

## 4.1 Biotechnologisch-Biomedizinisches Zentrum

### *Centre for Biotechnology and Biomedicine*

Direktorin	Prof. Dr. Andrea A. Robitzki Professur für Molekularbiologisch- biochemische Prozesstechnik
Sitz	Deutscher Platz 5, 04103 Leipzig
Telefon	+49 341 97-31300
Telefax	+49 341 97-31309
E-Mail	kontakt@bbz.uni-leipzig.de
URL	www.bbz.uni-leipzig.de

Am Biotechnologisch-Biomedizinischen Zentrum (BBZ) werden neue Methoden und Technologien an der Schnittstelle zur molekularen Zellbiologie und Genetik mit der Nanotechnologie, Biophysik, (Nano)Medizin, Pharmazie, Biochemie, Bioinformatik und Biomedizintechnik kombiniert. Die multi-, trans- und interdisziplinären Forschergruppen mit wissenschaftlicher Exzellenz und Expertise adressieren aktuelle und zukunftsorientierte Aspekte im Bereich NanoBiotechnologie und Biomedizin. Innovationen wurden in den letzten Jahren durch die Etablierung von Technologie-linien und Forschungsprojekten mit dem Fokus Therapien und Diagnoseverfahren, Bioinstrumente, biophysikalische Testverfahren und Gewebeersatz gesetzt. Neue Ansätze finden sich nicht nur in den angestammten Gebieten der Biologie, Biochemie, Bioinformatik und Biophysik, sondern auch in den Grenzgebieten dieser klassischen Disziplinen. Wissenschaftler verschiedener Fachrichtungen beschäftigen sich z. B. mit dem Protein Engineering für Tumorthherapie, der Entwicklung von in vivo Krankheitsmodellen, der Biosensorik für Diagnostik und Wirkstofftestung sowie der Bioreaktorentwicklung für Gewebe- und Organrekonstruktion. Neben dieser vielfältigen Expertise in der roten Biotechnologie und Biomedizin hat sich die weiße Biotechnologie (Biokatalyse) als zweiter Schwerpunkt etabliert. Die Leipziger Expertise in der Proteintechnologie (Proteinexpression, Strukturanalytik, Protein-

modifikation, Bioanalytik, Protein-Design) spielt dabei eine wesentliche Rolle als bindendes Glied der gemeinsamen Entwicklung von roter und weißer Biotechnologie.

Ende 2007 vereinbarte das SMWK mit der Universität Leipzig den weiteren spezifizierten infrastrukturellen Ausbau und die Realisierung von Projekten und Investitionen mit dem Fokusthema „THERANOSTIK - Therapie und Diagnostik der Zukunft mit Spezialisierung, Visualisierung und Miniaturisierung: Wirkstoffe und Zellen als Produkte und Instrumente“. Die Koordination des Projektes THERANOSTIK liegt in der Verantwortung des BBZ.

Die Vereinbarung definiert themengebundene Ziele, die bis 2013 zu erreichen sind. Mit der Durchführung von innovativen und kooperativen Verbundprojekten auf folgenden Gebieten wurde 2008 begonnen:

- Forschung und Entwicklung und Validierung von Werkzeugen und Technologien für Hochdurchsatz-Screening / -Diagnostik und rationale Wirkstofffindung
- Entwicklung bioaktiver, intelligenter (Mikro) Implantate und Zelltransplantate zur Reparatur, Regeneration und Steuerung biologischer Prozesse
- genetische Neuprogrammierung von Zellen, Zelllinien und Stammzellen zur Behandlung von vererbten oder erworbenen Krankheiten
- Erforschung molekularer Ursachen und Entwicklung von Therapiestrategien für Infektionskrankheiten und Neurodegenerative Erkrankungen, insbesondere der Alzheimer-Krankheit

#### **Forschungsschwerpunkte**

In der Professur für Bioanalytik (Prof. Dr. Ralf Hoffmann) wurden schwerpunktmäßig Forschungen auf den Gebieten Proteinmodifikationen und

neue Wirkstoffe mit antimikrobieller Aktivität durchgeführt.

