

# Licht im Kampf gegen Krebs und andere Volkskrankheiten

## Der Forschungsschwerpunkt Biophotonik geht in die dritte Förderrunde

Optische Technologien werden immer wichtigere Werkzeuge für Lebenswissenschaften und Medizin. Weltweit sind Forschungsaktivitäten im Gang, die zum Teil durch hoch dotierte öffentliche Förderprogramme unterstützt werden. Auch die Bundesregierung setzt weiter auf die Biophotonik: Seit dem vergangenen Jahr unterstützt sie acht neue Forschungsprojekte. Damit erhöht sich das Gesamtvolumen der öffentlichen und privaten Investitionen im Forschungsschwerpunkt Biophotonik auf rund 90 Millionen Euro.

Die Photonik könnte das Gesundheitswesen in den kommenden zwanzig Jahren grundlegend verändern – ähnlich wie sie in den letzten zwanzig Jahren die Kommunikationstechnik und die Datenspeicherung revolutioniert hat. So mutmaßt die Nature Photonics im Leitartikel ihrer Septemerausgabe [1]. Die Autoren des Artikels sehen in einem lebhaften Marktgeschehen den Beweis dafür, dass diese Entwicklung bereits eingesetzt hat. Der US-amerikanische Biophotonik-Markt, so das amerikanische Fachmagazin, zog im vergangenen Jahr mit einer Fülle von Produktinnovationen, deutlichem Umsatzwachstum und bemerkenswerten Unternehmensakquisitionen die Aufmerksamkeit der Investoren auf sich. Das wurde auch schon durch den Artikel „A study of Biophotonics: Market Segments, Size and Growth“ vom NSF Center for Biophotonics, Science and Technology [2] prognostiziert.

Ähnliche Trends sind weltweit zu beobachten, und auch die Politik hat vielerorts die große gesellschaftliche und wirtschaftliche Bedeutung der Biophotonik erkannt. Jedoch bleibt der ausgesprochen fachübergreifende Charakter des Forschungsgebiets eine große Herausforderung. Dass die notwendige Interdisziplinarität in der Praxis oftmals nicht gelebt wird, ist nach Einschätzung der Branche der Hauptfaktor, der das Wachstum begrenzt [3]. Um dem entgegen zu wirken, wurden in vielen Ländern teilweise hoch dotierte Förderprogramme aufgelegt. Auch die europäische Forschung hat hier großen

### DIE AUTOREN

#### MARION JÜRGENS

Dr. Marion Jürgens ist Chemikerin und hat 1998 an der TU München promoviert. Sie war mehrere Jahre lang für die Marketingkommunikation eines Herstellers analytischer Messgeräte für die biochemische, pharmazeutische und chemische Forschung verantwortlich und betreut seit Januar 2007 die Öffentlichkeitsarbeit des BMBF-Forschungsschwerpunktes Biophotonik.



Dr. Marion Jürgens  
Friedrich-Schiller-Universität Jena  
Institut für Physikalische Chemie  
Helmholtzweg 4  
07743 Jena  
Tel.: +49 (0) 3641/206-034  
Fax: +49 (0) 3641/206-044  
E-mail: marion.juergens@uni-jena.de  
Website: www.biophotonik.org

#### JÜRGEN POPP

Prof. Dr. Jürgen Popp ist Leiter des Institutes für Physikalische Chemie der Universität Jena und Wissenschaftlicher Direktor des Institutes für Photonische Technologien. Er ist Sprecher des BMBF-Forschungsschwerpunktes Biophotonik und koordiniert das europäische Netzwerk „Photonics4Life“. Seine Forschungsinteressen konzentrieren sich auf Biophysikalische Systeme, die Beleuchtung molekularer Strukturaktivitäten und strukturdynamischer Beziehungen in Biomolekülen, die Erforschung einzelner Mikropartikel sowie die Entwicklung neuer spektroskopischer Messtechniken.



