

MEDIZIN

Xenon im Käfig für die Krebsdiagnose

Im Modellversuch ist es erstmals gelungen, molekulare Vorgänge auf der Ebene einzelner Zellen direkt sichtbar zu machen. Das Verfahren, das Biosensoren mit eingeschlossenem Xenon benutzt, könnte dereinst zur Frühdiagnose von Krebs oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen dienen.

Von Leif Schröder

Computer- und Magnetresonanztomografie (CT und MRT) liefern heute schon detaillierte Einblicke in den menschlichen Körper. Insbesondere die MRT geht dabei über die rein anatomische Darstellung hinaus und erlaubt es, auch physiologische Vorgänge wie die Durchblutung oder Gewebeeelastizität bis hin zur Aktivierung einzelner Gehirnareale visuell darzustellen.

Im nächsten Schritt, an dem Wissenschaftler derzeit intensiv arbeiten, geht es nun darum, auch biologische Prozesse auf zellulärer Ebene sichtbar zu machen. Dazu dienen molekulare Marker, die biochemische Veränderungen in einer Weise anzeigen, dass man sie letztlich mit dem Auge beobachten kann. Ziel ist es, Erkrankungen schon im frühestmöglichen Stadium zu erkennen und eine maßgeschneiderte Therapie zu entwickeln. Auch ließe sich so auf biochemischer Ebene äußerst verlässlich verfolgen,

wie der Patient auf die Behandlung anspricht.

Da die MRT räumlich hoch aufgelöste Aufnahmen liefert und mit harmlosen Radiowellen arbeitet, würden die Mediziner sie gerne auch für die molekulare Bildgebung heranziehen. Bisher störte dabei allerdings die sehr geringe Empfindlichkeit dieser Messmethode. Bei der MRT bringt ein Radiopuls Kernspins – eine Art Drall bestimmter Atomkerne, mit dem ein magnetisches Moment verbunden ist – in einem Magnetfeld zum Umklappen, wodurch die Teilchen auf ein höheres Energieniveau angehoben werden. Dann misst ein Detektor die Radiostrahlung, die sie bei der Rückkehr in den Ausgangszustand aussenden.

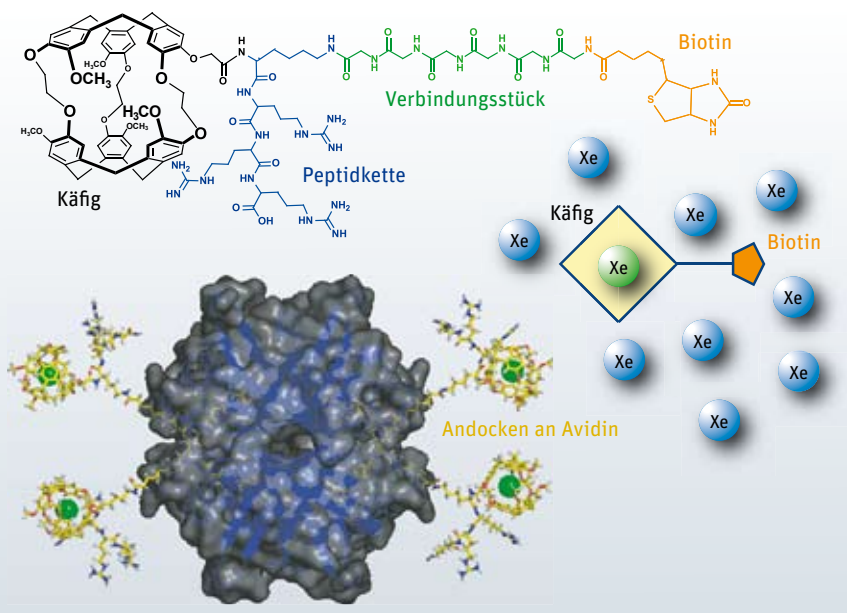
Problem zu schwacher Signale

Die Intensität dieses Signals hängt stark vom Unterschied in der Anzahl der Spins auf den beiden Niveaus ab. Wegen der sehr geringen Energiedifferenz ist der untere Zustand normalerweise aber kaum