Enzymatische und nicht-enzymatische Modifikationen können sowohl die Struktur als auch die Funktion von Proteinen reversibel oder irreversibel verändern, wobei weder die Art der Modifikation noch die modifizierte Position aus der Gen- oder Proteinsequenz vorhergesagt werden können. Diese sowohl aus biochemischer als auch medizinischer Sicht wichtigen Vorgänge können nur auf der Proteinebene identifiziert werden. Unsere Arbeiten konzentrieren sich auf die Phosphorylierung, Hydroxylierung, Methylierung, Desamidierung, Glykosylierung, Glykierung und Oxidation bestimmter Seitenketten in Proteinen. So wurden neue Strategien zur Synthese modifizierter Peptide entwickelt und die entsprechende Analytik etabliert. Exemplarisch sollen drei Schwerpunkte beschrieben werden.

Reduzierende Zucker können in Zellen und Körperflüssigkeiten mit den Aminogruppen von Proteinen unter Bildung von Amadori- und Heyns-Produkten reagieren. Diese Umsetzung ist reversibel. Beide Produkte können jedoch in weiteren Schritten oxidiert werden, so dass eine komplexe Mischung so genannter „advanced glycation end products“ (AGEs) gebildet werden, deren Strukturen bisher nur teilweise aufgeklärt sind. Nachdem wir in den vergangenen Jahren die Amadori- und Heyns-Produkte synthetisch erschlossen hatten, haben wir uns nun verstärkt der massenspektrometrischen Analytik zugewendet, beispielsweise der stoßinduzierten Fragmentierung (CAD) und der Fragmentierung mittels Elektronentransfer (ETD). Zusammen mit einer neu entwickelten affinitätschromatographischen Anreicherung glykierter Peptide konnten entsprechend modifizierte Proteine direkt in Plasmaproben von Probanden nachgewiesen und identifiziert werden. Dabei zeigten sich interessante Unterschiede im Glykierungsmuster von Proben gesunder Probanden und Patienten mit Diabetes. Diese Analytik soll mit dem Ziel der Identifizierung möglicher Biomarker in den nächsten Jahren als Teil der LIFE-Initiative fortgeführt werden.

Auf dem Gebiet der Alzheimer-Krankheit konnten mit der hochsensitiven ImmunoPCR unterschiedliche Phosphorylierungsmuster des Tau-Proteins in Liquorproben nachgewiesen werden. Hier lag der Schwerpunkt insbesondere auf mehrfach phosphorylierten Epitopen mit monoklonalen Antikörpern (mAk), die zuvor bezüglich der Epitopspezifität charakterisiert wurden. Die Quantifizierung der Phosphorylierungsmuster erfolgte über synthetische Standards. In den nächsten Monaten soll eine Aminosäureanalyse zur präzisen Quantifizierung dieser Standards etabliert werden. Insgesamt konnten sowohl einfach als auch mehrfach phosphorylierte Epitope (bis vier Phosphorylierungsstellen) in Liquorproben mit einem dynamischen Bereich von 2 pg/mL bis zu 1 µg/mL Tau-Protein quantifiziert werden.

Sowohl externe Einflüsse als auch die chemischen Prozesse innerhalb lebender Zellen führen zu einer kontinuierlichen Produktion starker Oxidationsmittel (reactive oxidative species, ROS), die andere Moleküle reversibel und teils irreversibel schädigen. So können beispielsweise die Thiolgruppen in Proteinen zu Disulfiden, Sulfen-, Sulfin- oder sogar Sulfonsäuren oxidiert werden. Diese Vorgänge wurden im Tiermodell für Muskelgewebe genauer untersucht, wobei insbesondere über Disulfide verknüpfte Oligomere identifiziert wurden, die mit unterschiedlicher Geschwindigkeit gebildet und wieder abgebaut wurden.