Prof. Dr. Jürgen Popp  
Friedrich-Schiller-Universität Jena  
Institut für Physikalische Chemie  
Helmholtzweg 4  
07743 Jena  
Tel.: +49 (0) 3641/948-320  
Fax: +49 (0) 3641/948-302  
E-mail: juergen.popp@uni-jena.de  
Website: www.biophotonik.org

Nachholbedarf, meint das Forschernetzwerk „Photonics4Life“. Mit ihrem Ziel, die europäische Forschungslandschaft in der Biophotonik besser zu integrieren, haben die Wissenschaftler sehr gute Aussichten auf eine Förderung als Exzellenznetzwerk im 7. Rahmenprogramm der Europäischen Union.

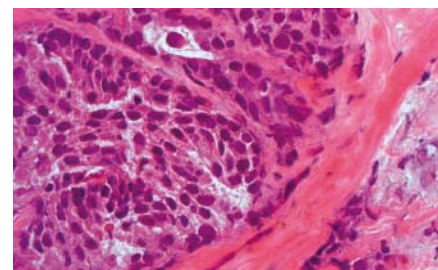
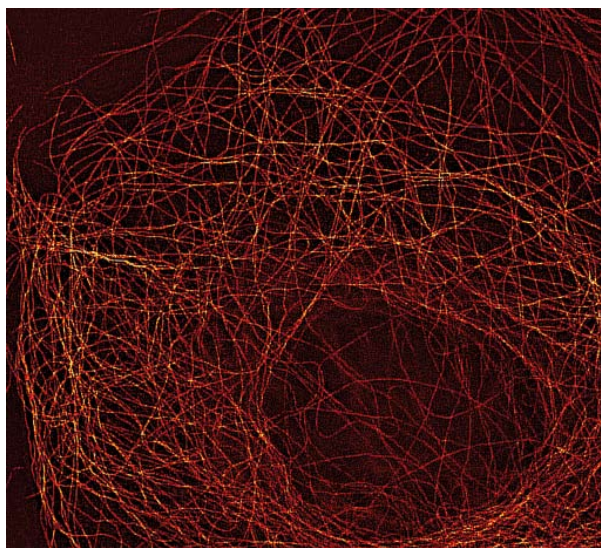
All diese Entwicklungen bestätigen den Weg, den die Bundesregierung bereits im Jahr 2001 mit dem Start einer Biophotonik-Förderinitiative eingeschlagen hat. Inzwischen geht der Forschungsschwerpunkt Biophotonik bereits in die dritte Förderrunde: Mit knapp 20 Millionen Euro unterstützt das Bundesministerium für Bildung und Forschung seit 2007 acht weitere Projekte, die neue optische Lösungen im Kampf gegen Krebs und andere Volkskrankheiten erforschen (Tabelle 1). Damit hat sich das Fördervolumen

auf rund 50 Millionen Euro erhöht; zusätzlich investierten bzw. investieren die beteiligten Unternehmen im Lauf der drei Förderrunden weitere 40 Millionen Euro. Die im folgenden vorgestellten Themen der neuen Förderprojekte spiegeln den vielfältigen Nutzen, den die optischen Technologien in Lebenswissenschaften und Medizin stiften können.

### Filme aus der lebenden Zelle

Biowissenschaftler träumen davon, der lebenden Zelle bei der Arbeit zuzusehen. Könnten sie zum Beispiel den Weg eines Transportproteins oder eines Medikamentenwirkstoffs in der Zelle verfolgen, so würde dies neue Erkenntnisse über die Entstehung von Krankheiten oder die Wirksamkeit neuer Medikamente liefern. Bisher waren die technischen

**ABB. 1:** Klarer Blick in die Zelle – hier eine STED-Aufnahme des Zellskeletts (Mikrotubuli) einer Säugerzelle. Neue mikroskopische und spektroskopische Techniken sollen künftig auch „Filme“ aus lebenden Zellen aufzeichnen (Bild: Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie).



