

RTD-Projekt CINA

## Das Kleine ganz gross

Auch wenn viele der Entwicklungen von CINA erst in den Fachzeitschriften publiziert werden, informieren die Forscher bereits jetzt offen über ihre Innovationen. Das CINA-Team muss sich auch nicht vor der Konkurrenz fürchten, denn im Bereich der Nanoanalyse hat es die Nase ganz vorn.



Thomas Braun (links) und Henning Stahlberg haben eine Forschungsplattform mit verschiedensten Licht- und Elektronenmikroskopen aufgebaut.

Abtauchen ist angesagt. Zuerst geht es per Fahrstuhl ins zweite Untergeschoss, einen neonhellen Gang entlang und zuletzt noch eine Treppe hinunter. Hier in einem abgedunkelten Raum steht «Titan». Der Koloss tut seinem Namen alle Ehre. Allein durch seine fast fünf Meter Höhe lässt er alles andere im Raum winzig erscheinen. «Dies ist unser Elektronenmikroskop mit der höchsten Auflösung», stellt Professor Stahlberg die Maschine vor. Der Physiker öffnet Titans Flügeltüren und gibt damit den Blick in die Eingeweide des Riesen frei. Sein Innenleben besteht aus unzähligen Kabeln, blinkenden Lämpchen, Schläuchen und Druckanzeigen. «Dieses Mikroskop wird vollständig durch Computer gesteuert. Damit lassen sich auch im Nanometerbereich Bilder bester Qualität schiessen», erklärt Henning Stahlberg. Und: «Titan ist das Herzstück von CINA.»

CINA steht für Cellular Imaging and NanoAnalytics und ist eines der Grossprojekte, welche SystemsX.ch 2009 bewilligte. «Mit dem Projekt verfolgten wir zwei Hauptziele. Einerseits den Aufbau einer so genannten «Imaging Plattform» und andererseits die Entwicklung einer «Visual Proteomics Technology», erklärt Stahlberg, der das RTD-Projekt leitet.

### Kein Dienstleister, sondern ein Forschungspartner

Bei der «Imaging Plattform» handelt es sich um eine Forschungsplattform, welche Licht- und Elektronenmikroskope verschiedenster Bauart vereint und es den Wissenschaftlern erlaubt, Proben unterschiedlicher Grössen zwei- bzw. dreidimensional abzubilden. Grundsätzlich kann jede externe Forschergruppe die CINA-

Plattform nutzen. Doch Stahlberg betont: «Wir sind kein Dienstleistungsanbieter, wir betreiben Forschung.» Deshalb gelten auch klare Rahmenbedingungen: «Nur wenn ein Projekt auf hochauflösende Bilder angewiesen ist oder zu deren Erstellung bei einer anderen Institution mehr als sechs Monate gebraucht würden, kommt eine Zusammenarbeit für uns in Frage.»

