

# PROJEKT MULTINABEL

## SMART NANOPARTICLES – LEUKÄMIE- DIAGNOSTIK DER NÄCHSTEN GENERATION

Leukämie ist eine Systemerkrankung. Solche Erkrankungen wirken sich auf den gesamten Körper aus und können z. B. das zentrale Nervensystem, die Muskulatur oder wie bei Leukämie das Blut betreffen. Dabei ist das Knochenmark bzw. das Blut bildende System betroffen. Die normale Blutbildung wird durch die unkontrollierte Vermehrung von Leukozyten (weiße Blutzellen) und deren Vorläufern gestört. Im Jahr 2010\* erkrankten etwa 11.500 Menschen in Deutschland an Leukämie. Sechs Prozent davon waren Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren. Die häufigste Leukämieform bei Erwachsenen bildet die Akute Myeloische Leukämie (AML) mit vier Fällen pro 100 Tsd. Einwohnern in Deutschland. Obwohl von dieser Erkrankung auch Kinder und Neugeborene betroffen sind, liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 67 Jahren. Die AML ist eine sehr heterogene Erkrankung, die unbehandelt innerhalb kurzer Zeit zum Tode führt. Daher ist ein sicheres, schnelles und zuverlässiges Diagnostik- und Therapieverfahren von großer Bedeutung.

### Automatisiertes Diagnostik-Verfahren

Aufgrund der Komplexität dieser Erkrankung ist jedoch sowohl frühzeitige, als auch therapiebegleitende Diagnose nur sehr schwer und mit hohem Aufwand zu stellen. Die Entwicklung verbesserter Diagnostikmethoden kann die Heilungsquote und die Lebensqualität betroffener Patienten erheblich steigern. Das Fraunhofer ISC forscht gemeinsam mit dem Fraunhofer IME und dem Fraunhofer IIS in einem interdisziplinären Projekt an der Entwicklung eines innovativen automatisierten Diagnostik-Verfahrens. Dabei werden die Kompetenzen der einzelnen Partner für die Entwicklung spezifischer Antikörper/Biomarker (IME), multifunktionaler fluoreszierender Nanopartikel (ISC) und einer hybriden Durchlicht- und Fluoreszenzbildaufnahme und -verarbeitungstechnik (IIS) kombiniert.

Am Projektende soll eine Methode etabliert werden, die die automatisierte Identifizierung krankheitsrelevanter Zellen unter Verwendung krankheitsspezifischer Biomarker ermöglicht.

### Neue Methode reduziert Arbeitsschritte in der Diagnose

Die diagnostischen Verfahren, die bei Leukämie derzeit angewendet werden, sind sehr aufwendig und zeitintensiv. So muss aus dem entnommenen Knochenmark einerseits ein Ausstrich angefertigt und mit der Durchlichtmikroskopie analysiert werden. Parallel werden Proben für die durchflusszytometrische Analyse vorbereitet und vermessen. Die gewonnenen Ergebnisse aus den beiden Methoden müssen anschließend durch fachlich geschultes Personal analysiert und interpretiert werden.

Ziel des seit Januar 2013 laufenden Forschungsprojekts ist es, die erkrankten Zellen sowohl über deren Morphologie als auch über krankheitsspezifische Oberflächenmarker zu erkennen. Damit werden dem Labormediziner entscheidende Informationen geliefert, sodass für den Patienten eine geeignete (personalisierte) Therapie in einem frühen Stadium eingeleitet werden kann. Die Automatisierung und gleichzeitige Zusammenführung unterschiedlicher Methoden zur Analyse der Präparationen übernimmt dabei teilweise die Aufgaben eines Experten in der Leukämiediagnostik. Ein solches Messsystem könnte daher in vielen Labors seine Anwendung finden.

### Diagnostische Methoden vereinen

Untersuchungen haben gezeigt, dass die AML-typischen Zellen vermutlich aus sogenannten leukämischen Stammzellen entstehen und sich durch die Expression unterschiedlicher Oberflächenmoleküle abgrenzen. Vor diesem Hintergrund gewinnt in der hämatologischen Diagnostik die Nanopartikel-gestützte Immuno-Phänotypisierung immer mehr an Bedeutung. Der Nachweis derartiger Stammzellmarker kann daher einen großen Einfluss auf die Prognose sowie die Wahl der ange-

\* Quelle Robert-Koch-Institut

wandten Therapie haben. Seit Jahren wird am Fraunhofer IME an der Entwicklung neuer Verfahren gearbeitet, mit denen sich krankheitsrelevante Antikörper durch Selektion auf primärem Blutproben (Tumorerkrankungen einschließlich Leukämien) auswählen lassen. Diese Antikörper können durch Markierung mit fluoreszierenden Nanopartikeln sichtbar gemacht werden.

