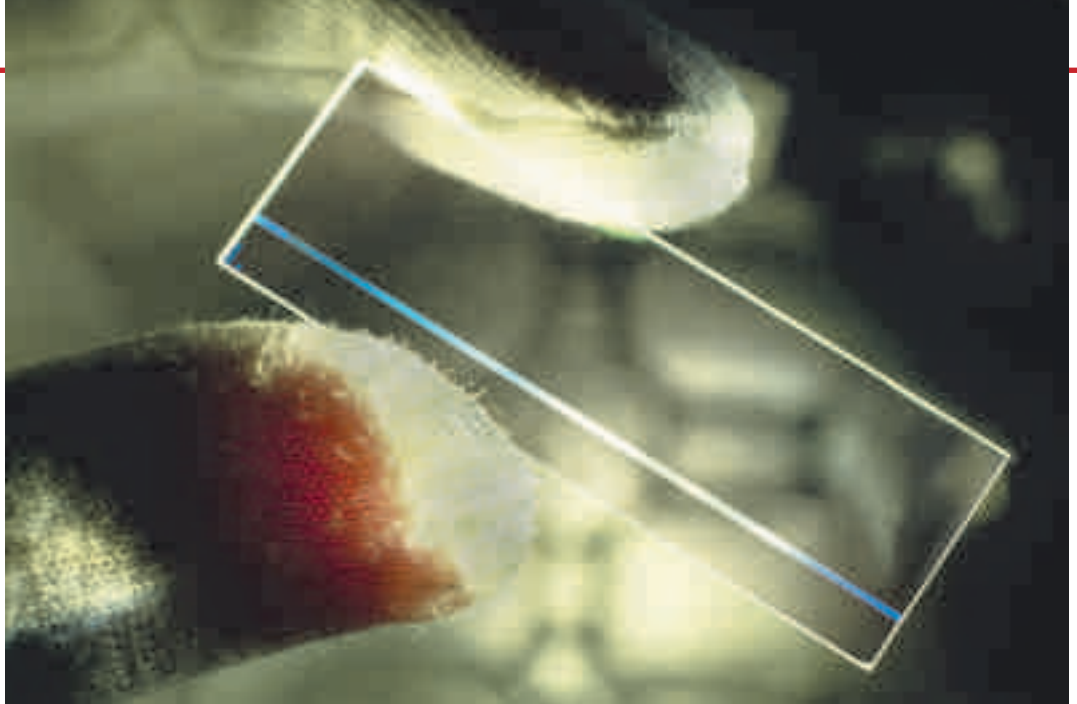
Um diese Probleme zu umgehen, bedienen sich die Experten von Bayer Technology Services einer neuen Technik der Fluoreszenzmessung – der so genannten planaren Wellenleitertechnologie. Mit einem physikalischen Effekt misst dieses Verfahren die Fluoreszenz nur in einer dünnen Schicht von 100 Nanometern Dicke direkt an der Oberfläche des Chips – dort, wo die Bindung der Biomoleküle stattfindet. Dadurch entfällt die Notwendigkeit für zusätzliche Waschschrritte. Fehlsignale durch ungebundenen Farbstoff können nicht mehr auftreten, und so messen die Forscher mit der neuen Methode 20- bis 100-mal empfindlicher als mit vergleichbaren Fluoreszenzmethoden. Das Verfahren spürt noch geringste Mengen von weniger als einem Attomol (10^{-18} Mol) DNS im Blut auf.

DNA-Chips – jenseits der Diagnostik

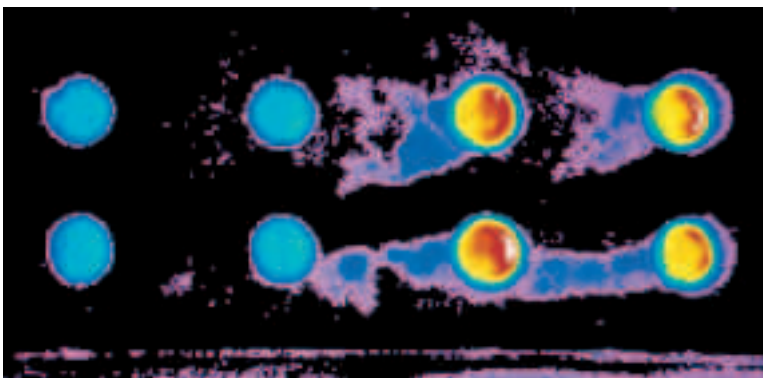
Neben der medizinischen Diagnostik wird die Lab-on-a-chip-Technologie auch in anderen Anwendungen künftig eine große Rolle spielen.