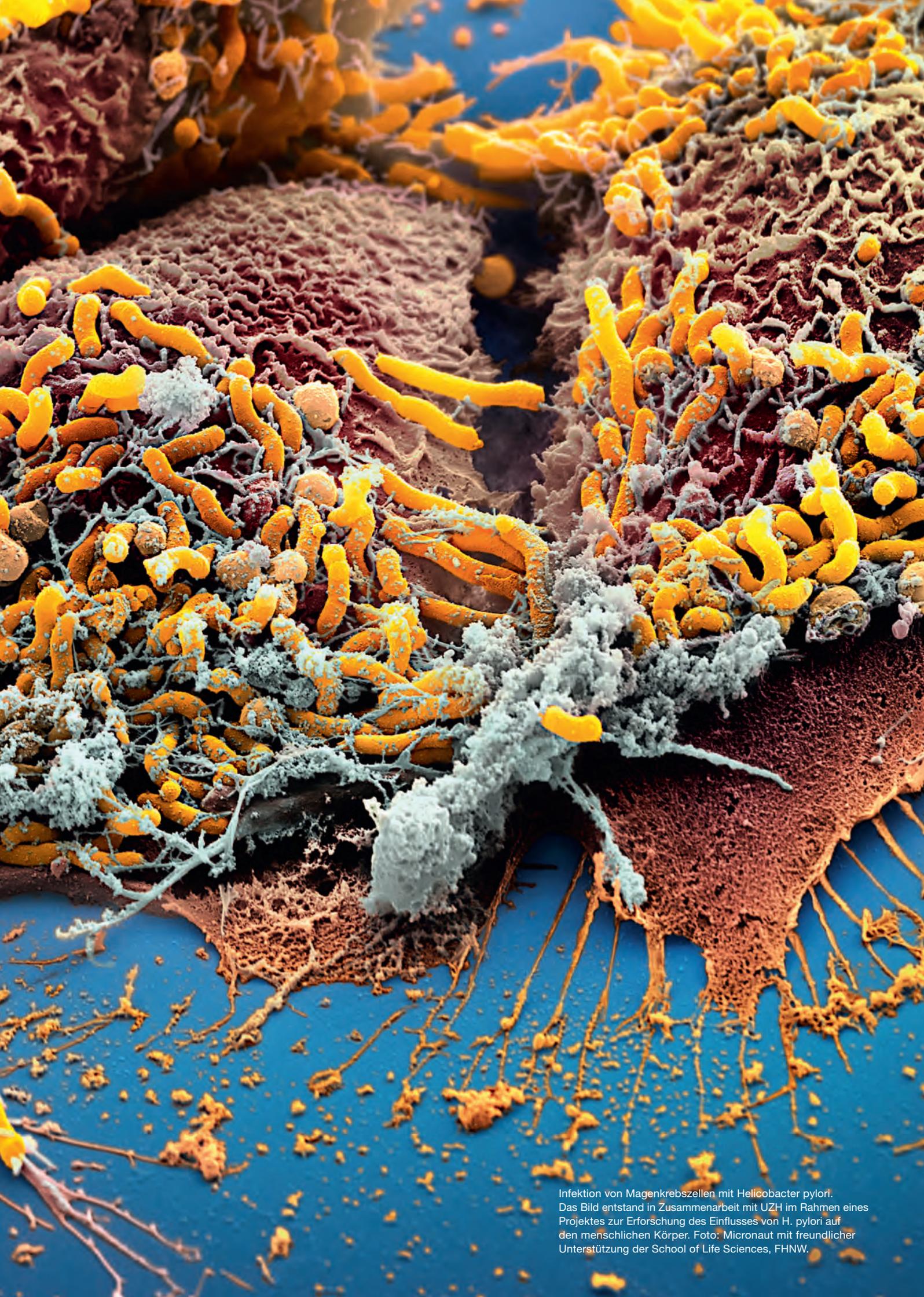
Die Nutzung der diversen Instrumente und das Fachwissen von Stahlbergs Team ist dann für die Kollaborationspartner kostenlos. Als Gegenleistung werden die Ergebnisse der Zusammenarbeit jedoch in der Regel gemeinsam publiziert.

Dass dieses Vorgehen gut ankommt, zeigt die beeindruckende Anzahl von Fachbeiträgen und Kollaborationen. Im vergangenen Jahr waren auf insgesamt 31 Publikationen CINA-Forscher als Co-Autoren aufgeführt. In den ersten beiden Monaten dieses Jahres waren es bereits über zehn.

«Die meisten Kollaborationen sind im systembiologischen Bereich angesiedelt. Dazu gehören neben sechs RTD-Projekten von SystemsX.ch vermehrt auch Arbeiten mit Forschungsabteilungen privater Unternehmen», erzählt der Wissenschaftler.

### Von «Science Fiction» zur Realität

Auch das zweite Teilprojekt von CINA findet in den kommenden Monaten seinen Abschluss. Und dies, obwohl Henning Stahlberg anfänglich Zweifel an dessen Machbarkeit hegte. «Ich muss eingestehen, als mir mein Vorgänger Andreas Engel die Idee, welche hinter dieser Methode steckt, vorstellte, dachte ich, das sei Science Fiction und niemals umsetzbar», erinnert sich Professor Stahlberg.



Infektion von Magenkrebszellen mit *Helicobacter pylori*. Das Bild entstand in Zusammenarbeit mit UZH im Rahmen eines Projektes zur Erforschung des Einflusses von *H. pylori* auf den menschlichen Körper. Foto: Micronaut mit freundlicher Unterstützung der School of Life Sciences, FHNW.

Doch innert nur vier Jahren wurde aus einer unkonventionellen Idee eine funktionierende Methode. Dieses als «Visual Proteomics Technology» bezeichnete Verfahren wurde hauptsächlich von Thomas Braun, dem Senior Scientist der CINA-Gruppe, vorangetrieben.

Braun und sein Team entwickelten eine Weltneuheit. Den Wissenschaftlern gelang es dabei nicht nur, eine Zelle so zu öffnen, dass die winzigen Zellbestandteile diese Prozedur unbeschädigt überstehen. Sie können den Zellinhalt auch unglaublich rasch und fast ohne Verluste zur Visualisierung aufbereiten.

### Reinsaugen und rausspucken

Zu Beginn dieses Prozesses wird eine einzelne Zelle während weniger Mikrosekunden 1000 Volt ausgesetzt. Dabei zerfällt die Membran und der gesamte Zellinhalt läuft aus. Über eine haarfeine Nadel wird dieser umgehend aufgesaugt. Die Maschine führt das Untersuchungsmaterial anschliessend von Arbeitsstation zu Arbeitsstation, wobei die Proteine stabilisiert und mit einem Färbemittel vermischt werden. Zu guter Letzt wird der gesamte Zellinhalt mit einem feinen Stift serpentin förmig auf ein Gitternetz aufgetragen.