Die zunehmende Verbreitung Antibiotika-resistenter Mikroben hat eine breite Suche nach neuen Wirkstoffklassen mit antimikrobiellen Eigenschaften ausgelöst. Ausgehend von mehreren nativen Peptidsequenzen mit antibakterieller Aktivität, wurden die Strukturen auf eine mögliche systemische Anwendung beim Menschen hin optimiert. Damit sollen insbesondere problematische, Gram-negative Humapathogene erreicht werden, die eine zunehmende Antibiotikaresistenz ausbilden, beispielsweise *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa*. Die zum Patent angemeldeten Strukturen zeichnen sich wie folgt aus: (1) hohe antimikrobielle Aktivitäten mit

minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) im ng/mL-Bereich, (2) gleiche Aktivität gegenüber resistenten und multi-resistenten Stämmen, (3) keine Toxizität gegenüber den getesteten Zelllinien bis zu einer Konzentration von 400 µg/mL, (4) bakteriozide Wirkung auf *E. coli*, (5) hohe Stabilität gegenüber Proteasen mit Halbwertszeiten in Serum von mehreren Stunden, (6) vorteilhafte in-vivo Verteilung im Mausmodell, (7) geringe Toxizität im Mausmodell und (8) Aktivität im Mausmodell bei systemischer Infektion. Aktuell werden die bakteriellen Targets der Peptidderivate identifiziert.

Von der Professur für Molekularbiologisch-biochemische Prozesstechnik (Prof. Dr. Andrea Robitzki) wurde in 2008 ein neuartiger 3D-Biochip entwickelt, mit dem innerhalb von Sekundenbruchteilen die Wirkungen und möglichen Nebenwirkungen von Wirkstoffen in vitalen dreidimensionalen Zellverbänden getestet werden kann. Im Gegensatz zu konventionellen Methoden können Gewebe im Lebendzustand und somit manipulations-, markierungs- und zerstörungsfrei untersucht werden. Das bioelektronische Screening erlaubt einerseits eine Sofort- bzw. Echtzeitantwort und andererseits auch Online-Messungen über längere Zeiträume, um so Nebenwirkungen oder toxische Effekte der Wirkstoffe zu untersuchen. Im Dezember 2008 wurde das Projekt „3D-Biochip“ unter zweitausend Mitbewerbern ausgewählt und in die Initiative „Deutschland - Land der Ideen“ unter der Schirmherrschaft des Bundespräsidenten aufgenommen. Als „Ausgewählter Ort“ wird mit dieser Hochtechnologieforschung die Universität Leipzig im nächsten Jahr vom Standort Leipzig aus Deutschland als „Land der Ideen“ mit repräsentieren und die Innovationsfreude der Universität sowie die praxisbezogene wissenschaftliche Leistung im Bereich Biotechnologie in Leipzig spiegeln. Damit trägt diese „Leipziger“ Entwicklung zur Spitzenforschung in Deutschland bei. Bereits zu Beginn des Jahres wurde die Forschungsleistung bereits international durch die Royal Society of Chemical Science in Großbritannien als wissenschaftliches Highlight gekürt

und im renommierten Journal *Lab-On-A-Chip* publiziert sowie in Fachkreisen viel beachtet. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft im Rahmen des SFB 610 sowie das Bundesministeriums für Bildung und Forschung haben die Entwicklung gefördert und werden darauf aufbauende weitere Multiwell-Chip-Systeme unterstützen.

Die Professur für Molekulare Pathogenese (Prof. Dr. Manfred Blessing) befasst sich mit der Etablierung und Charakterisierung transgener Mausmodelle zur Untersuchung der Wirkung von Transforming Growth Factor-beta (TGF-beta) und Granulocyte/Macrophage-Colony Stimulating Factor (GM-CSF) bei Infektionen mit *Cryptococcus neoformans* und *Borrelia burgdorferi*. In einem DFG geförderten Projekt werden Zielgene für TGF-beta und GM-CSF in der kutanen Wundheilung identifiziert und Targets für die Entwicklung diagnostischer oder therapeutischer Werkzeuge charakterisiert. In einem weiteren Projekt, das von der EU und dem Freistaat Sachsen gefördert wird, werden phosphorylierte Zielproteine von TGF-beta in einem Arthritismodell bestimmt.