stärker besetzt als der obere. Dadurch trägt bei klinischen MRT-Geräten nur etwa jeder millionste Kern zum Signal bei. Infolgedessen lassen sich ausschließlich Substanzen sichtbar machen, die in hoher Konzentration im Körper vorliegen. Das gilt vor allem für Wasser, die Quelle fast aller klinischen MRT-Bilder. Allerdings kann dieses allgegenwärtige Molekül nur in den seltensten Fällen auch biochemische Veränderungen anzeigen.

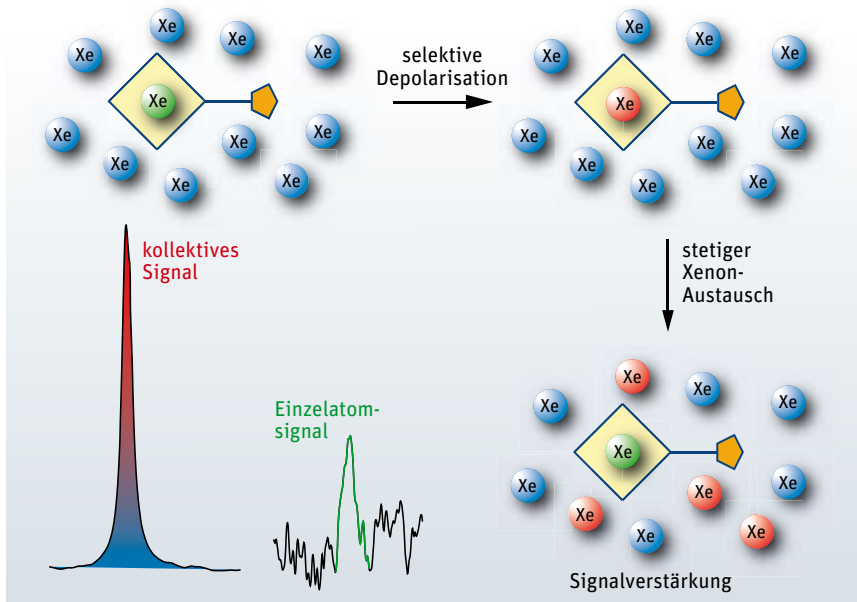
Es gibt jedoch Lösungsansätze für das Problem. Viel versprechend erscheint dabei kurioserweise ein Atom, das in biologischen Proben gar nicht vorkommt: Xenon. Das Isotop Xe-129 hat die besondere Eigenschaft, dass sich bei ihm der Unterschied in der Besetzungszahl der beiden Energieniveaus durch Wechselwirkung mit Rubidiumatomen künstlich 10 000-fach steigern lässt – ein Vorgang, der als Hyperpolarisation bezeichnet wird. Die Folge ist ein äußerst starkes Signal, das auch bei geringer Konzentration dieses Elements messbar bleibt. Hyperpolarisierte Edelgase können entweder – was heute schon bei der Magnetresonanztomografie der Lunge mit Helium geschieht – direkt vom Patienten eingeatmet oder in Lipid-Emulsionen gelöst und dann injiziert werden.

Wie aber lässt sich die molekulare Information auf Xenon übertragen? Eine Forschergruppe um Alexander Pines und David Wemmer von der Universität von Kalifornien in Berkeley und vom Law-



ABBILDUNGEN DIESER DOPPELSEITE: ALEXANDER PINES UND DAVID WEMMER, UNIVERSITY OF CALIFORNIA BERKELEY

Im Modellversuch ließ sich das Protein in Avidin mit einem Sensor aufspüren, in dem ein molekularer Käfig für Xenon (Xe) mit dem Molekül Biotin verbunden ist, das sich spezifisch an bestimmte Oberflächenstrukturen des Avidins anlagert. Durch diese Anlagerung ändert sich das Magnetresonanz-Signal des eingeschlossenen Xenonkerns.



