

Ata Tuna Ciftlik (links) und Martin Gijs entwickelten ein neues Gerät für die Krebsdiagnostik.

Interdisziplinäres PhD-Projekt (IPhD)

Vom IPhD-Projekt zum Start-up-Unternehmen

Welchen Erfolg angewandte Forschung gepaart mit Erfindergeist und Praxisnutzen haben kann, zeigt auf eindrückliche Weise das IPhD-Projekt eines jungen Wissenschaftlers der ETH Lausanne. Dank einem von ihm entwickelten Gerät werden in naher Zukunft präzisere Krebsdiagnosen möglich sein.

«Wenn jemand damit Geld verdient, ist er es», lacht Martin Gijs und zeigt auf Ata Tuna Ciftlik, einen seiner PhD-Studenten. Gijs ist Direktor des Laboratory of Microsystems der ETH Lausanne, wo er mehrere Projekte im Bereich Microfluidics betreut. Damit werden technologische Entwicklungen bezeichnet, bei denen Flüssigkeiten auf kleinstem Raum gezielt gesteuert werden.

Eines dieser Projekte erhält nun einen krönenden Abschluss. «Ata Tuna Ciftlik hat einen «microfluidic chip» entwickelt, welcher neue Möglichkeiten in der Krebsdiagnostik eröffnet», ist Gijs überzeugt.

Tatsächlich wurde Ciftliks Innovation bereits patentiert und in Kürze soll ein Prototyp in klinischen Diagnostikzentren zum Einsatz kommen. «Wir wollten ein Gerät entwickeln, welches ohne grosse Anpassungen in die standardisierten Prozesse der Tumordiagnostik eingegliedert werden kann», fügt Ciftlik an. Dem jungen Ingenieur und Mathematiker gelang diese Innovation im Rahmen seines vierjährigen Interdisziplinären PhD-Projekts, welches von SystemsX.ch finanziert wurde.

Das Geheimnis liegt im Innenleben

Das Gerät besteht aus einem faustgrossen Block, in dessen Mitte ein Objektträger mit dem Untersuchungsmaterial verankert werden kann. Der «microfluidic chip» befindet sich in einer rechteckigen, wenige Quadratzentimeter grossen Platte, welche, von blossen Auge betrachtet, ziemlich unspektakulär wirkt. Erst wenn man sich das Innenleben des Chips in der Vergrösserung anschaut, wird dessen Komplexität erkennbar. Die Platte wird von einer Vielzahl von Mikrokapillaren durchzogen, deren Durchmesser ein Tausendstel eines Millimeters beträgt. «Auf der einen Seite hat es einen Einlass, durch den das Kanalsystem mit Flüssigkeiten befüllt wird. Diese Kapillaren münden in eine Kammer, aus der die Flüssigkeit über ein separates Abflusssystem abgesaugt werden kann», erklärt Ciftlik.

Die mittige Kammer ist das eigentliche Herzstück. Sie bildet das Untersuchungsfeld, in dem eine Gewebeprobe mittels Immunhistochemie (IHC) untersucht werden kann. Diese Methode wird in der Biologie und Medizin häufig angewendet, um gezielt einzelne Strukturen in den Zellen einer Gewebeprobe zu quantifizieren. Dabei werden einer Flüssigkeit spezifische Antikörper

beigemischt, welche sich nur an den gesuchten zellulären Bausteinen des Probematerials binden. Diese Antikörper tragen ihrerseits einen fluoreszierenden Farbstoff. «Die Intensität des Farbstoffs korreliert direkt mit der Anzahl gebundener Antikörper», fasst der Wissenschaftler das Funktionsprinzip zusammen. Mit anderen Worten: Je stärker die Gewebeprobe leuchtet, umso mehr der gesuchten Strukturen sind vorhanden. «Wir wenden also eine bewährte Methode an, die jedoch mit unserem Gerät noch präzisere Messungen und folglich genauere Diagnosestellungen ermöglicht», betont Ciftlik.