Um die Neuprogrammierung einer Zelle zu ermöglichen, werden von der Professur für Molekulare Zelltherapie (Prof. Dr. Peter Seibel) Technologien entwickelt und angewandt, die die temporäre oder dauerhafte Einbringung von Nukleinsäuren in Mitochondrien erlauben. Zielsetzung ist dabei die phänotypische Umprogrammierung von Zellen und Stammzellen, so dass erbliche und erworbene Krankheiten therapiert werden können. Das bislang von somatischen Gentherapien bekannte Risiko der Zellentartung (neoplastische Transformation) oder die unkontrollierbare überschießende immunologische Reaktion des Patienten werden dabei grundsätzlich ausgeschlossen oder dramatisch reduziert. Daher ist der Weg über die Mitochondrien sehr vielversprechend für die Entwicklung von Behandlungsverfahren auf gentherapeutischer Basis, die in der Vergangenheit wegen der ernststen pathologischen Nebenwirkungen verlassen worden sind.

Von der Professur für Strukturanalytik von Polymeren (Prof. Dr. Norbert Sträter) wird von der Phosphofruktokinase aus *Pichia pastoris* in Zusammenarbeit mit Dr. Kirchberger und Prof. Schöneberg (Institut für Biochemie der Medizinischen Fakultät) ein Modell bis etwa 3.5 Å erstellt. Die Auflösung der Kristalle muss noch bis unterhalb 3.0 Å verbessert werden, damit ein vollständiges detailliertes atomares Modell der Raumstruktur des großen eukaryontischen Enzyms erstellt werden kann. In Kooperation mit Dr. Müller vom Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung in Leipzig wurde die Struktur des Enzyms RdpA bestimmt. Das Enzym ist am Abbau von Herbiziden in der Umwelt beteiligt. Es konnten Komplexstrukturen mit Substrat und Kofaktoren untersucht werden, um den Katalysemechanismus und die Ursachen der Substratspezifität aufzuklären. Von der NTPDase aus der Ratte wurde eine Komplexstruktur mit einem ADP-Analogon bestimmt, so dass nun vollständige strukturelle Daten für die Charakterisierung der Spezifität gegenüber ATP und ADP vorliegen. Von der humanen 5'-Nukleotidase, ein weiteres Enzym der purinergen Signaltransduktion, wurden erste Kristalle erhalten.

Die Forschungsprojekte der Professur für Zelltechniken und angewandte Stammzellbiologie (Prof. Dr. Augustinus Bader) konzentrieren sich auf die Entwicklung von Stammzelltechnologien für die Leberregeneration (EU-Projekt LIVEBIOMAT) und die Entwicklung von Biomaterialien. Das Projekt zählt zu den erfolgreichsten Biotechnologieprojekten der EU-Förderung im Zeitraum 1998-2008 („success stories in the material field“): Für dieses Projekt besteht eine internationale Forschungskoooperation mit den Partnern Dr. de Bartolo, Institute on Membrane Technology/ National Research Council of Italy, Rende, Italien; Dr. Semino, University Ramon Llull, Barcelona, Spanien; Dr. Favia, University of Bari, Italien und Dr. Jank, LSMW Stuttgart. Prof. Bader koordinierte das Projekt.

Im Rahmen des Forschungsverbundes, das Plattformkonzept Endozytose-Systembiologie (Nach-

folgeprojekt von Zellbiologie-Systembiologie), konnte die Repolarisierung von primären murinen Hepatozyten in einem Collagen-Sandwich in vitro über 14 Tage nachgewiesen werden. In diesen repolarisierten Leberzellen soll außerdem der Mechanismus der Endozytose untersucht werden. Durch die Übertragung dieser Ergebnisse in mathematische Modelle und Simulationsplattformen sollen Zusammenhänge von Endozytose und Signalweiterleitung in Hepatozyten verstanden werden und das Vorhersagen von Endozytose- und Signalaktivitäten in Hepatozyten möglich sein. Das BMBF-Projekt im Bereich des Hautersatzes beschäftigte sich mit dem Thema zum Besiedlungsverhalten verschiedener Hautzellen auf unterschiedlichen Membranen in statischen Kulturen und auch in Bioreaktorkulturen. Die Analyse der mit Zellen kultivierten Matrices erfolgte mit Hilfe von Stoffwechseluntersuchungen und bildgebenden Verfahren zur Quantifizierung der Vitalität. Dabei soll eine reproduzierbare Hautäquivalentkultivierung auf verschiedenen 3D-Polymeren erzielt werden. Innerhalb der BMBF geförderten klinischen Studie, welche die unterstützende Wundregeneration nach tiefgradiger Verbrennung untersucht, werden Gewebeproben mittels histologischer, molekularbiologischer und proteinchemischer Methoden analysiert. Ein neues DFG-finanziertes Projekt „Analytik der extrazellulären Matrix in künstlichem Knorpelgewebe mittels NMR-Spektroskopie und MALDI-TOF-Massenspektrometrie“ wurde gemeinsam mit Dr. Huster und Dr. Schiller (Institut für Medizinische Physik und Biophysik) eingeworben. Hier sollen neben den etablierten Referenzverfahren (z.B. (immun)histochemische Verfahren) neue <sup>13</sup>C-NMR- und massenspektrometrische Verfahren zum Monitoring des Aufbaus der extrazellulären Matrix, insbesondere von Kollagen und Chondroitinsulfat, entwickelt werden. Die hier vorgeschlagene NMR-Methodik erlaubt erstmalig eine quantitative Kontrolle der Qualität des künstlichen Gewebes, ohne dass invasive Vorbehandlungen durchgeführt werden müssen. Dazu werden wir einen speziellen NMR-Probenkopf entwickeln, mit

