

Mechanische Phänotypisierung in Dresden

Zellen unter Druck



■ Biophysiker der Technischen Universität Dresden quetschen Zellen in viskosen Medien und messen ihre Verformbarkeit. Der mechanische Fingerabdruck könnte auch bei der Diagnose pathologischer Zellveränderungen bei Krankheiten wie Sepsis oder Krebs zum Einsatz kommen.

Die mechanischen Eigenschaften einer Zelle sind ihr nicht anzusehen. Aber mit der Methode der *real-time deformability cytometry* (RT-DC) kann man sie testen. „Man kann das mit Avocados vergleichen. Man sieht ihnen nicht an, wie fest oder weich sie sind. Deshalb testet man beim Einkauf ihre Festigkeit, indem man sie zusammendrückt.“ So veranschaulicht Daniel Klaue, Postdoc in der Arbeitsgruppe von Jochen Guck, die neue biophysikalische Methode, die die Dresdner kürzlich in *Nature Methods* vorstellten (Vol. 12: 199-202).

Doch kurz vor seiner Abreise wurde an der Technischen Universität ein Studium der Biophysik installiert. Klaue blieb und ist nun in Gucks Arbeitsgruppe vor allem mit der Kommerzialisierung des RT-DC-Projekts beauftragt.

Nachdem Jochen Guck 2011 mit der Alexander-von-Humboldt-Proessur ausgezeichnet wurde, dem höchstdotierten Forschungspreis Deutschlands, begann er, seine Wirkungsstätte in Dresden aufzubauen. Seit Anfang 2012 existiert die Arbeitsgruppe am Biotechnologischen Zentrum der Technischen Universität (Biotec). Als interdisziplinäres Forschungszentrum ist es im BioInnovationsZentrum nahe der Elbe untergebracht. „Das Umfeld ist bestens für anwendungsbezogene Forschung geeignet“, meint auch Oliver Otto, der ebenfalls als Postdoc in Gucks Gruppe arbeitet.

Zellen werden zu Pistolenkugeln

Mit der RT-DC haben die Dresdner nun eine Methode vorgestellt, mit der man einfach und schnell die Verformbarkeit von Zellen in einer Lösung untersuchen kann. Der Ansatz ist dabei nicht ganz neu. Bereits 2001 publizierte Jochen Guck eine Arbeit

„tometrie“ (*deformability cytometry, DC*) publiziert (*PNAS* 109: 7630-35). Guck und seine Mitarbeiter haben sich dieser Methode angenommen und sie verbessert.

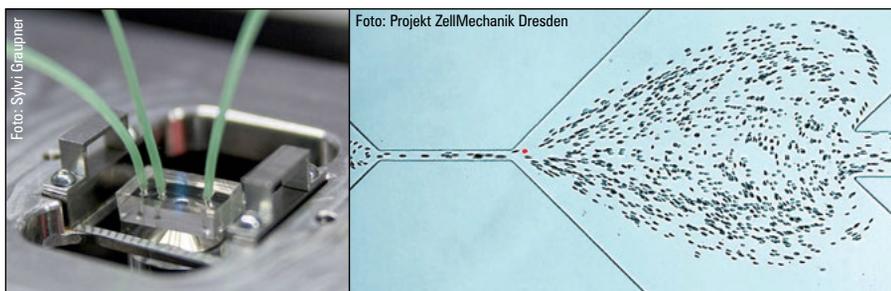
Das zentrale Prinzip der RT-DC ist der kontrollierte Einsatz hydrodynamischer Reibung. Ist der hydrodynamische Druck des Mediums groß genug, verformt sich die – im Idealfall – runde Zelle und nimmt die Form einer Pistolenkugel an. Da der Druck von der Strömungsgeschwindigkeit abhängt, haben die Wissenschaftler einen Chip entwickelt, in dem die Strömungsgeschwindigkeit durch enge Passagen erhöht wird. An der engsten Passage zeichnet eine Kamera die verformten Zellen auf.

Sensible Reibung

„Die hydrodynamische Reibung des Mediums muss groß genug sein, um eine Änderung der Zellform zu bewirken. Ist sie zu klein, bleiben die Zellen rund und wir können die Verformbarkeit nicht bestimmen“, betont Klaue die Bedeutung der Viskosität des Mediums. Ebenso wichtig ist die mit der Viskosität im Zusammenhang stehende Dichte des Mediums. Schließlich dürfen die Zellen nicht im Strömungskanal sedimentieren.

Die Vorteile der neuen RT-DC-Methode liegen auf der Hand: Die Echtzeit-Messung ist schnell und ermöglicht die Analyse einer fast unbegrenzten Anzahl von Zellen. Die Dresdner verwenden Einwegchips, das verhindert mögliche Kreuzkontaminationen. Als Probenmaterial werden nur einige Zellen benötigt, die leicht ohne größere Eingriffe gewonnen werden können. Außerdem ist keine aufwändige Probenvorbereitung nötig, was einerseits wieder Zeit spart und andererseits die Eigenschaften der Zellen nicht beeinflusst.

