



Zur Eröffnung des ZIK HIKE kamen auch Dr. Thomas Behrens, Ministerium für Bildung, Wissenschaft und Kultur Mecklenburg-Vorpommern, Prof. Rainer Westermann, Rektor der Universität Greifswald und Hans-Peter Hlepe, Bundesministerium für Bildung und Forschung (erste Reihe, v.l.n.r.)

Zentrum für Innovationskompetenz (ZIK) Humorale Immunreaktionen bei kardio- vaskulären Erkrankungen (HIKE)

In das ehrwürdige Backsteingebäude der alten Hautklinik ist – fast unbemerkt – am 1. Januar 2010 das ZIK HIKE eingezogen. Dazu wurden Patientenzimmer und ein Operationssaal in hochmoderne Laboratorien umgewandelt und mit einer umfangreichen Ausstattung an wissenschaftlichen Instrumenten bestückt. Am 9. März 2011 wurde das Zentrum nun offiziell eingeweiht.

Was aber ist eigentlich das ZIK HIKE und womit beschäftigen sich die Wissenschaftler in diesem Zentrum?

Das interfakultäre und interdisziplinäre Zentrum ist aus einer gemeinsamen Initiative der vier Greifswalder Wissenschaftler Prof. Greinacher (Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin), Prof. Felix (Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B), Prof. Weitschies (Institut für Pharmazie) und Frau Prof. Helm (Institut für Physik) entstanden. Als ein Zentrum für Innovationskompetenz wird es im Rahmen von „Unternehmen der Region“, der Innovationsinitiative Neue Länder, vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), fünf Jahre lang mit 13,2 Millionen Euro maßgeblich finanziert. Es hat zum Ziel, die molekularen Grundlagen von humoralen Immunreaktionen bei kardiovaskulären Erkrankungen zu untersuchen.

Humorale Immunreaktionen werden durch Antikörper vermittelt, die im Blut zirkulieren und uns im Normalfall vor eindringenden, schädigenden Stoffen und Mikroor-

ganismen schützen. Unter bestimmten Umständen, die nur zum Teil bekannt sind, können manchmal aber auch Antikörper gebildet werden, die sich gegen körpereigene Strukturen richten. Man spricht dann von Autoantikörpern.

Solche Antikörper können zu sehr ernsthaften und schwierig zu therapierenden Erkrankungen führen. Diese Antikörper sind zum einen von Bedeutung als diagnostische Marker, zum anderen sind sie aber auch direkt beteiligt bei der Entstehung von Erkrankungen.

Auch die Herzmuskelschwäche kann durch Antikörper hervorgerufen werden, wie aktuelle Forschungsarbeiten aus der Universitätsmedizin Greifswald belegen. Antikörper können sich auch gegen Medikamente richten, wenn diese fast unmerklich ihre Struktur verändern oder aber mit körpereigenen Stoffen neue, komplexe Strukturen oder Aggregate bilden. Solche Komplexe sind Ursache der heparininduzierten Thrombozytopenie. Bei vielen gentechnologisch hergestellten Medika-

menten und anderen Biotherapeutika ist inzwischen die Bildung von Aggregaten als Ursache immunologischer Fehlreaktionen erkannt worden.

Das ZIK HIKE hat sich zur Aufgabe gemacht, solche „gefährlichen“ Strukturen in ihrer Entstehung und in ihrer räumlichen Charakteristik bis hin zur Molekülebene zu untersuchen und die Wirkung auf Zellen des Immunsystems mit modernsten Methoden zu erforschen.

Solche Untersuchungen besitzen im Hinblick auf den steigenden Einsatz von Biotherapeutika und „Biosimilars“ (biotherapeutische Generika) klinische und wirtschaftliche Bedeutung.

Das ZIK HIKE führt dazu Forscher aus den unterschiedlichsten Wissenschaftsdisziplinen zusammen. Das ist zunächst eine besondere Herausforderung, die nicht nur in der wissenschaftlichen Adaptation, sondern auch in der Überwindung sprachlicher Barrieren besteht. So denkt der Physiker beispielsweise bei dem Wort Plasma

zunächst an ein ionisiertes Gas, der Mediziner an Blutflüssigkeit, die die Blutzellen durch unseren Körper transportiert und der Biologe an den Inhalt der Zelle, das Zytoplasma.

Was aber haben Physiker und Biowissenschaftler miteinander zu tun? Wie kann diese Verbindung die Forschung vorantreiben? Das Geheimnis liegt in dem nanotechnologischen Ansatz.