dem die online-Qualitätskontrolle des Gewebes möglich ist, ohne den sterilen Zellkulturkreislauf zu unterbrechen. Dieser Forschungs- und Entwicklungsansatz ergänzt ein weiteres, an der Medizinischen Fakultät angesiedeltes und vom BMBF-gefördertes Verbundprojekt „Automatisierte Herstellung und Überwachung dreidimensionaler Knorpelersatzgewebe aus mesenchymalen Stammzellen“. Ziel dessen ist es, die vorhandene Bioreaktortechnologie der Arbeitsgruppe um neue innovative Monitoring-Technologien aus den Instituten für Experimentelle Physik I und II, dem IZBI, sowie dem Institut für Medizinische Physik und Biophysik zu integrieren. Darüber hinaus konnte gemeinsam mit den Kollegen der Klinik für Unfall-, Wiederherstellungs- und plastische Chirurgie die „Therapie osteochondraler Defekte mittels biphasischer Konstrukte aus autologen vordifferenzierten Stammzellen versus osteochondraler Transplantation im Tiermodell“ untersucht werden.

Die Nachwuchsgruppe Molekulare Diagnostik – Mikroarray Technologien (Dr. Peter Ahnert) ist mit der molekularen Charakterisierung komplexer Phänotypen befasst. Ziele sind die Identifizierung von Biomarkern zur besseren Unterscheidung dieser Phänotypen sowie die Aufklärung von Prozessen, welche mit diesen Phänotypen ursächlich in Zusammenhang stehen. Besonders für Erkrankungen, welche erst spät nach ihrer Entstehung erkannt werden, stellt die Identifizierung von, besonders genetischen, Biomarkern ein Werkzeug für die Analyse der Ätiopathomechanismen dar. Außerdem wird die Entwicklung von Frühdiagnose- und Klassifizierungssystemen ermöglicht.

Genetische Assoziationsanalysen werden in der Gruppe vor allem für Autoimmunerkrankungen, insbesondere die rheumatoide Arthritis (RA) und die Sklerodermie, durchgeführt. Autoimmunerkrankungen sind komplexe Erkrankungen mit verschiedenen ursächlichen Faktoren. Es ist bekannt, dass genetische Veranlagungen eine Rolle in der Entstehung und im Verlauf der Erkrankung

spielen. Man weiß auch, dass andere Genorte als der bekannte HLA Locus involviert sind. Um welche Gene und welche Varianten dieser Gene es dabei geht ist hingegen weitgehend unbekannt. Man weiß aus genomweiten Assoziationsstudien, dass vor allem Genvarianten geringer Penetranz für das Krankheitsgeschehen verantwortlich sein müssen. Dies macht Assoziationsstudien besonders schwierig. Kandidatengenanalysen in Verbindung mit Methoden der Systembiologie stellen hier einen Lösungsansatz dar. Ziel der Arbeitsgruppe ist es, einen Beitrag zur Aufklärung der genetischen Komponente der RA und anderer komplexer Erkrankungen zu leisten und Methoden zur genetischen Analyse komplexer Erkrankungen weiterzuentwickeln.

