



Krankheiten auf der Spur: Fluoreszenz-Immunoanalyse mit miniaturisierten Festkörperlasern (FIA-LAS)

Das Projekt

Die frühzeitige Diagnose von Krankheiten kann Patienten nicht nur vor Folgeschäden bewahren, sondern sogar Leben retten. Ein innovatives Verfahren zum Nachweis von Erkrankungen, die sogenannte Fluoreszenz-Immunoanalyse, setzt dabei auf Laser-Fluoreszenz. Damit lassen sich Antigene - Eiweiße, die beispielsweise von Krankheitserregern stammen - im Blut aufspüren. Um dieses Diagnoseverfahren flächendeckend in Arztpraxen einsetzen zu können, muss es allerdings noch optimiert werden.

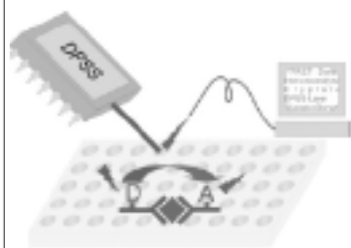
Im Projekt „Fluoreszenz-Immunoanalyse mit miniaturisierten Festkörper-Lasern (FIA-LAS)“ wird ein kompaktes Laser-Fluoreszenz-Gerät entwickelt, das auf jeden Arztpraxis-tisch passt und durch Nachweis bestimmter Antigene nicht nur eine Früherkennung von Infektionserkrankungen oder Allergien erlaubt, sondern auch die rechtzeitige Identifizierung von Eiweißen, die der Organismus zum Beispiel bei der Entstehung von Tumoren selbst produziert. Den Arzt interessiert dabei, ob ein charakteristisches Antigen vorhanden ist und, wenn ja, in welcher Konzentration es vorliegt, wie fortgeschritten also die Krankheit bereits ist.

Ein Laser-Fluoreszenz-Analysator funktioniert nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip des menschlichen Immunsystems: Ein Typ von Antikörpern bindet jeweils an den passenden Typ von Antigenen. Bei der Fluoreszenzanalyse werden nun zu einer Blutprobe Antikörper gegeben, die jeweils mit einem von zwei verschiedenen, fluoreszenzfähigen Molekülen, so genannten Fluorophoren, markiert wurden. Sind die gesuchten Antigen-Proteine vorhanden, dann docken die Antikörper dort an. Dabei kommen sich jeweils zwei unterschiedlich fluorophor-markierte Antikörper sehr

nahe. Durch geeignete Wahl der Laserwellenlänge wird nur der eine Fluorophor zum Leuchten angeregt. Da sich der zweite angedockte fluorophor-markierte Antikörper in unmittelbarer Nähe befindet, wird die Lichtenergie auf ihn übertragen. Dieser leuchtet dann, obwohl er nicht durch das Laserlicht angeregt wurde.

Die FIA-LAS-Projektpartner wollen mit Hilfe von hierfür optimierten miniaturisierten Festkörperlasern ein hochempfindliches Fluoreszenz-Immunoanalyse (FIA)-System entwickeln und dabei die sogenannte FIA-Sensitivität bis in den femtomolaren Konzentrationsbereich steigern. Im Projekt werden dafür lasertechnische, laserspektroskopische, immunodiagnostische und biopharmakologische Ressourcen und Kompetenzen miteinander verknüpft.

Universität Potsdam - Physikalische Chemie Institut für Chemie, Karl-Liebknecht-Str.24-25, D-14476 Potsdam/Golm (www.chem.uni-potsdam.de/pc)	Laser Laboratorium Göttingen e.V. Hans-Adolf-Krebs-Weg 1 D-37077 Göttingen (www.llg.gwdg.de)
	Brahms AG D-16761 Henningsdorf (www.brahms.de)
	Cezanne S.A.S. F-30035 Nîmes (www.cezanne.fr)
	Crystal GmbH D-12459 Berlin (www.crystal-gmbh.com)
	Impex High-Tech GbR D-48432 Rheine (www.impex-hightech.de)
	Laser Laboratorium GmbH D-37077 Göttingen (www.llg.gwdg.de)
	Optimare GmbH D-26382 Wilhelmshaven (www.optimare.de)
	UP Transfer GmbH D-14469 Potsdam (www.up-transfer.de)



Von der Kombination der beiden hochinnovativen Bereiche Biosensorik und Lasertechnologie erwarten die Projektpartner hohe Synergien, die zu einem leistungsfähigen Produkt mit großen Wettbewerbschancen in der klinischen Diagnostik sowie der Bio- und Pharmaforschung führen sollen. Interessante künftige Märkte für das neue System sind auch die Lebensmittel- und Umweltanalytik.