**ABB. 2:** Während Pathologen durch die Begutachtung solcher Gewebeschnitte die Frage „Krebs – ja oder nein“ sicher beantworten können, bleiben ihre Prognosen zum weiteren Krankheitsverlauf oft ungenau und Therapieempfehlungen schwierig. Der Verbund „Exprimage“ will dies ändern, indem er weitere Parameter in die Krebsdiagnostik einbringt (Bild: Pathologie Niendorf und Hamper).

Möglichkeiten für solche Untersuchungen jedoch begrenzt. Die Lichtmikroskopie erlaubt zwar den direkten Blick in lebende Zellen, ohne sie zu stören oder gar zu zerstören – doch erstens waren diese Untersuchungen bisher zeitaufwändig, und zweitens blieben die Bilder aus der Zelle oft unscharf.

Inzwischen haben unter anderem Stefan Hells preisgekrönte Arbeiten zur Lichtmikroskopie unterhalb der Beugungsgrenze den Traum in greifbare Nähe gerückt. In seinem Forschungslabor erreicht Hell schon eine Auflösung von weniger als 20 Nanometern und damit die Größenordnung wichtiger Zellbausteine (Abb. 1). Grund genug für das BMBF, zwei Anschlussprojekte zu fördern und damit die Entwicklung der „Nanoskopie“ weiter zu beschleunigen.

Der Verbund „Nanolive“ will die von Hell erforschte und von Leica Microsystems kommerzialisierte STED-Mikroskopie auf die Untersuchung lebender Zellen übertragen, denn bisher erfordert die Technik fixierte, d.h. tote Zellen. Um das ehrgeizige Ziel zu erreichen, wollen die Verbundpartner in den kommenden drei Jahren instrumentelle Neuerungen, aber auch neue Fluoreszenzfarbstoffe und fluoreszierende Proteine als langlebige und hoch spezifische Marker erforschen. Schließlich soll ein Funktionsmuster eines Lebendzell-STED-Mikroskops aufgebaut werden, das nicht nur hoch aufgelöste Einzelbilder, sondern auch schnelle Bildsequenzen aus lebenden Zellen liefert. So will man dynamische Prozesse innerhalb oder zwischen einzelnen Zellen abbilden und damit neue Erkenntnisse über Signalübertragung, Zellkommunikation, Transportvorgänge und Zelldifferenzierungen gewinnen. Das will das European Neuroscience Institute Göttingen bereits im Projektverlauf am Beispiel der Signalübertragung durch Nervenzellen demonstrieren.

Parallel will der Verbund „Superresolution“ eine technische Alternative zur STED-Mikroskopie schaffen. Hier sollen schaltbare Fluoreszenzmarker für eine Auflösung weit unterhalb von 100 Nanometern sorgen – eine elegante Lösung, die sich jedoch technologisch noch in den Grundzügen befindet [4]. Daher wird das Projekt zunächst als reiner Forscherverbund mit einer Laufzeit von nur zwei Jahren gefördert. Unter der Leitung von Prof. Markus Sauer von der Universität Bielefeld wollen die beteiligten Experten der organisch-chemischen Synthese, der Farbstoffchemie und Photophysik sowie der Fluoreszenzmikroskopie die Umsetzbarkeit ihres Konzepts demonstrieren. Im Erfolgsfall soll sich ein Folgeprojekt mit Industriebeteiligung anschließen.