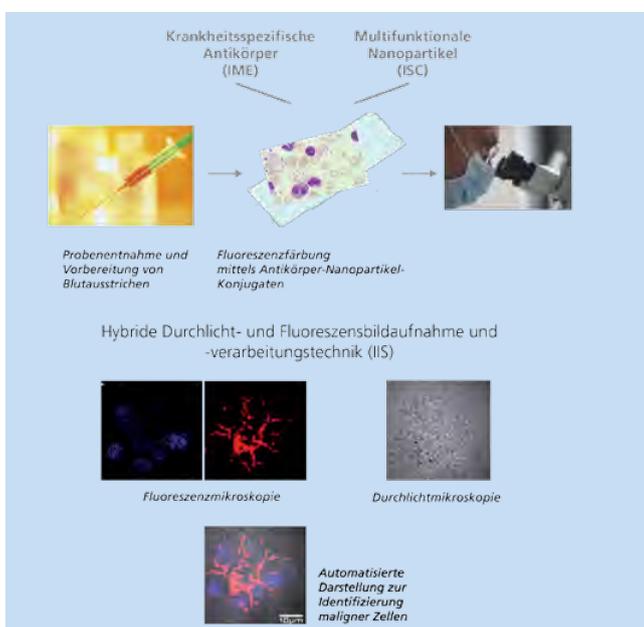
Multifunktionale Nanopartikel zeichnen sich durch hohe Photostabilität aus und werden auf die in der Fluoreszenzmikroskopie eingesetzte Wellenlänge eingestellt. Das Verbundprojekt will am Beispiel der AML den Nachweis erbringen, dass die Kombination von aufeinander abgestimmten Antikörper, fluoreszierenden Nanopartikel und hybrider Durchlicht- und Fluoreszenzbildaufnahme und -verarbeitung zur Früherkennung von Leukämien in Knochenmarkpunktionspräparaten möglich und automatisierbar ist. Das Primärziel ist es, eine frühzeitige Erkennung sowie Spezifizierung zur Unterscheidung unterschiedlicher AML-Subtypen zu realisieren. Dieses Ziel soll durch die Synergie der bildbasierten Analyse morphologischer Merkmale von unreifen Blutzellen in Knochenmarkpräparaten in der konventionellen Durch-

lichtmikroskopie mit der Markierung von Biomarkern mittels an Antikörper-gekoppelten fluoreszierenden Nanopartikel in den zugehörigen Fluoreszenzaufnahmen erreicht werden. So können Arbeitsschritte reduziert, Kosten gespart und eine sichere Diagnose gewährleistet werden.

### Einsatz für unterschiedliche Bildgebungsverfahren

Der Kompetenzbereich »Partikeltechnologie und Grenzflächen« am Fraunhofer ISC beschäftigt sich seit mehreren Jahren mit der Entwicklung von multifunktionalen Nanopartikel-Systemen. Diese Systeme binden Biomarker, kapseln Wirkstoffe und sind im In-vitro- bzw. In-vivo-Einsatz unterschiedlichen Bildgebungsverfahren zugänglich. Sie können sowohl auf die Biomarker als auch auf die Sensorik des Diagnostiksystems abgestimmt werden und ermöglichen so eine sensitive Biomarkeranalyse. Der Nanopartikel-Ansatz in In-vitro-Assays führt zur Steigerung der Sensitivität und Spezifität der Methode. Weiterhin können Nanopartikel-basierte Assays zur simultanen Bestimmung mehrerer krankheitsrelevanter Parameter (Multiplexing) eingesetzt werden. Ein weiterer Vorteil der Nanopartikel ist die verbesserte Lagerungsmöglichkeit und Haltbarkeit der Proben durch die Nanopartikel-basierten Fluoreszenzmarker. So können die Präparate auch für spätere Studien zur Verfügung gestellt werden.

Das verbundübergreifende Projekt unterstützt und stärkt die strategische Ausrichtung der beteiligten Institute im Bereich Gesundheitsforschung und ist ein Beitrag zum Fraunhofer Leitthema »Bezahlbare Gesundheit« sowie zum Fraunhofer-Zukunftsthema »Biofunktionale Oberflächen«.



### Kontakt

Dr. Sofia Dembski  
☎ +49 931 4100-516  
[sofia.dembski@isc.fraunhofer.de](mailto:sofia.dembski@isc.fraunhofer.de)