Die Magnetresonanz von Xenon lässt sich durch »Hyperpolarisation« erheblich steigern. Dennoch ist das Signal eines einzelnen Xenonatoms im Käfig (grün) zu schwach, um sich klar gegen das Hintergrundrauschen abzuheben. Mit dem neuen Hyper-Cest-Verfahren lässt es sich jedoch verstärken. Dabei wird ausgenutzt, dass der Käfig porös ist, weshalb ein stetiger Austausch von Xenonatomen stattfindet. Hebt man nun mit einem Radiopuls gezielt die Hyperpolarisation der Gefängnisbesucher auf, sammeln sich Tausende depolarisierter Xenonatome (rot) in der Umgebung des Käfigs an. Sie bewirken eine gut messbare Schwächung der lokalen Magnetresonanz gegenüber dem Rest der Probe.

rence-Berkeley-Nationallaboratorium, der ich angehöre, sperrt das Atom dazu in einen molekularen Käfig. An diesen ist die eigentliche Sonde gekettet: ein organisches Molekül, das nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip mit einer Zielstruktur wechselwirken kann. In den bisherigen Experimenten ging es uns darum, den Beweis zu liefern, dass die Methode funktioniert. Dabei diente das Molekül Biotin als Sonde zum spezifischen Aufspüren des Proteins Avidin.

Entscheidend ist, dass das vom Xenon ausgehende Signal sehr stark von der molekularen Umgebung beeinflusst wird, obwohl das Edelgas selbst weder eine chemische Bindung mit dem Käfig noch gar mit dem Zielmolekül eingeht. Die Atome in seiner Nachbarschaft schirmen jedoch das Magnetfeld ab. Dadurch beeinflussen sie den Abstand zwischen den beiden Spin-Niveaus und damit die Energie für den Übergang zwischen ihnen. Folglich ändert sich die Frequenz des Radiosignals. Somit können die Forscher nicht nur unterscheiden, ob ein Xenonatom im Käfig eines Sensors sitzt, sondern auch, ob dieser Sensor sich gerade an sein Zielmolekül – in diesem Fall das Avidin – angelagert hat. Prinzipiell lassen sich auf diese Wei-

se maßgeschneiderte Sonden für alle biologisch wichtigen Moleküle herstellen, für die ein Antikörper oder anderer spezifischer Andockpartner bekannt ist.

Die Hyperpolarisation des Xenons allein reicht allerdings noch nicht aus, um die räumliche Verteilung eines bestimmten Moleküls mit der MRT empfindlich genug darzustellen. Weil jeder Käfig nur ein einziges Edelgasatom aufnimmt, bleibt die Konzentration der eingefangenen Teilchen in der biologischen Probe so gering, dass die Aufnahme eines Bildes mehrere Wochen dauern würde. Unser Berkeley-Team hat jedoch einen Trick gefunden, dieses Problem zu umgehen. Paradoxe Weise steigern wir dabei die Empfindlichkeit dadurch, dass wir das Signal gezielt auslöschen.

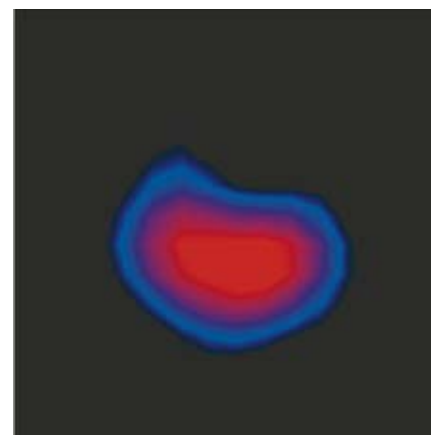
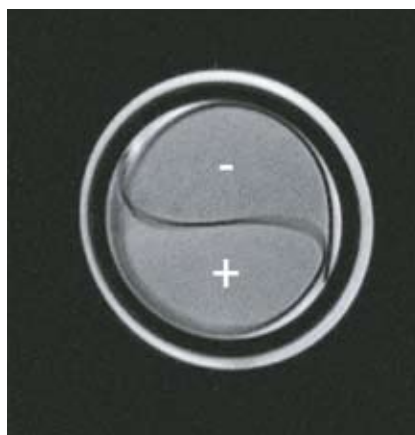
Wie funktioniert das? In der geschilderten Situation befinden sich die allermeisten Xenonatome außerhalb der molekularen Käfige und bleiben damit

