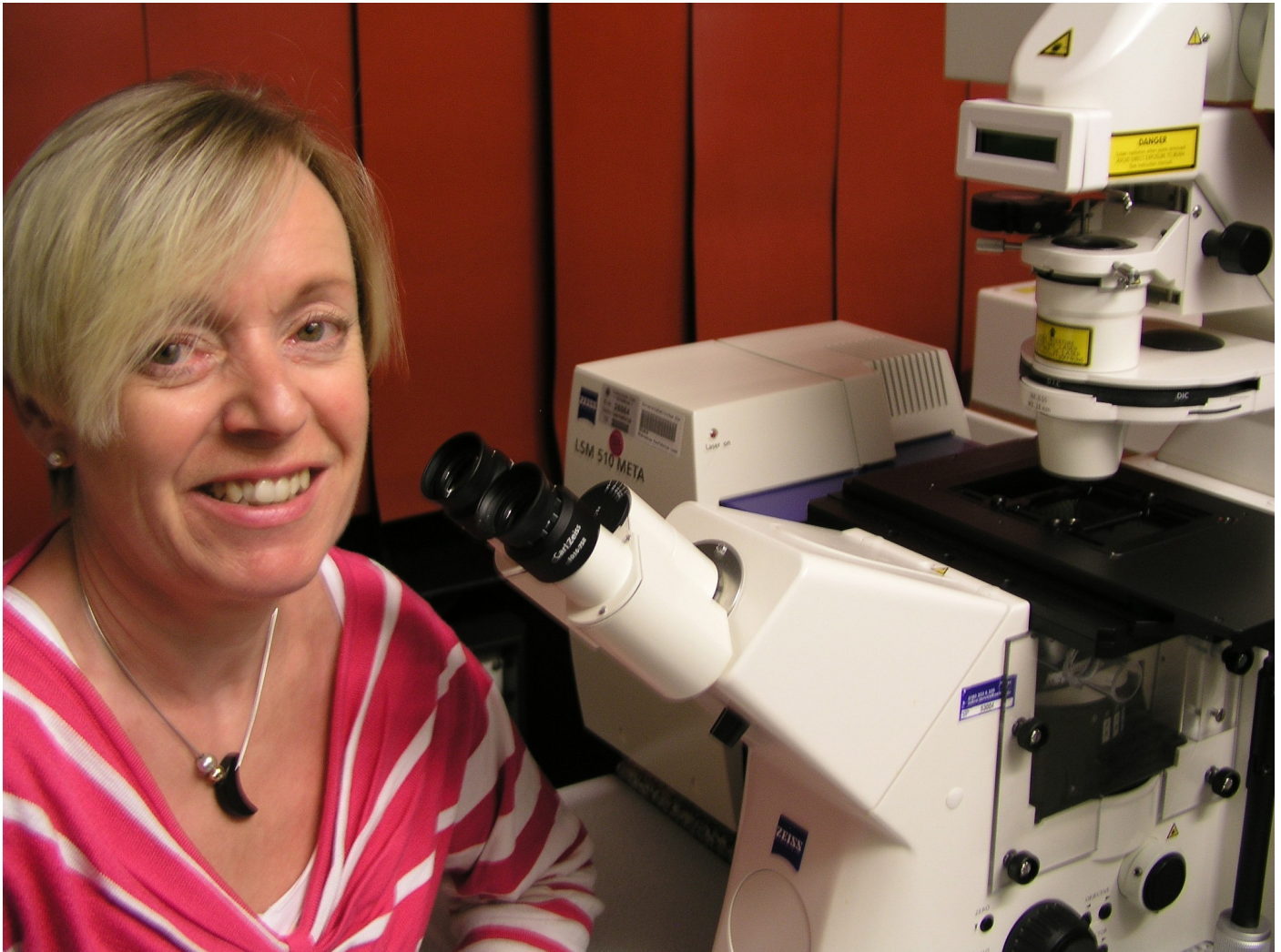


Angelika Rück macht den Tanz der Moleküle sichtbar

Angelika Rück misst, wie lange Moleküle nachleuchten. Sie sieht, ob Proteine miteinander 'sprechen'. Bald will sie eine Entzündung von einem Tumor unterscheiden können. Die Chemikerin ist Gruppenleiterin für Mikroskopie am Ulmer An-Institut ILM. Sie und Kollegen sorgen dafür, dass der Ulmer Eselsberg zu einem führenden süddeutschen LifeCell-Imaging-Center wurde. Rück bringt (Laser-)Licht in die dunkle Welt der lebenden Zellen und ist begehrte Partnerin für biomedizinische Forscher ebenso wie für Endoskopie-Hersteller.