Zu den technischen Details: In den bislang auf dem Markt erhältlichen laser-basierten FIA-Systemen werden in der Regel N₂-Laser eingesetzt. Diese haben eine moderate Strahlqualität, eine geringe Repetitionsrate und - im Hinblick auf die Donator-Akzeptor-Systeme, die in den Fluoreszenzimmunoassays verwendet werden - eine nicht optimale Anregungswellenlänge. Das Projekt FIA-LAS will durch den Einsatz von miniaturisierten Festkörperlasern sowohl die Anregungs- als auch die Detektionsbedingungen deutlich verbessern. Die Entwicklung des neuen FIA-

Systems auf der Basis von sogenannten dioden-gepumpten Festkörperlaser (diode pumped solid state laser, DPSS Laser) soll in drei Phasen verlaufen:

Phase 1: Durch die Substitution der N2-Laser durch DPSS-Laser werden u.a. die Effizienz der Lasereinkopplung und die Repetitionsrate gesteigert. Im Gegensatz zu den Gaslasern sind DPSS-Laser wartungsarm und zeichnen sich durch eine höhere Puls-zu-Puls-Stabilität aus. Durch die verbesserten Lasereigenschaften ist in der ersten Phase eine Steigerung der Nachweisgrenzen in den FIA-Systemen zu erwarten.

Phase 2: In der zweiten Phase erfolgt eine weitere Optimierung des DPSS-Systems sowie seine Integration in das FIA-System. Die Repetitionsrate soll weiter gesteigert und eine Laserwellenlänge im Bereich von $305 \text{ nm} < \lambda_{\text{Laser}} < 320 \text{ nm}$ generiert werden. Dadurch wird eine verbesserte Anregung der zurzeit in den Fluoreszenzimmunoassays eingesetzten Donator-Akzeptor-Paare erzielt. Notwendigerweise müssen auch die Detektionsbedingungen an die neuen Laser angepasst werden.

Phase 3: Durch eine Miniaturisierung zu μChip -Lasern wird ein bedeutsamer Innovationsschritt unternommen. Eine weitere Optimierung der Laserperformance in Bezug auf Pulsenergie, Repetitionsrate und Stabilität sowie der Laserwellenlänge in Kombination mit modifizierten Detektionsbedingungen bringt eine weitere Steigerung der Sensitivität. Die Entwicklung neuer, an die μChip laser angepasster Donator-Akzeptor-Paare wird einen weiteren Innovationsschub in der Immunodiagnostik und Biosensorik bewirken. Durch die Miniaturisierung können kompakte FIA-Systeme als Tischgeräte konzipiert werden. Dadurch wird ein neuer Absatzmarkt erschlossen.

F&E	PC / UP	Definition der Lasereigenschaften, Integration in FIA-Systeme, Dokumentation	Vermarktung
	LLG eV	Auswahl, Umsetzung und Charakterisierung der neuen DPSS-Laserkrytalle, Dokumentation	
KMU	Impex	Auswahl, Optimierung und Charakterisierung von optischen Komponenten	
	Crystal	Realisierung des μChip -DPSS-Lasers	
	UP Transfer	Unterstützung bei Präsentation und Vermarktung von Forschungsergebnissen	
	Cezanne	Umsetzung des μChip -DPSS-Lasers in FIA-Systeme für klinische Diagnostik	
	Brahms	Optimierung der in FIA eingesetzten Donator-Akzeptor-Paare	
	Optimare	Umsetzung des μChip -DPSS-Lasers in FIA-Systeme für umweltanalytische Anwendungen	
LLG GmbH	Umsetzung des μChip -DPSS-Lasers in Fluoreszenzspektrometern		