nutzlos. Könnte man sie einbeziehen, fiel das Signal deutlich stärker aus. Das haben wir nun geschafft, indem wir ausnutzten, dass der Käfig nicht wirklich dicht ist, sondern jedes Xenonatom nur für kurze Zeit festhält. Nachdem es freigekommen ist, gerät ein anderes ins Gefängnis. So findet ein reger Austausch zwischen innen und außen statt.

Stempel für Käfigbesucher

Da sich die Anregungsfrequenz für die Kerne im Käfig von der für freies Xenon unterscheidet, lässt sich den kurzzeitig gefangenen Edelgasatomen gleichsam ein Stempel aufdrücken, der erhalten bleibt, nachdem sie wieder entkommen sind. Dies geschieht durch einen Radiopuls, der ihre Polarisation aufhebt und damit bewirkt, dass sie nichts mehr zum MRT-Signal beitragen. Dauert solch ein Puls einige Sekunden an, so sind in dieser Zeit Tausende von Xenonatomen im

In einer herkömmlichen Magnetresonanzaufnahme (links) ist der mit Avidin beschichtete Bereich (+) nicht erkennbar. Dagegen leuchtet er beim Hyper-Cest-Verfahren deutlich auf (farbcodiertes Bild, rechts).



▷ Käfig gewesen und depolarisiert worden. Sie sammeln sich in der Umgebung an. Auf einer MRT-Aufnahme erscheint diese Region deshalb dunkler als auf einem vorher angefertigten Bild. Bildet man die Differenz aus beiden Datensätzen, so leuchtet nur die Region mit den vorher »markierten« Atomen auf. Indem wir die Frequenz des Auslöschungspulses so wählten, dass ausschließlich Xenonatome depolarisiert wurden, die in einem Käfig saßen, dessen Biotin-Sonde an ein Avidin gebunden war, konnten wir diese Bindung sichtbar machen.

Nach der erfolgreichen Demonstration der molekularen Bildgebung mit Xenon-Biosensoren im Modellversuch hoffen wir, bald auch erste Anwendungen dieses Hyper-Cest genannten Verfahrens (nach englisch *chemical exchange saturation transfer*) mit biomedizinischen Fragestellungen realisieren zu können. So wollen wir mittels eines hyperpolarisierten Xenon-Biosensors Krebszellen aufspüren, die ein charakteristisches Protein auf ihrer Membran tragen.

Vorderhand planen wir die entsprechenden Versuche in Modell-Lösungen.

Langfristiges Ziel aber bleibt ein biomedizinisches Verfahren zur frühzeitigen Diagnose von Tumoren oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Auch wenn der Weg bis dahin noch lang sein dürfte, stimmt uns zuversichtlich, dass die Forschung im Bereich der Magnetresonananz bisher schon viele schwierige Hürden genommen hat.

Leif Schröder hat 2003 an der Universität Heidelberg in Physik promoviert und arbeitet derzeit als Emmy-Noether-Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft in Berkeley.

MOLEKULARBIOLOGIE

Von wegen Müll!

Von den meisten Forschern bislang als nutzloses Abfallprodukt verkannt, entpuppt sich die nichtcodierende RNA immer mehr als Drahtzieher bei der Genregulation.