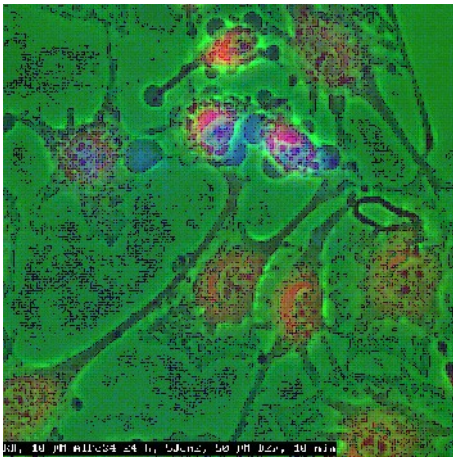
Dr. Angelika Rück vom Ulmer ILM
© Pytlik

Jüngster Coup der Ulmer Wissenschaftlerin mit Gespür für Trends und Themen ist eine zentrale Forschungseinrichtung zusammen mit der benachbarten Universität. Das eine Million Euro teure „Imaging Center“, das zur Hälfte von der DFG finanziert wird, geht auf ihre Idee zurück. Mit der neuen zentralen Einrichtung können ILM und Universität noch besser kooperieren, neue Projekte anstoßen, das Renommee des auf Wachstumskurs befindlichen ILM weiter steigern, freut sich Angelika Rück.

Dass sich Angelika Rück mit Abklingzeiten, schwingenden Molekülen, mit FLIM und SLIM (so lauten die Kürzel ihrer Entwicklungen) beschäftigt, war längst nicht ausgemacht. Sie hatte an der Ulmer Uni in physikalischer Chemie über die Strukturaufklärung eines Moleküls in Gasphase promoviert. Dies tat die Chemikerin mit Hilfe der Laserspektroskopie. Dieses Verfahren gab den Ausschlag, dass sie nicht in die Industrie wechselte - sie hätte bei Hoechst anfangen können -, sondern der Donaustadt treu blieb.

Wo töten Photosensibilisatoren am besten?

Am Institut für Lasertechnologien in der Medizin, wie das ILM damals hieß, stieg die junge Chemikerin in die photodynamische Lasertherapie ein. Besonders interessierte sie sich für den von den Photosensibilisatoren ausgelösten biochemischen Mechanismus des Zelltodes. Um diesem Zusammenhang nachzuspüren, musste sich Rück intensiv mit Mikroskopier-Techniken auseinandersetzen, wenn sie in lebende Zellen blickte. Mit Hilfe der Fluoreszenz spürte sie der besten



Auslösung des apoptotischen Zelltods während der photodynamischen Therapie bei einem Teil der Zellen (erkenntlich an der blauen Farbe).
© ILM

Lokalisation dieser Sensibilisatoren nach und gewann über das Absorptionsspektrum Aufschlüsse über das Energieniveau dieser Moleküle. Denn diese können erst ab einem bestimmten Energielevel ihre tödliche Wirkung über hochreaktive Sauerstoffmoleküle entfalten, erklärt Rück. Mit Hilfe von Laserlicht erstellte sie das optimale Phototoxizitätsprofil, das von der Nekrose bis zur Apoptose reicht, einschließlich aller Zwischenstufen des Zelltods. Diese Mechanismen untersucht sie heute noch mit biochemischen und molekularbiologischen Methoden.

Angelika Rück hätte wohl auch in der Industrie reüssiert. Diesen Schluss legt sie selbst nahe, wenn sie von ihrer Idee erzählt, die anfangs kaum Unterstützer fand, schließlich aber zum Verkaufsschlager avancierte. Rück's Idee war ein Laserscanning-Mikroskop mit spektraler Auflösung, womit sie das Fluoreszenzspektrum „ihrer“ Photosensibilisatoren detektieren wollte. Das war bis dato beschwerlich und umständlich.

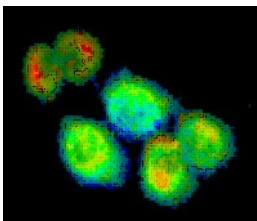
Gespür für Marktbedarf

Zwar scheiterte der erste Antrag bei einer bundesweiten Ausschreibung. Auch die Hersteller, die sie auf ihr Entwicklungsprojekt ansprach, zögerten. Schließlich gewann sie doch einen Hersteller aus der Region für ihr Projekt und stellte einen dann erfolgreichen zweiten Projektantrag. Der Industriepartner machte sich später Rück's Projekt zu eigen und entwickelte es zu einem preisgekrönten Verkaufsschlager. Rück und dem ILM blieb ein teurer Spektrometer als „Trostpflaster“ für entgangene Lizenzeinnahmen und die Gewissheit, mit der Idee richtig gelegen zu haben.