Es bestehen enge Kooperationen mit der Gruppe von Dr. Francois Cornélis (Universität Evry und Universität Paris VII) sowie mehreren Partnern in Deutschland.

Die Nachwuchsgruppe Molekulare Infektionsmedizin (PD Dr. Reinhard Straubinger) befasst sich derzeit mit der Charakterisierung neuer *Borrelia*-Spezies, insbesondere *B. persica*. Dieses Projekt wird in Zusammenarbeit mit der Koret School of Veterinary Medicine, The Hebrew University of Jerusalem, Israel bearbeitet. Unterstützt durch die Firmen IDEXX Inc. und Merial GmbH wird zudem das Vorkommen spezifischer Antikörper gegen die durch Zecken übertragenen Bakterien *Anaplasma phagocytophilum* und *Borrelia burgdorferi* in Hunden deutschlandweit erfasst. Weitere infektionsmedizinisch relevante Projekte werden zusammen mit dem Institut für Tierhygiene und Öffentliches Veterinärwesen (Pathogene Pflanzen: Charakterisierung von Virulenzmerkmalen bei Prototheken humaner und tierischer Herkunft) und gemeinsam mit dem Institut für Lebensmittelhygiene und Institut für Parasitologie (Toxoplasmose in humans and animals in Germany: pathogenesis, risk factors, and control – TOXONET 01) bearbeitet.

Die Nachwuchsgruppe Ultrasensitive Protein Detection Unit (USPDU) (Dr. Thole Züchner)

wird im Rahmen des Innoprofile Förderprogramms vom BMBF gefördert. Dabei werden in enger Zusammenarbeit mit der regionalen Industrie neuartige, hochempfindliche Proteindetektionsverfahren entwickelt. Da Proteine heute als Schlüssel zum Verständnis der meisten Krankheiten angesehen werden, ist es eine zentrale Aufgabe für dieses Forschungsfeld, neue, verbesserte Methoden und Technologien zur Proteindetektion zu entwickeln. In diesem Projekt werden zeitaufgelöste Fluoreszenzfarbstoffe entwickelt und deren Einsatz für Proteinfärbungen optimiert. Die Applikationen für die bisher entwickelten Techniken liegen hauptsächlich im Bereich der 1D- und 2D-Gelanalyse von Proteinen. Der Einsatz von zeitaufgelöster Fluoreszenz erlaubt hier eine dramatische Verringerung des Hintergrundsignals. Eine Patentanmeldung auf diesem Gebiet deckt die Methode der Farbstoffmarkierung an Proteinen ab und bildet die Grundlage weiterer Optimierungen. Bisher übliche Detektionslimits von anderen Proteinfärbungsverfahren konnten signifikant verbessert werden.

Das BBZ ist an kooperativen Forschungsprojekten beteiligt: Sonderforschungsbereich „Protein-Zustände mit zellbiologischer und medizinischer Relevanz“ (SFB 610), Graduiertenschule Leipzig School of Natural Sciences – Building with Molecules and Nano-objects (BuildMoNa), Graduiertenkolleg „Interdisziplinäre Ansätze in den zellulären Neurowissenschaften“ (INTERNEURO, GK 1097).

### Herausragende Forschungsleistungen

*Neuer 3-D-Chip als wahrer Alleskönner:* Forscher des Biotechnologisch-Biomedizinischen Zentrums (BBZ) der Universität Leipzig entwickelten einen neuen Biochip, der es ermöglicht, die Wirkung von Arzneimitteln, z.B. Krebsmedikamenten, auf Gewebeprobe innerhalb von Millisekunden zu testen.

Der von der Arbeitsgruppe Molekularbiologisch-biochemische Prozesstechnik um Prof. Andrea Robitzki entwickelte Sensorchip besitzt 15 individuelle, quadratische Einkerbungen, die sogenannten Mikrokavitäten. In diese werden

dreidimensionale Gewebestrukturen (Sphäroide) gelegt und anschließend Wirkstoffen ausgesetzt. Die Mikrokavitäten besitzen jeweils vier Elektroden, mit deren Hilfe Analyseströme durch das Untersuchungsgut geschickt werden. Veränderungen der elektrischen Eigenschaften der Gewebeprobe aufgrund von morphologischen, strukturellen und physiologischen Änderungen können dann mithilfe der Impedanzspektroskopie analysiert werden. Innerhalb von Millisekunden kann hier nachgewiesen werden, wofür man im Labor mit herkömmlichen Methoden – wie der mikroskopischen Untersuchung von Gewebeschnitten – Wochen bräuchte.