Der Verbund „3D-Tissue Screen“ widmet sich ebenfalls der Beobachtung lebender Zellen im Gewebe. Er erarbeitet eine auf hohen Durchsatz ausgerichtete 3D-Reader-Plattform, die Zellen in ihrem nativen dreidimensionalen Kontext untersuchen und komplexe dynamische Prozesse in und zwischen diesen Zellen abbilden soll. Dies ist derzeit noch eine Domäne komplexer, teurer konfokaler Laserscanning-Mikroskope. Das neue System soll kostengünstiger sein, jedoch den Leistungsstand gegenwärtiger High-end-3D-Mikroskope erreichen oder übertreffen. Dazu sollen bewährte Mikroskopiekonzepte mit neuen Technologieansätzen kombiniert werden – unter anderem mit spektral aufgelösten CCD-Detektionsmethoden, Fluoreszenzlebensdauer- und Fluoreszenzkorrelations-Messungen (FLIM/FCS).

Auch der Verbund „FLI-CAM“ will die Fluoreszenzlebensdauer-Messtechnik weiter vorantreiben. Sie hat bereits einen festen Platz in der biomedizinischen Forschung, beispielsweise in der Untersuchung von Protein-Protein-Wechselwirkungen. Trotz ihres offen-

sichtlichen Potentials konnte sich die Technik jedoch bislang nicht wie erwartet durchsetzen – vor allem wegen der technischen Komplexität und des hohen Preises von FLIM-Messsystemen. Daher will der Verbund einen vergleichsweise günstigen Detektor erforschen, der sich für einen breiten Einsatz in Forschung und Industrie eignet. Dabei soll die technische Basis, ein neuartiger CMOS-Bildsensor, erstmals eine hohe Schnelligkeit und Empfindlichkeit mit einer exzellenten Ortsauflösung vereinen. Die neue Fluoreszenz-Imaging-Kamera soll unter anderem in eine Screening-Plattform für die pharmazeutische Wirkstoffforschung integriert werden sowie in ein Zweiphotonen-Mikroskopiesystem, mit dem beispielsweise Hautkrankheiten untersucht werden können.

Für Anwender in der Zell- und Gewebzüchtung sind Plattformen attraktiv, die die Mikroskopie mit Werkzeugen für das Manipulieren von Zellen, also zum Beispiel für das Sortieren oder Ausschneiden aus Kulturen oder Geweben, kombinieren. Da auch

## ► FÖRDERINITIATIVE

### BMBF-Forschungsschwerpunkt Biophotonik

Ziel: Mit Hilfe photonischer Technologien Krankheiten in ihren Ursachen verstehen, sie früh und präzise diagnostizieren und gezielt behandeln.

Fördermittel:

1. Phase (2002–2005): 20 Mio. Euro für 9 Verbände
2. Phase (2005–2009): 15 Mio. Euro für 8 Verbände
3. Phase (2007–2010): 18 Mio. Euro für 8 Verbände

[www.biophotonik.org](http://www.biophotonik.org)

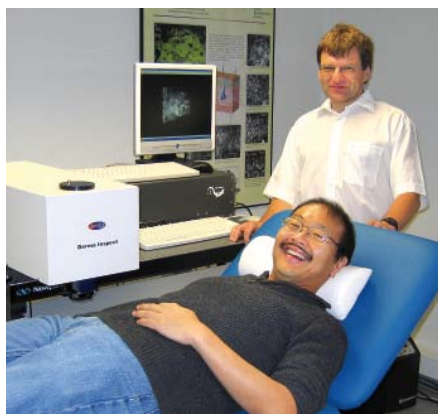


ABB. 3: Unter der Leitung von Prof. Karsten König (rechts) erforscht der Verbund „5D-Intravitaltomograph“ ein neuartiges System zur berührungsfreien Hautuntersuchung (Foto: JenLab GmbH).

diese Funktionen mit optischen Methoden realisiert werden können, lassen sie sich gut in Mikroskopie-Plattformen einbinden. Ein solches Konzept steht hinter dem kürzlich gestarteten Verbund „Nanotome“. Er will ein auf fs-Lasertechnologie basierendes sehr kompaktes Mikroskop zur Beobachtung und Manipulation einzelner Zellen und Zellverbände realisieren. Dabei sollen fokussierte, ultrakurze NIR-Laserpulse über Mehrphotonenprozesse und Plasmabildung für ein äußerst schädigungsarmes und räumlich begrenztes Imaging und Schneiden innerhalb einzelner Zellen genutzt werden. Das entstehende Labormuster soll in vier Pilotanwendungen getestet werden, unter anderem im Bereich der Knorpeltransplantation sowie der Frühdiagnose und Therapie der Alzheimer-Krankheit.