Mit diesem spektral auflösenden Laserscanning-Mikroskop lassen sich bis zu acht Fluorophore (fluoreszierende Moleküle) unterscheiden, was für biomedizinische Fragestellungen eminent wichtig ist. Mit einem speziellen Algorithmus lässt sich das gesamte Fluoreszenz-Spektrum bildgebend darstellen. Dank dieser fluoreszierenden Proteine ist es mit spektroskopischen Mitteln inzwischen möglich, über den sogenannten resonanten Energietransfer Proteine in ihrer Wechselwirkung zueinander zu detektieren. Dabei wird der Übertrag von Energie eines Moleküls auf ein anderes gemessen.

Protein-Interaktionen verfolgen zu können, ist beispielsweise für die Alzheimer-Forschung von Bedeutung. So spielt die Interaktion zweier Proteine eine große Rolle bei der Bildung dieser neurodegenerativen Plaques. Möglicherweise lassen sich diese wechselwirkenden Proteine beeinflussen. Solche Prozesse untersuchte Angelika Rück mit Neurologen der Ulmer Universität in einem jüngst abgeschlossenen Projekt. Mit spektral- und zeitaufgelösten Methoden gelang es zu zeigen, wann und unter welchen Umständen zwei Proteine wechselwirken. Darüber hinaus wurden Methoden entwickelt, um in der Alzheimer-Forschung Untersuchungen an der lebenden Zelle durchführen zu können. Am Tier sollen diese Untersuchungen mit noch feineren mikroskopischen Methoden fortgesetzt werden.

Berliner Bekanntschaft wird zum Volltreffer



FLIM („fluorescence lifetime imaging“) von 5-ALA induzierten Porphyrinen, gemessen im Zeitfenster von 4 bis 8 Nanosekunden.
© ILM

Zu zeitaufgelösten Methoden brachte Angelika Rück der Chef einer kleinen Berliner Firma, Wolfgang Becker, den die Ulmer Forscherin auf einem Kongress vor Jahren kennenlernte: „Das Beste, was mir passieren konnte, war der Kontakt zu dieser kleinen Firma“, sagt Rück heute. Beckers Firma entwickelt und stellt Geräte her, die die Abklingzeit einzelner Photonen messen können. Dies geschieht mittels hochfeiner Detektoren, welche die einzelnen Photonen messen, die das Molekül aussendet. Aus der Bekanntschaft entwickelte sich eine hervorragende Kooperation.

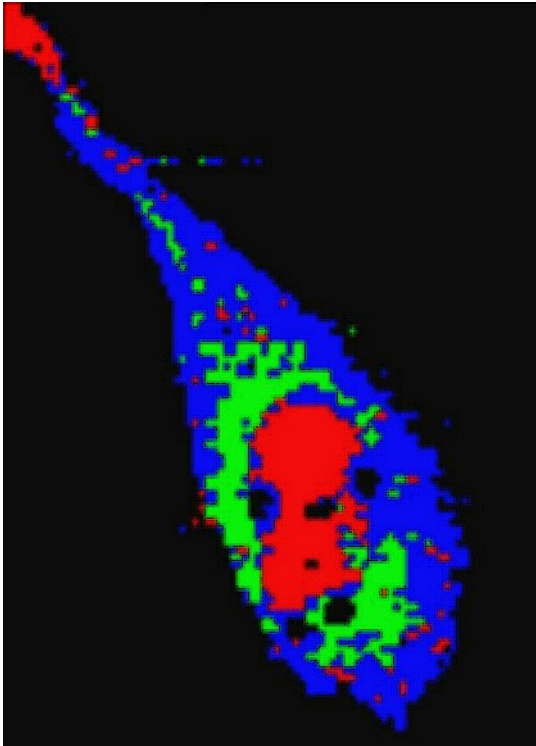
Wer die Abklingzeit der Fluoreszenz messen kann, gewinnt Aussagen über das jeweilige Stadium von Tumorzellen und ist imstande, eine Entzündung von einem Tumor zu unterscheiden, was mit bisherigen Methoden unmöglich ist, erklärt Angelika Rück die Bedeutung des FLIM genannten Verfahrens. Moleküle, die sich im elektronischen Grundzustand befinden, werden mittels Laserlicht (Laserdioden) angeregt. Dies geschieht mit ultrakurzen Laserimpulsen im Piko- oder Femto-Sekundenbereich. Die Zeit, die das Molekül benötigt, um wieder in den elektronischen Grundzustand zurückzukehren, heißt Abklingzeit und bewegt sich im Bereich von Nanosekunden. Diese Abklingzeit wird sehr stark von der biochemischen Umgebung beeinflusst, erläutert Angelika Rück. Sie ist die Summe vieler Prozesse von unterschiedlicher wie bekannter Dauer. Die Abklingzeit hängt zum Beispiel ab vom pH-Wert oder der Viskosität. Über eben diese Abklingzeit lassen sich die molekularen Wechselwirkungen detektieren, lässt sich der Energietransfer berechnen. Treten die Moleküle miteinander in Wechselwirkung, ändert sich folglich die Abklingzeit, erklärt Rück.