Der 3D-Mikrokavitäten-Chip stellt ein viel versprechendes Werkzeug für pharmazeutische Hochdurchsatz-Wirkstofftestung dar. Mit diesem Modell können mithilfe geringster Wirkstoffmengen eine Fülle von Informationen gleichzeitig abgerufen und mehrere Wirkstoffe parallel in Echtzeit getestet werden.

Dies ermöglicht eine spezifische Diagnostik, Therapie und Therapiekontrolle. Nebenwirkungen können so vermieden und neue Arzneimittel effizienter entwickelt werden. Durch die viel gezielter durchgeführten Untersuchungen, kann nicht nur die Entwicklungszeit eines Medikaments bis zur Marktreife (derzeit 10 bis 15 Jahre) stark verkürzt, sondern auch die Zahl der notwendigen Tierversuche enorm reduziert werden.

Vgl. Biosens. Bioelec., 23, 1473-1480 (2008); Lab Chip, 8, 879-884 (2008), „Chemistry World“ (Bd. 8, S. 879)

### Herausragende Publikationen

Schulz, S.M.; Köhler, G.; Schütze, N.; Knauer, J.; Straubinger, R.K.; Chackerian, A.A.; Witte, E.; Wolk, K.; Sabat, R.; Iwakura, Y.; Holscher, C.; Müller, U.; Kastelein, R.A., and Alber, G.: Protective immunity to systemic infection with attenuated *Salmonella enterica* serovar Enteritidis in the absence of IL-12 is associated with IL-23-dependent IL-22 but not IL-17. *J. Immunol.* 2008; 181: 7891-7901.

Haberhauer, M.; Zernia, G.; Schulz, R.; Schnepf, C.; Huster, D.; Bader, A.: Cartilage Tissue Engineering in Plasma and Whole Blood Scaffolds. *Adv Matter* 2008; 20(11): 2061-2067

Presser, K.; Wegmann, M.; Huber, S.; Schmitt, S.; Quaas, A.; Lohse, A.; Blessing, M. und Schramm, C.: Coexpression of TGF-beta1 and IL-10 enables Treg to completely suppress airway hyper-reactivity. *J. of Immunology* (2008) 181, 7751-8.

Xie, J., Reverdatto, S., Frolov, A., Hoffmann, R., Burz, D.S., Shekhtman A.: Structural Basis for Pattern Recognition by the Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE). *Journal of Biological Chemistry* (2008) 283: 27255-69

Kloss, D.; Fischer, M.; Rothermel, A.; Simon, J. C., and Robitzki, A. A.: Drug testing on 3D in vitro tissues trapped on a microcavity chip, *Lab Chip*. 8 (2008) 879-884.

Kukat, A.; Kukat, C.; Brocher, J.; Schäfer, I.; Krohne, G.; Trounce, I.A.; Villani, G.; Seibel, P.: *Nucleic Acids Res.* 2008 Apr; 36(7):e44. Epub 2008 Mar 19. Generation of  $\rho 0$  cells utilizing a mitochondrially targeted restriction endonuclease and comparative analyses. PMID: 18353857

Zebisch, M.; Sträter, N.: Structural basis of signal conversion and inactivation by NTPDase2 in purinergic signalling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008, 105, 6882-6887

Zuchner, T.; Brundin, P.: Is Huntingtin-mediated resistance against excitotoxicity poly-Q independent? (2008), *Cell Death Diff*, 15(3):435-42d

## Preise

Prof. Dr. Andrea Robitzki, 3D-Biochip „Deutschland – Land der Ideen, 365 Orte“ unter der Schirmherrschaft des Bundespräsidenten

7. Research Festival Leipzig 2008: Aus 324 eingereichten Postern wurden die 17 besten wissenschaftlichen Nachwuchsarbeiten auf dem Gebiet der Medizin und Lebenswissenschaften in der Region Leipzig prämiert. Unter den Preisträgern ist Dr. Randy Kurz aus der Professur für

Molekularbiologisch-biochemische Prozesstechnik.