### Krankheiten genauer erkennen, Behandlungsmöglichkeiten verbessern

Einen neuartigen Ansatz in der Krebsdiagnostik verfolgt der Forschungsverbund „Exprimage“. Er will zum einen die klassische Gewebepathologie (Abb. 2) durch Methoden wie die digitale Mikroskopie und die automatische Bildanalyse weiterentwickeln. Außerdem sollen neue Verfahren zusätzliche morphologische und molekulare Informationen liefern; hierzu werden unter anderem die biomolekulare Analyse, die optische Elastizitätsmessung von Zellen und die Raman-Spektroskopie eingesetzt. Schließlich sollen die Ergebnisse zu einem neuartigen Gesamtbild zusammengefügt werden. Ein derartiges multimodales Bild eines Tumors

TAB. 1: Die Projekte der dritten Förderrunde im Überblick

Verbundname	Verbundpartner	Laufzeit
<b>Superresolution</b> Erforschung molekularer Schalter	Universität Bielefeld, Fakultät für Physik Universität Bielefeld, Institut für Organische Chemie Universität Siegen Forschungszentrum Jülich GmbH Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie, Göttingen	1.2.2007–31.1.2009
<b>FLI-CAM</b> Fluorescence Lifetime Imaging Camera	LaVision BioTec GmbH PCO AG European Neuroscience Institute Göttingen Universität Ulm, Inst. für Lasertechnologien in der Medizin und Messtechnik Universität Heidelberg, Interdisciplinary Center for Scientific Computation	1.3.2007–28.2.2010
<b>5D-IVT</b> 5D- Intravitaltomographie humaner Haut	JenLab GmbH Beiersdorf AG Fraunhofer Institut für Biomedizinische Technik Universität Münster, Hautklinik Universität Jena, Hautklinik	1.4.2007–31.3.2010
<b>3D-Tissue Screen</b> 3D-Analyse lebender Zellen im Gewebe	TILL Photonics GmbH Toptica AG Arivis GmbH ibidi GmbH PicoQuant AG Universitätsklinikum Münster, Labor für Biophysik Ludwig-Maximilians-Universität München, Bioimaging Zentrum Universität des Saarlandes, Inst. für molekulare Zellbiologie	1.4.2007–30.9.2009
<b>MONET</b> Molekülspezifische Online-Detektion von Feinstaub – Basis für ein neuartiges Messsystem	G. I. P. GmbH rap.ID particle systems GmbH G3 Messtechnik GmbH Universität Jena, Institut für Physikalische Chemie	1.6.2007–31.5.2010
<b>Exprimage</b> Automatisierte multidimensionale Gewebediagnostik zur Verbesserung von Prognoseeinschätzung und Therapieempfehlung bei Krebserkrankungen	Definiens AG Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Zeiss MicroImaging GmbH QIAGEN GmbH Universität Jena, Institut für Physikalische Chemie WITec GmbH Universität Leipzig, Institut für die Physik weicher Materie	1.8.2007–31.7.2010
<b>Nanolive</b> Nanoimaging in lebenden Zellen	Leica Microsystems CMS GmbH Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie Atto-Tec GmbH European Neuroscience Institute Göttingen	1.10.2007–30.9.2010
<b>Nanotome</b> Nanochirurgie und Nanotomographie	Rowiak GmbH LaVision BioTec GmbH Cenix BioScience co.don AG mfd Diagnostics GmbH iba Institut für Bioprocess- und Analysenmesstechnik Laser Zentrum Hannover Universität Hannover, Institut für Biophysik Univ Hannover, Inst für Quantenoptik	1.11.2007–31.10.2010

könnte künftig betreuenden Ärzten deutlich genauere Informationen bereitstellen als dies heute technologisch möglich ist. Dies würde weitere Erfolge bei der Entwicklung von individualisierten Krebstherapien und eine verbesserte Abschätzung des Verlaufs von Krebserkrankungen erlauben.