Diagnostik, die Entzündung von Tumor unterscheidet

Diese Abklingzeit ändert sich auch von Tumorzelle zu Tumorzelle, die jeweils eine andere biochemische Umgebung und damit geänderte Abklingzeiten aufweisen. Aus dieser Tatsache will Angelika Rück in Zusammenarbeit mit Ulmer Universitäts-Urologie und einem Industriepartner eine neue Diagnostik entwickeln. Damit, so die Hoffnung, könnten sich Tumoren von Entzündungen unterscheiden lassen. Was Ärzten mit bisherigen diagnostischen Mitteln nicht gelingt, ließe sich in der Photodynamischen Diagnostik über das dort häufig eingesetzte Molekül 5-ALA (5-Aminolevulinsäure) erfassen. Denn bei einer Entzündung, so Angelika Rück, entstehen andere Derivate als bei einer tumorbedingten Abklingzeit und deren Unterschied lässt sich detektieren.

Dass die zeitaufgelöste mit der spektral aufgelösten Laserscanning-Mikroskopie, dass FLIM mit SLIM funktioniert, ist nach Rück's Worten bereits bewiesen. Jetzt soll die Entwicklung in die Klinik gebracht werden. Noch sind dieses kombinierte Verfahren und dessen Algorithmen sehr komplex, doch FLIM-SLIM wiege diese Nachteile durch „phänomenale“ Informationen allemal auf. In der Urologie der Ulmer Uniklinik laufen derzeit erste Zellkultur-Versuche, die später auch am Patienten fortgeführt werden sollen. Zwar sei der apparative Aufwand von FLIM-SLIM hoch, doch inzwischen haben bereits einige Endoskopie-Hersteller ihr Interesse bekundet, deutet Angelika Rück vielsagend an.

Raman-Mikroskopie mit großer Zukunft



Darstellung unterschiedlicher Bereiche in der Zelle mit Hilfe der Cluster-Analyse im Rahmen der spektral aufgelösten Raman-Mikroskopie
© ILM

Mittlerweile hat Angelika Rück auch die Vorteile der Raman-Mikroskopie für sich und das ILM entdeckt. Dieses Verfahren macht sich den Umstand zunutze, dass Moleküle schwingen. Diese Schwingung lässt sich mit Licht anregen, also verstärken und messen. Über spektral auflösende Raman-Mikroskopie kann man Rück's Worten zufolge das Schwingungsspektrum einzelner Molekülgruppen in den Zellen wie Proteine, Lipide oder DNA visualisieren. Dieses molekulare Imaging hat Angelika Rück bei dem Ulmer Raman-Mikroskop-Spezialisten Witte erstmals auf einem Seminar erlernt, woraus sich eine Ulm-Ulmer Kooperation entwickelt hat. Das ILM selbst verfügt über ein Raman-Mikroskop, das die Tumoren anhand ihrer Schwingungsbanden unterscheidet. Das „höchst interessante“ Verfahren wird mittlerweile in der Zelldiagnostik, noch nicht aber in der Klinik eingesetzt. Rück sieht in der Raman-Mikroskopie, die ohne Fremdmoleküle auskommt, einen großen Anwendungsbereich. In einem Forschungsprojekt, an dem auch das Reutlinger NMI beteiligt ist, wird gerade versucht, das Colon-Carzinom in unterschiedlichen Stadien zu detektieren.

Als vorläufigen Höhepunkt ihrer Tätigkeit am ILM wertet Angelika Rück das neue Imaging Center. Mit dieser neuen Core Facility, die sie zusammen mit Thomas Wirth, dem Leiter des Instituts für physiologische Chemie an der Uni Ulm aufbaut, ist am Standort Ulm eine neue, hochauflösende Scanning-Mikroskopie möglich. ILM und Uni erhalten zwei neue Laser-Scanning-Mikroskope, die mit einem Femto-Sekunden-Laser der neuesten Generation versehen sind. Damit lässt sich die sogenannte Zwei-Photonen-Mikroskopie durchführen, schwärmt Angelika Rück.

Das eine Mikroskop soll für Arbeiten in Zellkulturen, das andere für das Imaging in tiefen Gewebestrukturen wie zum Beispiel in Mäusegehirnen oder der CAM-Membran eingesetzt werden. Noch werden am ILM die Räume für das neue Imaging Center umgebaut, damit im Herbst das Imaging Center einziehen kann. Dann kann das Ulmer ILM seinen guten Ruf als eine der ersten süddeutsche Adressen für das LifeCellImaging weiter festigen, freut sich Angelika Rück.