Anwendungsbeispiele	Ziele
Medikamentenentwicklung	Gezieltes und rasches Design neuer Wirkstoffe
Krebsforschung	Identifizierung von Krebsgenen und des individuellen Risikos
Mikrobiologie	Klassifizierung von Mikroorganismen
Nahrungsmittelindustrie	Analyse von verschiedenen Infektionserregern in Lebensmitteln

Minilabor: Laserlicht macht die Nanostrukturen des Biochips für das bloße Auge sichtbar.



Ergebnis: Am Bildschirm lässt sich die Messung als Punktmuster mit Farbkodierungen darstellen.



Dorn und Petry arbeiten gemeinsam an der Entwicklung von Biochips und der Fluoreszenzmessung: Bereits in vier bis fünf Jahren sollen die Chips für möglichst viele unterschiedliche Anwendungen in der medizinischen Diagnostik nutzbar sein. Das große Ziel, das die beiden Forscher und ihr Team im Visier haben, ist die individualisierte Behandlung, die auf der Analyse des Erbguts eines Patienten beruht. Mit ihr lässt sich – abgestimmt auf die Besonderheiten jedes Patienten – die optimale Arznei finden und eine unerwünschte Nebenwirkung verhindern. „Die Ursache der unterschiedlichen Reaktionen auf ein Medikament – und die damit verbundenen Nebenwirkungen – sind so genannte SNPs in unseren Genen“, erklärt Petry. Diese „Single Nucleotid Polymorphisms“ sind quasi Punktmutationen – also ein Austausch einzelner Basen in der DNS.

Drei Millionen solcher unsichtbaren Mutationen trägt jeder Mensch in sich. Sie sind der wesentliche Grund, wieso sich Individuen voneinander unterscheiden. „Bereits seit einigen Jahren ist bekannt, dass einige dieser SNPs die Medikamentenwirkung beeinflussen. Beispielsweise weil sie ein Gen betreffen, das für den Abbau des Wirkstoffs in der Leber zuständig ist“, sagt Petry. Solche Mutationen wollen die Forscher mithilfe der Biochips analysieren. Auch heute schon werden manche Medikamente mit genetischen Tests ausgesucht. „Bisher gibt es kein Verfahren, das die Analyse innerhalb weniger Minuten und direkt vor Ort in der Arztpraxis ermöglicht“, so Petry. Für die meisten Medikamente fehlen noch wissenschaftliche Daten für solche Anwendungen. Die Einsatzmöglichkeiten sind deshalb bislang begrenzt.

„Auch bei der Behandlung von Tumorerkrankungen wie Brustkrebs könnten genetische Tests die Suche nach der optimalen Behandlung erleichtern“, so Petry. Denn es gibt viele verschiedene Formen, die auf Medikamente völlig unterschiedlich ansprechen. Eine Ursache dafür liegt in Mutationen der Erbsubstanz. Manche Tumorarten besitzen durch genetische Veränderungen Proteine, die einen Wirkstoff aus der Zelle herausschleusen, bevor er wirksam wird. Andere reagieren auf ein Medikament, das ihren Energiestoffwechsel blockiert, indem sie auf einen neuen Weg der Energieerzeugung ausweichen können – der Tumor wird resistent. Zunächst wollen die Forscher möglichst viele Resistenzmechanismen für unterschiedliche Medikamente identifizieren. Sind sie bekannt, ließe sich vor Beginn einer Tumorbehandlung klären, welcher Wirkstoff die größten Chancen verspricht. Petry: „Einige Dutzend solcher Tests könnten für die genetische Charakterisierung ausreichen.“

<http://faculty.washington.edu/yagerp/microfluidicstutorial/tutorialhome.htm>
Hier gibt es detaillierte Informationen über Mikrofluidik.