Das groß angelegte Forschungsprojekt, in dessen Verlauf 80.000 Präparate untersucht und knapp 10 Millionen Euro öffentliche und private Mittel investiert werden sollen, nutzt die Verbundforschung bewusst als Mittel zur Lösung eines komplexen Problems. Der Verbund beschränkt sich nicht darauf, einzelne optische und biomolekulare Technologien isoliert zu verbessern, sondern will diese von vornherein in einem integrativen Ansatz für die Krebsdiagnostik erforschen. Die beteiligten Experten – Pathologen, Naturwissenschaftler und Informatiker – rechnen genauso wie die Unternehmen mit einem großen Wissenszuwachs und Nutzen aus dem Projekt.

Auch der Verbund „5D-Intravitaltomograph“ erforscht ein neuartiges System für die medizinische Diagnostik (Abb. 3). Der geplante Lasertomograph soll dynamische Prozesse in der Haut bis in tiefere Schichten hinein detailliert abbilden. Technisch kombiniert er das hochaufgelöste 3D-Multiphotonen-Fluoreszenz-Imaging mit spektralen und zeitaufgelösten Detektionsverfahren. Dazu will die JenLab GmbH ein bereits klinisch zugelassenes bildgebendes System, das „Dermalinspect“, durch entsprechende Module erweitern. Bereits Ende 2008 sollen zwei Funktionsmuster für den Praxistest bereitstehen. Die beteiligten Hautkliniken wollen diese nutzen, um die Ursachen der weit verbreiteten Hautkrankheit Neurodermitis besser zu erforschen und die Diagnose und Therapie von Hautkrebs zu verbessern. Die Beiersdorf AG plant, mit dem Gerät grundlegende hautphysiologische Fragestellungen zu erforschen und die Erkenntnisse in die Entwicklung neuer Produkte für die therapiebegleitende Hautpflege einfließen zu lassen.

## Feinstaub – weiterhin ein Problem auf deutschen Straßen

Im Forschungsprojekt „Monet“ soll ein Vor-Ort-Detektor entstehen, der die Luftbelastung mit Feinstaub schnell erfasst. Die Messwerte sollen so detailliert sein, dass sogar einzelne Verursacher der Luftverschmutzung identifiziert werden können. Das Vorhaben setzt auf die Raman-Spektroskopie, um die üblichen Verfahren abzulösen, die entweder nur grobe Informationen liefern oder aufwändige Laboranalysen erfordern. Das System soll im Vor-Ort-Betrieb Partikel sammeln und sie typischen Emissionsklassen zuordnen, z. B. verschiedenen Mineral-

stoffen, Reifenabrieb oder verschiedenen Rußarten. Diese Informationen könnten dann als Handlungsgrundlage für konkrete Luftreinigungsmaßnahmen dienen – denn Feinstaub bleibt ein akutes Problem. Die in der Europäischen Union geltenden Höchstwerte wurden im vergangenen Jahr in vielen deutschen Städten überschritten.

