

Schnelle Antikörper

Das InnoProfile-Projekt „Antikörper-Technologien“
in Potsdam will Antikörper in Rekordzeit herstellen –
und bald ohne Tierversuche



Katrin Messerschmidt holt tiefgefrorene Antikörper-Proben (im kleinen Bild) aus dem Stickstoff-Lager. Das Projekt „Antikörper-Technologien“ an der Universität Potsdam entwickelt neue Methoden zur Gewinnung und Selektion Antikörper produzierender Zellen.



So mancher Besucher der Nachwuchsforschungsgruppe am Institut für Biochemie und Biologie der Universität Potsdam hat wohl unwillkürlich an Friedrich Schiller gedacht, wenn Katrin Messerschmidt mit dicken Handschuhen die Behälter mit ihren Forschungsobjekten aus dem auf fast minus 200 Grad C. gekühlten Lager holt: In dichten weißen Wolken quillt flüssiger Stickstoff über den Rand der stählernen Tonne und sinkt langsam auf den Linoleumboden. Die Biochemikerin stellt das dampfende Rack ab, nimmt eine der mit einer dünnen Eisschicht überzogenen Kunststoffboxen heraus und öffnet sie. „Das sind unsere Schätze – Antikörper bildende Zellen“, sagt Katrin Messerschmidt lächelnd, und erklärt weiter: „Ganz neu haben wir hier Zellen von Lizzy, einem Lama, das uns ganz spezielle, leicht zu klonende Antikörper liefern wird.“

Antikörper: die neuen Tausendsassas

Antikörper werden in der Medizin schon seit über hundert Jahren verwendet, und seit einigen Jahren sind sie die neuen Tausendsassas der Biowissenschaften: Neben dem „klassischen“ Einsatz als Impfstoff zur passiven Immunisierung beim Menschen (siehe Kasten) dienen Antikörper heute vor allem als sogenannte Bindemoleküle zur Identifizierung und Isolierung von Substanzen – als Nachweisverfahren in Diagnostik und Analyse; etwa um eine Infektion durch Viren oder andere Krankheitserreger zu entdecken, Allergien zu bestimmen oder Hormonwerte im Blut zu messen, aber auch, um Verunreinigungen

bei Lebensmitteln oder Schadstoffbelastungen in der Umwelt nachzuweisen. Spezifische Antikörper sind in der Lage, nahezu jedes Molekül (Zielmolekül oder Antigen genannt), mit großer Genauigkeit zu finden und nachzuweisen. Sie sind daher ideale „Suchmaschinen“, um winzige Mengen bestimmter Moleküle aufzuspüren, und sie dienen so tagtäglich in den Forschungslaboratorien der Welt als nützliche Werkzeuge für vielfältige Aufgaben.

Diesen neuen Werkzeugen widmet sich die siebenköpfige Nachwuchsforschungsgruppe um die promovierten Biowissenschaftlerinnen Katja Heilmann und Katrin Messerschmidt. Das „InnoProfile“-Projekt „Antikörper-Technologien“ entwickelt

„Und es waltet und siedet und brauset und zischt, wie wenn Wasser mit Feuer sich mengt, bis zum Himmel sprizet der dampfende Gischt ...“

neue Methoden zur Gewinnung und Selektion Antikörper produzierender Zellen. „Jedes Antikörper-Molekül besitzt eine einzigartige Struktur, die die Erkennung eines bestimmten Antigens ermöglicht“, sagt Projektleiterin Katja Heilmann: „In ihrer Gesamtstruktur sind sich die verschiedenen Antikörper jedoch sehr ähnlich und daher eigentlich leicht herzustellen.“ Eigentlich. Denn die Gewinnung spezifischer Antikörper für bestimmte Anwendungen sei bis heute nicht automatisierbar, so Katja Heilmann: „Die Antikörper produzierenden Zellen, die B-Zellen oder Lymphozyten, müssen jedes Mal in einem sehr zeit- und kostenaufwendigen Screening-Prozess selektiert werden.“ Das Potsdamer Projekt entwickelt nun Verfahren, die die Induktion (der biochemische Fachbegriff für die Aktivierung) bestimmter seltener Antikörper ermöglichen und das mühsame manuelle Screening durch eine schnellere Selektion ersetzen. Das Projekt umfasst mehrere Teilbereiche, darunter auch die Entwicklung neuer Methoden der Immunisierung (bei der die Lymphozyten entstehen), die die Induktion seltener und auch humaner Antikörper ermöglichen. „Es gibt seit einigen Jahren einen enormen, stetig steigenden Bedarf an monoklonalen Antikörpern“, weiß Katja Heilmann: „Aufgrund dieser wachsenden Nachfrage nach Antikörpern in Wissenschaft und Medizin glauben wir, dass unsere neuen Technologien enorm gefragt sein werden.“