Doch die CINA-Forscher gehen bereits einen Schritt weiter. Sie bestücken die feine Nadel, welche den Zellinhalt aufsaugt, mit Antikörpern, um so aus dem Meer von Zellbestandteilen gezielt Makromoleküle rauszufischen zu können. «Dies erlaubt uns nicht nur, bestimmte Proteine in einer einzelnen Zelle zu visualisieren, sondern auch zu quantifizieren», erläutert der Forscher den Fortschritt.

### Schnelligkeit und Präzision

Wer denkt, dass Minuten zwischen dem Auflösen der Zellmembran und dem Auftragen des Zellinhalts vergehen, irrt. «Thomas Braun und seinem Team ist es gelungen, die Prozesse so zu verschalten, dass diese innert Sekunden ablaufen. Das Probenmaterial bleibt so entsprechend frisch», erläutert Henning Stahlberg. Dank einer speziellen Trägerplatte, die übrigens teilweise von SystemsX.ch mitfinanziert wurde, läuft der ganze Prozess nicht nur schnell und präzise ab. Auch die Umgebungsbedingungen, wie beispielsweise die CO<sub>2</sub>-Konzentration oder die Temperatur, können eingestellt und konstant gehalten werden. Dies erlaubt es den Forschenden, in beliebigen Zeitabständen lebende Einzelzellen aus Kulturen herauszulösen, um deren Inhalt zu untersuchen (siehe Abb. Seite 9). Damit ergeben sich neue Anwendungsmöglichkeiten wie beispielsweise die visuelle Verfolgung von Krankheitsprozessen. Stahlberg und Braun machen ein konkretes Beispiel: «Man kann Nervenzellen, welche eine Mutation für die Parkinsonerkrankung aufweisen, neben Zellen ohne entsprechende Genveränderung legen und untersuchen, ob beide Zellentypen mit der Zeit die für die Krankheit typischen Veränderungen entwickeln.» Würden auch bei Zellen ohne Genmutation dieselben Veränderungen sichtbar, liesse dies Schlüsse auf das Infektionspotential von Parkinson zu.

Doch auch die Wirksamkeit von Medikamenten kann mit den CINA-Technologien untersucht werden. «Wenn wir die Menge eines bestimmten, krankheitsspezifischen Proteins vor, während und nach der Applikation eines Arzneimittels messen, lassen sich damit Aussagen zur Wirksamkeit des Therapeutikums machen», erklärt der Projektleiter.

---

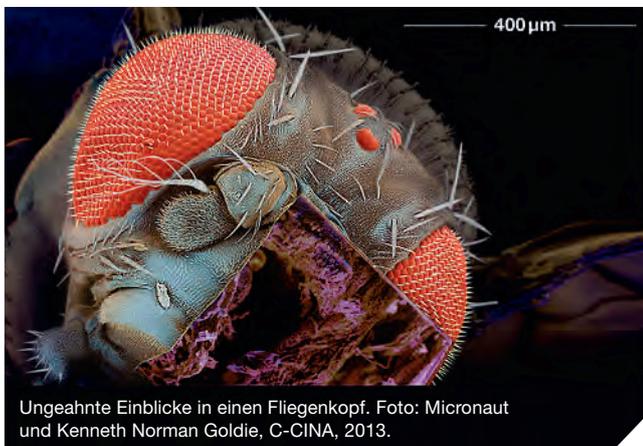
### National Geographic zeigt Interesse

Ein weiteres Projekt von CINA verbindet Wissenschaft mit Kunst. Martin Oeggerli fertigte als Postdoc an der Universität Basel rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von Krebszellen an. Diese ursprünglich schwarz-weißen Bilder färbte er

anschliessend am Computer ein. Was als Leidenschaft begann, ist heute Oeggerlis Haupttätigkeit. Der Wissenschaftler wurde für seine Arbeiten mehrfach mit Preisen ausgezeichnet und erlangte weltweite Medienpräsenz. Für die Produktion des IMAX-Films «Mysteries of the Unseen World» von National Geographic arbeitet Oeggerli nun mit dem CINA-Team und der Forschergruppe von Professor Vetter (Uni Basel) zusammen, um nicht nur Bilder aus der mikroskopischen Welt von nie zuvor erreichter Qualität zu generieren, sondern daraus auch IMAX-Stereo-Filmsequenzen in Farbe herzustellen. Das von National Geographic dafür zur Verfügung gestellte Mikroskop erlaubt es, die Körper der Hauptprotagonisten, wie Fliegen und Flöhe, menschliche Zellen oder Bakterien aufzuschneiden. Den Betrachtern bieten sich so ungeahnte Einblicke in die Welt der mikroskopischen Wunder.