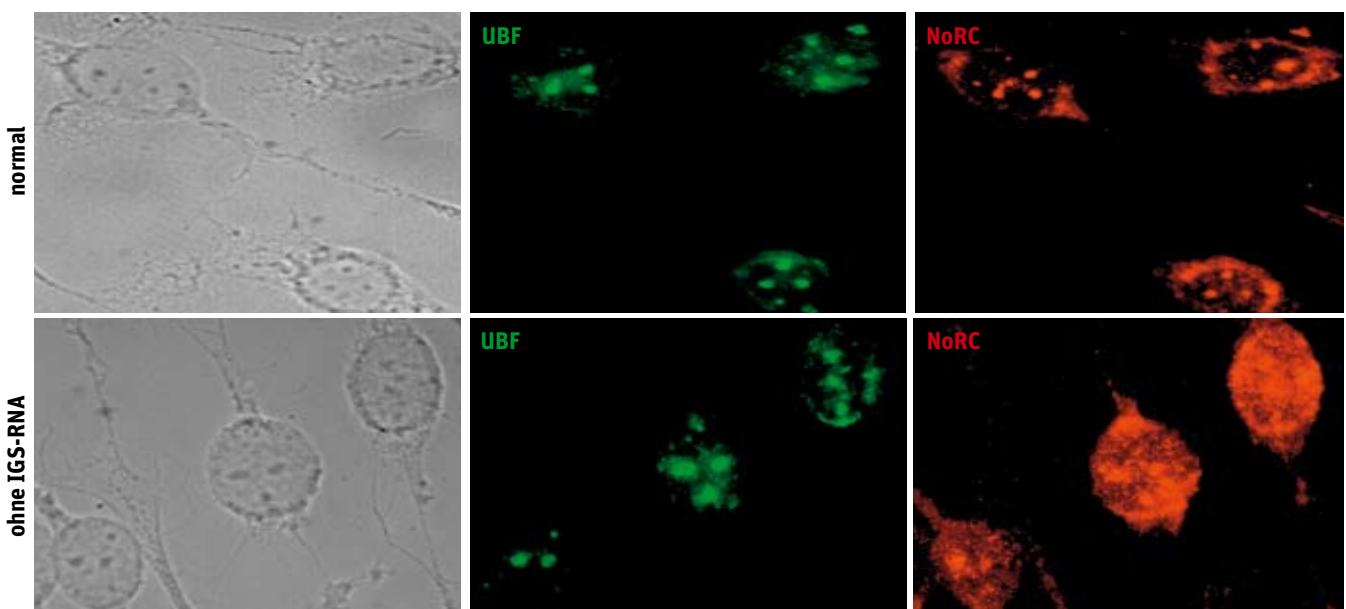
Von Stefanie Reinberger

Über viele Jahrzehnte war die Ribonukleinsäure, die RNA, in den Köpfen der Molekularbiologen nur eines: ein schlichter Handlanger, der als DNA-Blaupause die Übersetzung der Erbinformation in Proteine unterstützt. Kurze RNA-Schnipsel oder Abschriften aus Genomabschnitten, in denen keine Eiweißmoleküle verschlüsselt sind, galten als bloße Abfallprodukte – und das,

obwohl sie nach aktuellen Schätzungen zwischen 50 und 95 Prozent aller Ribonukleinsäuren einer Zelle ausmachen. In den letzten Jahren mehren sich jedoch die Hinweise darauf, dass die nichtcodierende RNA eine wichtige Rolle bei der Genregulation spielt. Zum Beispiel hilft sie entscheidend mit, bei Frauen eines der beiden Geschlechtschromosomen stillzulegen.

Ingrid Grummt, Leiterin der Abteilung Molekularbiologie der Zelle II ▷

Normalerweise binden sich in einer Zelle die beiden Proteine NoRC und UBF an die Kernkörperchen, die in der mikroskopischen Aufnahme (links) als dunkle Punkte zu erkennen sind. Wird jedoch die so genannte IGS-RNA abgefangen, verteilt sich das NoRC – nicht dagegen das UBF – auf den gesamten Zellkern.



CHRISTINE MAKER, DKFZ HEIDELBERG