Vereinfachte Herstellung

Die Biochemikerin Katrin Messerschmidt erklärt, warum das so sein wird: „Unsere neuen Verfahren führen zu einer radikalen Vereinfachung in der Antikörper-Herstellung und verbessern das Auffinden seltener Bindemoleküle“, sagt die Spezialistin für Antikörper-Strukturen. „Durch eine bessere Aktivierung im Spender-Organismus stehen die B-Zellen nicht erst nach drei Monaten wie bisher, sondern bereits nach zwei Wochen zur Verfügung“, so Messerschmidt. Hier kommt nun Labor-Lama Lizzy wieder ins Spiel, das bei der besseren Antikörper-Produktion helfen soll. Lamas haben Antikörper, die zwei Proteinketten weniger besitzen als andere Säuger. „Die sind stabiler und leichter zu klonen“, sagt die Biochemikerin: „Auch das wird die Herstellung der Antikörper vereinfachen und beschleunigen.“

Antikörper sind ein natürlicher Bestandteil des menschlichen Organismus. Jeder Mensch verfügt über rund ein bis zwei Milliarden unterschiedlicher Antikörper, die mit dem Blutkreislauf durch den Körper wandern und gewissermaßen als Aufpasser den Organismus vor Infektionen und Krankheiten schützen. Antikörper sind Protein-Moleküle in Form eines Y, die mit mehreren „Kontaktpunkten“ körperfremde Substanzen (Antigene) wie beispielsweise Bakterien und Viren erkennen können, sich an diese anlagern und sie so markieren, dass bestimmte Zellen im Körper (Killer- oder Fresszellen) diese Substanzen zerstören und aus dem Körper entfernen können. Antikörper verbinden sich mit den Antigenen nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip und können auch verschiedene giftige Substanzen neutralisieren, die von bestimmten Krankheitserregern gebildet wurden. Hat der Mensch erst einmal Antikörper gebildet, leben die sie produzierenden B-Zellen im Körper weiter. Sollte dasselbe Antigen (Krankheitserreger) wieder ins Immunsystem gelangen, kann die Antikörper-Produktion sofort wieder anlaufen. Das ist das Prinzip der Immunisierung, wie sie etwa bei Impfungen angewandt wird.

Wie werden Antikörper eigentlich produziert? „Der erste Schritt ist die Immunisierung des Spender-Organismus, um geeignete B-Zellen zu bekommen“, erklärt Katja Heilmann. Dafür würden meist spezielle Mäuse-Inzuchtlinien verwendet. Bei der Immunisierung werden dem Spender meist mehrmals geringe Dosen eines Antigens, die sogenannte Vakzine verabreicht. „Das Immunsystem des Organismus reagiert darauf und bildet vermehrt B-Zellen, die Antikörper gegen dieses Antigen produzieren“, so Katja Heilmann weiter: „Die B-Zellen reichern sich in der Milz an, die dann entnommen wird.“ Dazu muss die immunisierte Maus getötet werden. Katja Heilmann, Katrin Messerschmidt und ihre Nachwuchsforschungsgruppe wollen ein neues Immunisierungsverfahren entwickeln, das die Lymphozyten (B-Zellen) in vitro, also im Reagenzglas aktiviert. „Dann müssen keine Tiere mehr für die Antikörper-Herstellung getötet werden“, betont Katrin Messerschmidt.

Wie geht es weiter in der Antikörper-Produktion? Die B-Zellen werden isoliert und mit quasi unsterblichen Krebszellen chemisch oder elektrisch zu einem „Hybridom“ fusioniert, das dann identische, sogenannte monoklonale Antikörper herstellt. Dieses Verfahren wurde 1975 von dem argentinischen Chemiker und Molekularbiologen César Milstein und dem deutschen Biologen Georges Köhler entwickelt, wofür sie 1984 den Medizin-Nobelpreis erhielten. „Leider können bei diesem Verfahren alle Zellen zu Hybridom-Zellen fusioniert werden, es ist kein spezifischer Prozess“, sagt Katja Heilmann: „Ein Organismus enthält ja ▶



„Wichtigstes Einsatzgebiet für Antikörper ist die Krebstherapie. Sie gehören auf diesem Gebiet zu den erfolgreichsten modernen Medikamenten.“

Dr. Katja Heilmann,
Leiterin der Nachwuchsforschungsgruppe



Dr. Katja Heilmann, Leiterin der Nachwuchsforschungsgruppe (2. v. links) und ihr Team.

sehr viele verschiedene Antikörper produzierende Zellen – nicht nur die, die wir gerne hätten“. Die Selektion der „richtigen“ Zellen sei mühsame Handarbeit, die oft Monate in Anspruch nehme.