Auch an das Medium, in dem die Zellen vermessen werden, stellen die Wissenschaftler nur zwei Anforderungen: Es muss transparent sein, da die Verformung der Zellen von einer Kamera aufgenommen wird und sonst nichts zu sehen wäre. Und es muss die richtige Viskosität haben, denn



Links: Zentimeter-große Probenkammer für die *real-time deformability cytometry* (RT-DC). Rechts: Aufnahme von Blutzellen, die durch die Probenkammer fließen (roter Punkt: weißes Blutkörperchen). An der engsten Stelle wird die Verformung der Zellen gemessen.

Klaue war schon vor seinem Physikstudium bewusst, dass er sich besonders für Biophysik interessiert: „Ich war schon fast auf dem Weg nach Berlin, da es die Fachrichtung hier in Dresden nicht gab.“

über einen „*optical stretcher*“, der Zellen mit einem Laser auseinanderzieht und die Elastizität misst (*Biophys J.* 81: 767-784). Der US-Amerikaner Daniel Gossett hatte 2012 erstmals über „Verformbarkeits-Zy-

die RT-DC beruht ja auf der hydrodynamischen Reibung zwischen Medium und Zellen.

Doch was sagt die Verformbarkeit einer Zelle eigentlich über sie aus? Otto und Klaua beschreiben sie als „mechanischen Fingerabdruck“; ein Merkmal, das bei verschiedenen Zelltypen eine wichtige Rolle spielt. Rote Blutkörperchen beispielsweise müssen sich stark verformen können, da sie sonst die winzigen Kapillaren nicht passieren könnten. Da auch metastasierende Krebszellen meist stärker verformbar sind als gesunde Zellen, könnte man auch diese mit der RT-DC identifizieren, zumindest theoretisch. Das könnte die Diagnose unter Umständen stark vereinfachen.

Wenn Zellen weich werden

Manche Zellarten sind also verformbarer als andere, und mit RT-DC kann man verschiedene Zelltypen unterscheiden. Die Forscher interessiert aber auch besonders, dass sich die Verformbarkeit einer Zelle ändern kann. Weiße Blutkörperchen beispielsweise sind eigentlich eher steif. Aber zu Beginn einer Blutvergiftung (Sepsis)

scheinen sie weicher zu werden. Die RT-DC könnte diese Veränderung schnell messen und so Leben retten, denn eine akute Sepsis wird oft zu spät erkannt. Vier von zehn akuten Blutvergiftungen enden töd-



„Zellquetscher“: Daniel Klaua (l.), Oliver Otto (r.)

lich. Damit ist die Sepsis die dritthäufigste Todesursache in Deutschland.

Doch nicht nur bei der Früherkennung von Krankheiten könnte die RT-DC von Nutzen sein. Eine zukünftige Anwendungsmöglichkeit sehen die Wissenschaftler auch im Monitoring von Krankheits- und Heilungsverläufen. „Da viele Medikamente

die Verformbarkeit von Zellen beeinflussen, könnte man mit der RT-DC während der Behandlung feststellen, ob das Medikament Wirkung zeigt und damit Therapien schnell anpassen“, verdeutlicht Klaua eine weitere Einsatzmöglichkeit der RT-DC.

Nicht nur die Dresdner Forscher sind überzeugt, dass die RT-DC eine vielversprechende neue Methode mit großem Anwendungsspektrum ist. Der Freistaat Sachsen fördert die Arbeitsgruppe von Jochen Guck ebenso wie der European Research Council, der einen „Proof of Concept Grant“ an die Biophysiker vergab. Die Technologie soll jetzt auch anderen Wissenschaftlern und Einrichtungen zur Verfügung gestellt werden. Dafür gründen einige Mitglieder der AG Guck gerade ein Start-up-Unternehmen, die „ZellMechanik Dresden“. „Wir können die vielen Aufträge für Messungen fast nicht mehr durchführen. Und es wäre doch schön zu sehen, wie die Methode bei anderen Forschungen Anwendung findet“, begründet Otto die Unternehmensgründung. Und genau dafür – aus der Forschung heraus ein Unternehmen zu gründen – ist das BioInnovationsZentrum in Dresden ja auch gedacht. *JETTE SCHIMMEL*

Your Own Personal Darkroom



Register to Win a C-DiGit Blot Scanner at licor.com/westernchanges

Everything you love about film, without the hassles!

Introducing the C-DiGit® Blot Scanner from LI-COR.

Visit www.mycdigit.com for more information

© 2015, LI-COR, Inc