## Research Report

*At the Centre for Biotechnology and Biomedicine (BBZ) new methods and technologies are combined at the interface to molecular cell biology and genetics with the nanotechnology, biophysics, (nano) medicine, pharmacy, biochemistry, bioinformatics and bio medical engineering. Multi-, trans- and interdisciplinary groups of researchers with scientific excellency and expertise address current and future-oriented aspects in the area of nanobiotechnology and biomedicine. During the last few years innovations were implemented by the establishment of technology lines and research projects focussing on therapies and diagnostic methods, bio instruments, biophysical test procedures and tissue replacement. New approaches are found not only in the traditional fields of biology, biochemistry, bioinformatics and biophysics, but also in the evolving areas at the edge of these classical disciplines. Scientists of different fields pay attention for example to the protein engineering for tumor therapy, the development of in vivo disease models, the bio sensor technology for diagnostics and active substance testing as well as the bioreactor development for tissue and organ engineering. Beside the versatile expertise in the red biotechnology and biomedicine the white biotechnology (bio catalysis) established itself as the second main focus. The expertise of scientists of Leipzig in the protein technology (protein expression, structure analytics, protein modification, bioanalytics, protein design) plays thereby a substantial role as a link of the combined development of red and white biotechnology. At the end of 2007 the SMWK agreed with the University of Leipzig the further specified infrastructural extension and the realization of projects and investments with the focus topic "THERANOSTIK - therapy and diagnostics of the future with specialization, visualization and miniaturization: Active agents and cells as products and instruments". The coordination of*

the project *THERANOSTIK* is in the responsibility of the BBZ.

The agreement defines topic-bound goals, which are to be accomplished until 2013. Innovative and cooperative joint ventures started in 2008 on the following areas:

- Research and development and validating of tools and technologies for high throughput screening/- diagnostics and rational active agent identification
- Development of bioactive, intelligent (micro) implants and cell transplants for repair, regeneration and control of biological processes
- genetic reprogramming of cells, cell lines and stem cells for the treatment of inherited or acquired diseases
- Investigation of molecular causes and development of therapy strategies for infectious and neurodegenerative diseases, in particular the Alzheimer's disease

The BBZ is involved in cooperative research projects: Collaborative research centre "Variation and Protein confirmation: Cell biological and pathological relevance" (SFB 610), Graduate school Leipzig School Of Natural Sciences - Building with Molecules and Nano-objects (BuildMoNa), Research training group "Interdisciplinary approaches in cellular neurosciences" (INTERNEURO, office 1097).

### **Outstanding Researchresults**

Novel 3D Chip: Researchers at the Centre for Biotechnology and Biomedicine (BBZ) at the University of Leipzig have developed a novel

biochip that detects the effects of drugs, i.e. anti-cancer drugs, on tissues within milliseconds.

The Team of Prof. Andrea Robitzki from the Division of Molecular Biological-Biochemical Processing Technology designed a novel sensor chip that consists of 15 single squared notches, so-called micro cavities. Three-dimensional tissue samples or spheroids are positioned within these cavities and then exposed to novel drugs. Four electrodes at each cavity allow for applying a voltage which causes an analysing current flow through the tissue samples. Changes in the electrical properties of the tissue due to morphological, structural, and physiological modifications are thus analysed by impedance spectroscopy. What usually takes weeks when using conventional methods – such as microscopic analysis of tissue sections – can be verified now within milliseconds.

The 3D micro cavity chip represents a promising tool for pharmaceutical high-throughput screenings. Smallest quantities of drugs are sufficient to collect a lot of information simultaneously and to perform real-time tests of numerous drugs in parallel. The sensor chip can be employed in the field of diagnostics, therapy, and therapy monitoring.

Unwanted side-effects can be avoided and new drugs can be developed more efficiently. The well-targeted and more selective analysis reduces considerably the overall drug development time (today between 10 to 15 years) as well as animal testing.

See also: *Biosens. Bioelec.*, 23, 1473-1480 (2008); *Lab Chip*, 8, 879-884 (2008), *Chemistry World* (Bd. 8, S. 879)