## Ausblick

Die Fortsetzung der Förderinitiative mit einer Reihe hochaktueller Projektthemen ist eine gute Voraussetzung dafür, dass die deutsche Biophotonik-Forschung ihre internationale Spitzenposition weiter ausbauen kann. Nachdem die Saat der Förderung bereits in vielerlei Hinsicht aufgegangen ist, beginnt sie nun Früchte zu tragen: im laufenden Jahr kommen erste Geräte auf den Markt, die auf Projekten der ersten und zweiten Förderphase basieren. Hierzu zählen eine Hochdurchsatz-Mikroskopieplattform [5], ein Online-Monitor für Bakterien in der Luft, der unter anderem in Krankenhäusern und der pharmazeutischen Produktion eingesetzt werden kann [6], und ein unter Beteiligung des Deutschen Wetterdienstes entwickelter automatischer Pollenmonitor für eine verbesserte Pollenflugvorhersage [7].

## Literatur

- [1] „Biophotonics“, Focus issue of Nature Photonics, Vol. 1 (2007), No 9, pp485, 501–516, [www.nature.com/nphoton/journal/v1/n9/index.htm](http://www.nature.com/nphoton/journal/v1/n9/index.htm)
- [2] „A study of Biophotonics: Market Segments, Size and Growth“, G. Lee, K. Chu, L. Conroy, L. Fix, G. Lui, C. Truesdell, *Optik & Photonik* 2/2007
- [3] Biophotonik in Deutschland. Wohin geht die Reise? Technologiereport, August 2005, Deloitte & Touche GmbH
- [4] P. Tinnefeld, K.-H. Drexhage, J. Mattay, M. Sauer, *Optical and Chemical Switches: Key Molecules for Improved Fluorescence Imaging and Tracking with High Optical Resolution*. Proc. SPIE 6633, 663303, 2007
- [5] H. Harz, R. Daum, C. Seebacher, J. Walter und R. Uhl, *Following Live Cells – A novel high content high throughput screening platform*. Medical Laser Application 22 (2), 77–85 (2007)
- [6] P. Rösch, M. K. Harz, M. Krause, U. Neugebauer, *Fast and reliable identification of microorganisms by means of Raman spectroscopy*. Proc. SPIE 6633, 66331A, 2007
- [7] „Neuer Pollenmonitor sorgt für präzisere Pollenflugvorhersagen“, Pressemitteilung des Deutschen Wetterdienstes (DWD) vom 8.3.2005, [www.dwd.de/de/Zusatzmenues/Presse/Archiv2005.htm](http://www.dwd.de/de/Zusatzmenues/Presse/Archiv2005.htm)

## LICHT FÜR DIE GESUNDHEIT



Die Biophotonik verspricht einen vielfältigen Nutzen, von dem Patienten, Gesellschaft und Wirtschaft gleichermaßen profitieren sollen:

### 1. Leistungsfähige Werkzeuge für die biomedizinische Grundlagenforschung

Licht ist ein ideales Werkzeug, um Vorgänge in Zellen zu beobachten, denn es misst berührungslos, empfindlich und schnell. Damit ermöglicht es die Aufklärung von biologischen Prozessen und Krankheitsursachen direkt auf zellulärer Ebene. Hierfür haben sich vor allem mikroskopische und spektroskopische Systeme etabliert

### 2. Minimalinvasive Diagnosen und Therapien

Zwei Beispiele für minimalinvasive optische Systeme: In der Augenchirurgie werden Laser bereits routinemäßig als „Lichtskalpell“ eingesetzt, und vor kurzem hat das Unternehmen Olympus eine „Pill Cam“, eine verschluckbare Minikamera im Kapselformat, vorgestellt.

### 3. Zuverlässige medizinische Schnelltests

Für Schnelltests, die bereits in der Arztpraxis durchgeführt werden können (Point-of-Care-Diagnostik), werden inzwischen auch optische Biochips eingesetzt.

### 4. Effizientes Umweltmonitoring

Auch die Überwachung unserer Umwelt und unserer Nahrungsmittel ist eine wesentliche Maßnahme zur Gesundheitsvorsorge, die mit optischen Methoden besonders schnell und effizient geleistet werden kann. Ein Beispiel hierfür ist der im Forschungsschwerpunkt Biophotonik entwickelte Pollenmonitor.