Die Nanotechnologie erforscht und nutzt die besonderen Eigenschaften von einzelnen Molekülen oder kleinen Molekülverbänden. Die mechanischen, optischen, chemischen, z.T. auch magnetischen und elektrischen Eigenschaften dieser kleinsten Strukturen hängen nicht allein von der Art des Ausgangsmaterials ab, sondern in besonderer Weise von ihrer Größe und Gestalt. Das heißt, dass Nanomaterialien mit gleicher Zusammensetzung aber unterschiedlicher Morphologie sich völlig anders verhalten können.

Genau hier beginnt das Arbeitsfeld des ZIK HIKE – allerdings eingeschränkt auf biologische Nanostrukturen, die in Wechselwirkung mit dem Immunsystem stehen.

Dabei kommen vor allem bildgebende Verfahren zum Einsatz, die sowohl auf zellulärer Ebene, als auch auf molekularer Ebene (in Dimensionen von einigen Nanometern) die Strukturaufklärung von immunogenen Aggregaten ermöglichen. Zu den technischen Besonderheiten des ZIK HIKE gehören daher Rasterkraftmikroskope, die

mit unterschiedlichen Fluoreszenzmikroskopen gekoppelt sind. Die Technik erlaubt Untersuchungen an lebenden Zellen und Proteinen, insbesondere Proteinaggregaten in physiologischen Puffern. Wie die Nadel eines Plattenspielers, tastet dabei das Rasterkraftmikroskop die Nanostrukturen ab und erzeugt so topographische Bilder der Oberfläche. Es kann aber auch dazu genutzt werden, um die zwischen zwei Biomolekülen auftretenden Kräfte, wie etwa zwischen einem Antikörper und einem Antigen, zu messen. Die Messung solcher überaus kleinen Kräfte überführen in diesen Teilaspekten die Immunologie von einer beschreibenden in eine exakte Wissenschaft. Die Kraftmessungen sind natürlich auch zwischen Liganden (Botenstoffen) und Rezeptoren möglich. Es gelingt sogar Nanomanipulationen an Zellen auszuführen, indem man beispielsweise ein Protein aus einer Zellmembran löst und durch die dabei aufgezeichneten Kraftmessungen Aufschluss über die Art der Verankerung des Proteins in der Membran gewinnt.

Auch ein Rasterelektronenmikroskop kommt im ZIK HIKE zum Einsatz und zwar in erster Linie für die Technik der Nanolithographie. Nanolithographie wird heute vielseitig in der Herstellung feinsten Leiterbahnen auf mikroskopisch kleinen Chips in der Informationstechnologie eingesetzt. Im ZIK HIKE dient diese Technik dazu, Eiweißmoleküle in kleinsten, vorbestimmten Abständen anzuordnen, um den Einfluss regelmäßig angeordneter Eiweißmoleküle auf das Immunsystem zu erforschen.

Solche regelmäßigen Anordnungen von Proteinen finden sich in der Natur z.B. auf Viren in Form von Hüllproteinen. Auch für die Separation von Proteinaggregaten aus einem Gemisch mit monomeren Bestandteilen verfügt das ZIK HIKE über eine spezielle Apparatur, die Field-Flow-Fraktionierung, die solche Trennungen im Vergleich zur klassischen Gelfiltrations-Chromatographie in sehr kurzer Zeit erlaubt.

Eine weitere technische Besonderheit stellt ein bildgebendes Durchflusszytometer dar, welches von 1.000 einzelnen Zellen in der Sekunde fluoreszenzmikroskopische Bilder in einer Auflösung von bis zu 0,3 x 0,3 Mikrometer pro Bildpunkt in zwölf verschiedenen Farben erzeugt. Damit sind quantitative Untersuchungen zur Lokalisation von Eiweißmolekülen und anderer morphologischer Charakteristika in kleinen Untergruppen von Blutzellen möglich.

Darüber hinaus ermöglicht ein Hochgeschwindigkeits-Zellsorter die Separation seltener Blutzellen aus großen Populationen. Damit werden individuelle Zellen verfügbar für weitere Untersuchungen, wie z.B. der Genexpressionsanalyse von Einzelzellen in kleinsten Volumina von weniger als 10 Nanolitern und der Rasterkraftmikroskopie.

Dr. Hans-Peter Müller

Ansprechpartner
 Dr. Matthias Hundt
 Sprecher ZIK HIKE,
 Nachwuchsgruppenleiter Zellantwort
matthias.hundt@uni-greifswald.de



Rasterelektronenmikroskop Zeiss mit Sven Brandt (Doktorand)



Hochgeschwindigkeits-Zell Sorter MOFLO mit Dr. Alahmad