Zeitraubende Selektion automatisieren

Um diesen zeitraubenden Sortierprozess zu automatisieren, hat die „InnoProfile“-Nachwuchsforschungsgruppe ein Verfahren weiterentwickelt, das bereits zum Patent angemeldet wurde: die Selektion mithilfe sogenannter Toxin-Konjugate. „Im Prinzip töten wir einfach alle B-Zellen ab, die nicht die gewünschten Antikörper produzieren“, erklärt Katrin Messerschmidt. Der Knackpunkt sei, das „richtige“ Toxin (Gift) zu finden, das die entsprechenden Lymphozyten abtötet, so die Biochemikerin: „Da knabbern wir derzeit dran – das ist nicht trivial.“ An das Toxin wird ein Antigen gekoppelt, das das Gift bei den „richtigen“ B-Zellen durch die gebundenen Antikörper unwirksam macht.

Die zweite Methode, um die Selektion zu automatisieren, ist die Kennzeichnung der „richtigen“ Lymphozyten mit bestimmten Markern, die fluoreszieren oder magnetisch sind. „Dieses Verfahren prüfen wir derzeit“, sagt Projektleiterin Heilmann: „Der nächste Meilenstein ist hier die Patentanmeldung im Mai 2010.“ Dazu wurde mit „InnoProfile“-Mitteln ein Gerät angeschafft, das die markierten B-Zellen maschinell aussortiert – ein FACS. Kein Kasten, aus dem endlose Papierrollen quellen, sondern ein „fluorescence activated cell sorter“, ein Zellen-Sortierer also. „Bis zu

tausend Zellen pro Sekunde kann unser FACS sortieren“, erzählt Katja Heilmann, und zeigt auf die rot leuchtenden Diagramme der Analyse-Software: „Wenn wir das Marker-Verfahren serienreif hinbekommen, werden wir damit wohl eine Ausgründung starten.“ Mit der langen, fünf Jahre laufenden Förderung durch „InnoProfile“ sei das eine realisierbare Option, so Heilmann: „Da haben wir Zeit, wirklich was auf die Beine zu stellen.“

Antikörper gegen Krankheiten

Die Idee, Antikörper gegen Krankheiten einzusetzen, gibt es schon seit mehr als hundert Jahren: Den ersten Nobelpreis für Medizin erhielt Emil von Behring 1901 für die passive Immunisierung mit Antikörpern (siehe Kasten Antikörper).

Antikörper sind natürliche Waffen des Organismus, die dazu eingesetzt werden können, fremde oder kranke Strukturen aus dem Körper zu entfernen. Diese Fähigkeit versucht man sich auch bei der Entwicklung von Antikörper-Medikamenten zunutze zu machen. Der jährliche Umsatz von solchen Medikamenten erreichte im vergangenen Jahr bereits knapp 25 Milliarden Dollar, und soll sich nach Experten-Prognosen bis 2012 nahezu verdoppeln. Aktuell sind bereits mehr als 20 therapeutische Antikörper am Markt zugelassen, 30 weitere stehen in der letzten Phase des Zulassungsantrags. Indikationen sind zum Beispiel Krebs, Transplantat-Abstoßung, Arthritis, Schuppenflechte, Morbus Crohn, aber auch Antivirus-Therapien. Neben schnelleren Entwicklungszeiten haben Antikörper-Medikamente auch höhere Erfolgsraten: Sie sind weniger toxisch und haben eine bessere Wirkung als viele andere Medikamente.

Ein wichtiges Einsatzgebiet für Antikörper ist die Krebstherapie. Entsprechende Präparate fischen mit Antikörpern Moleküle aus der Blutbahn, die die Tumorzelle zum Wachstum braucht, oder blockieren Andockstellen auf der Zelloberfläche, was verhindert, dass der Tumor weiter wächst. Eine dritte Möglichkeit ist, die Tumorzelle mit Antikörpern zu markieren und so eine Abwehrreaktion des Immunsystems auszulösen, die den Tumor schließlich zerstört. Über hundert neue Krebs-Antikörper-Medikamente erproben Wissenschaftler derzeit, und viele davon werden in Zukunft helfen, eine der größten Geißeln der Menschheit in Schach zu halten.