Kooperation und Perspektiven

Im Projekt wird intensiv mit Industriepartnern, die eine Kernkompetenz in den Bereichen Lasertechnologien bzw. FIA-Systeme haben, kooperiert. Innerhalb der Universität Potsdam wird das Projekt dem Profildbereich der Lebenswissenschaften zugeordnet. Gleichzeitig stellt das Projekt einen Beitrag zum Ausbau des erfolgreichen Berlin-Brandenburgischen Kompetenznetzwerks für optische Technologien OpTecBB dar. Mit der Brahms AG (Henningsdorf) und Cézanne S.A.S (Nîmes, Frankreich) sind Marktführer auf dem Gebiet der Immundiagnostik mit FIA-Systemen als Industriepartner involviert, umweltanalytische Applikationen werden durch die Optimare GmbH (Wilhelmshaven) bearbeitet, auf dem Gebiet der Fluoreszenzdetektion bringt sich die LLG GmbH (Göttingen) ein, die lasertechnologischen und optoelektronischen Aspekte werden durch die Verbundpartner Crystal GmbH (Berlin) und Impex HIGH-Tech GbR (Rheine) abgedeckt. Unterstützt wird die Präsentation der neuen FIA-Systeme durch die UP Transfer GmbH (Potsdam).

Von den Unternehmen wird das FIA-System auf dem Sektor der klinischen Diagnostik sowie der Bio-, Pharma- und Umweltforschung vermarktet. Gleichzeitig stimuliert die Substitution der herkömmlichen Anregungslichtquellen durch DPSS-Laser die Entwicklung neuer Fluoreszenzimmunoassays (z.B. mit neuen Fluoreszenzmarkern).

Das Projekt im Überblick:

Krankheiten auf der Spur: Fluoreszenz-Immunoanalyse mit miniaturisierten Festkörperlaser (FIA-LAS)

Projektlaufzeit: 01.07.2003 bis 30.03.2006
Gesamtprojektkosten: 1.379.975 Euro
Fördersumme: 1.103.100 Euro

Projektpartner **Forschung**

Universität Potsdam Institut für Chemie (Physikalische Chemie)

Projektkoordination
 Prof. Dr. Hans-Gerd Löhmannsröben
 Dr. Michael Beck
 Karl-Liebknecht-Str. 24-25
 14476 Golm
 Tel.: 0331 977-5222 bzw. -5218
 Fax: 0331 977-5058
 E-Mail: loeh@chem.uni-potsdam.de bzw. mbeck@chem.uni-potsdam.de

Laser-Laboratorium Göttingen e.V.

Matthias Niederkrüger
 Hans-Adolf-Krebs-Weg 1
 37077 Göttingen
 Tel.: 0551 5035-52
 Fax: 0551 5035-99
 E-Mail: mniederk@llg.gwdg.de

Projektpartner **Industrie**

BRAHMS AG

Meike Brandt
 Neuendorfstr. 25
 16761 Hennigsdorf
 Tel.: 03302 883-680
 Fax: 03302 883-621
 E-Mail: m.brandt@brahms.de

CEZANNE S.A.S.

Dr. Emmanuel Bois
 220, allée Graham Bell - Parc Scientif
 F-30035 Nimes Cedex 1
 Tel.: +33-4-66365200
 Fax : +33-4-66365201
 E-Mail: ebois@cezanne.fr

CRYSTAL GmbH

Dr. Hartmut Zimmermann
 Ostendstraße 2-14
 12459 Berlin
 Tel.: 030 538817-0
 Fax: 030 5350436
 E-Mail: crystal.zimmermann@t-online.de

IMPEX High-Tech Dyck-Munser GbR

Dr. Helene Dyck
 Hovesaatstr. 6
 48432 Rheine
 Tel.: 05971 981-650
 Fax: 05971 981-655
 E-Mail: Dyck@impex-hightech.de

Optimare - Optische Meßverfahren für Meeresforschung und Umweltüberwachung GmbH

Dr.rer.nat. Theo Hengstermann
 Jadestr. 59
 26382 Wilhelmshaven
 Tel.: 04421 75590-0
 Fax: 04421 75590-11
 E-Mail: theo.hengstermann@optimare.de

Universität Potsdam, Potsdamer Innovations- und Technologie-Transfer (PITT)

Dr. Andreas Bohlen
 Postfach 60 15 53
 14415 Potsdam
 Tel.: 0331 977-1119
 Fax: 0331 977-1143

Laser-Laboratorium Göttingen GmbH

Dr. Uwe Wachsmuth
 Hans-Adolf-Krebs-Weg 1
 37077 Göttingen
 Tel.: 0551 30724-138
 Fax: 0551 30724-139
 E-Mail: uwachsm@llg.gwdg.de