Brauchen Forschende im Rahmen der SystemsX.ch-Projekte bewegtes Bildmaterial, können sie künftig ebenfalls auf diese Technologie zurückgreifen.

Mehr zu Martin Oeggerli und seinen Arbeiten finden Sie unter: [www.micronaut.ch](http://www.micronaut.ch).



### Kollaborationen mit der Pharmaindustrie

Wie interessant die Entwicklungen von CINA für die Pharmaindustrie sind, zeigen die verschiedenen, gemeinsamen Projekte mit Unternehmen wie Roche, Novartis und Actelion. Insbesondere mit der Firma Roche pflegt Stahlbergs Team einen regen Austausch auf verschiedenen Ebenen. So finanziert der Konzern beispielsweise ein «Postdoctoral Fellowship» auf dem Gebiet der Parkinson-Forschung. Damit wird während der nächsten zwei Jahre die Arbeit einer Nachwuchswissenschaftlerin gezielt gefördert.

Doch damit nicht genug: «Auch unseren Titan hier hat die Firma Roche mitfinanziert.» Zwar stammte der Grossteil der insgesamt 5,5 Mio. Schweizer Franken von der Universität Basel, und auch SystemsX.ch-Gelder flossen in das Gerät. Doch Roche steuerte mit rund 1,2 Mio. einen beträchtlichen Teil bei.

Besteht bei einer solch engen finanziellen Verknüpfung nicht die Gefahr einer Abhängigkeit oder das Einkaufen von Dienstleistungen durch die Hintertür? Henning Stahlberg verneint: «Um in der Systembiologie Fortschritte zu erzielen, braucht es Institutionen-übergreifende Kollaborationen. Wir bieten mit unseren Entwicklungen Unternehmen einzigartige Möglichkeiten, Krankheitsgeschehen zu erforschen. Wir wiederum profitieren bei unseren eigenen Forschungsarbeiten viel vom Wissen unserer Kollegen im Pharmabereich und deren Infrastruktur.»

### Anwendungsforschung im klinischen Bereich

CINA läuft diesen Herbst aus. Was passiert dann mit all den Entwicklungen und technischen Apparaturen? «Wir werden anläss-



Dank einer speziellen Trägerplatte kann das Probematerial schnell, präzise und unter konstanten Bedingungen untersucht werden.

lich der anstehenden Ausschreibung von SystemsX.ch einen Projektantrag für ein neues RTD-Projekt stellen», verrät Stahlberg, während er Titans Flügeltüren schliesst.

Und: «Künftig wollen wir mit den von uns entwickelten Methoden die Anwendungsforschung im klinischen Bereich vorantreiben. Mit einem interdisziplinären Team legen wir dabei den Fokus auf degenerative Erkrankungen wie Parkinson und Alzheimer.»

Doch bevor die Zukunft beginnt, gilt es wieder aufzutauchen aus der Welt der Nanopartikel und Riesenmikroskope. Vorübergehend zumindest.

### CINA im Überblick

Projektleiter: Prof. Henning Stahlberg

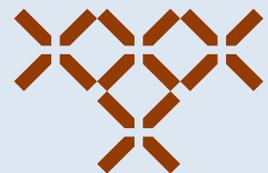
Forschungsgruppen:

- Prof. Henning Stahlberg, Biozentrum, Universität Basel – Structural Biology
- Prof. Renato Zenobi, Laboratory of Organic Chemistry, ETH Zürich – Mass Spectrometry / Proteomics
- Prof. Andreas Hierlemann, D-BSSE, ETH Zürich – Microfluidics
- Prof. Horst Vogel, Laboratory of Physical Chemistry of Polymers and Membranes, SB, ETH Lausanne – Biophysics
- Prof. Uta Paszkowski, GRAMY, Universität Lausanne – Plant Physiology
- Dr. Bernd Rinn, CISD, D-BSSE, ETH Zürich – Information Sciences and Databases
- Prof. Susan Gasser, FMI – Gene Silencing

Angegliedert:

- Prof. Guy Cornelius, Biozentrum, Universität Basel – Bacterial Secretion Systems
- Prof. Ari Helenius, Institute of Biochemistry, ETH Zürich – Virus/Cell Interaction
- Prof. Ruedi Aebersold, IMSB, ETH Zürich – Proteomics

Gesamtbudget (2009–2013): CHF 10,3 Mio., davon CHF 4,06 Mio. von SystemsX.ch



**CINA**  
Cellular Imaging  
and Nanoanalytics