Nachgewiesene Verbesserung

Bei der bisherigen Anwendung der IHC kommt es nämlich immer wieder zu Befunden, die sich nicht eindeutig interpretieren lassen. Ciftlik kennt die Gründe dafür: «Bis anhin muss eine Gewebeprobe für eine lange Zeit in einem Antikörperbad verweilen, damit jede Stelle des Untersuchungsmaterials genügend Kontaktzeit mit dem Reagens hat.» Während dieses langen Tauchbads kann es jedoch zu einer überproportionalen Bindung der Antikörper oder zu falschen Koppelungen kommen. «Diese Gewebeproben erlauben dann teilweise keine eindeutige Diagnosestellung mittels IHC», bringt Ciftlik den Nachteil auf den Punkt. Diese fraglichen Proben müssen anschliessend zur genauen Bestimmung teuren und zeitaufwendigen Genanalysen unterzogen werden.

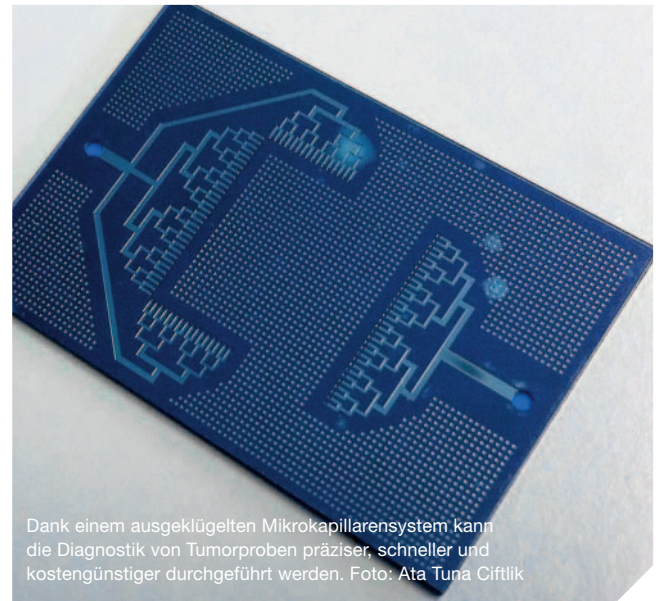
Nicht so bei Ciftliks Innovation: «Unser Mikrokanalsystem erlaubt es, die Gewebeproben nicht nur während eines genau definierten Zeitraums mit dem Reagens in Kontakt zu bringen. Die Anordnung der Kanäle garantiert zudem eine gleichmässige Verteilung der Flüssigkeit über das gesamte Probematerial. Auch an den Rändern und in den Ecken.»

In Zusammenarbeit mit Hans-Anton Lehr vom Institut für Pathologie der Universität Lausanne zeigten Martin Gijs und Ata Tuna Ciftlik, dass dank ihrer Entwicklung die Genauigkeit der Diagnose um ein Vielfaches zunimmt. Die Wissenschaftler untersuchten dafür 76 Tumorproben, welche ihr Projektpartner, das Universitätsspital Lausanne, zur Verfügung stellte. Bei 27 dieser Proben konnte mit der herkömmlichen IHC-Methode keine eindeutige Diagnose gestellt werden. Mit dem «microfluidic chip» war dies hingegen nur bei drei Gewebeproben der Fall. «Zur Sicherheit haben wir sämtliche unsere Resultate nochmals überprüft. Alle waren korrekt», freut sich Ciftlik und erwähnt gleich die nächsten Vorteile seines Gerätes: «Jede Untersuchung dauert weniger als fünf Minuten und verbraucht viel weniger teure Reagenzien als das herkömmliche Verfahren.»

Breiter Einsatz in der Tumordiagnostik

Schnell, präzise und kostensparend sind denn auch die Attribute, welche Martin Gijs und Ata Tuna Ciftlik dazu bewogen haben, das Gerät zu patentieren und in naher Zukunft Pathologen mit dem Prototyp arbeiten zu lassen. «Bevor das Gerät in eine Produktionsphase gehen kann, möchten wir nun Rückmeldungen von der Diagnostikfront einholen, um die Bedürfnisse der Praktiker möglichst gut abzudecken», blickt Ciftlik in die Zukunft.

Bisher wurde das Gerät vor allem mit Gewebeproben von Patientinnen mit Brustkrebsverdacht validiert. «Beim Brustkrebs sind schon viele Indikatoren, sogenannte Biomarker, zur Klassifizierung der Entartung bekannt. Entsprechend sind mehrere Antikörper zur Identifikation, aber auch spezifische



Dank einem ausgeklügelten Mikrokapillarsystem kann die Diagnostik von Tumorproben präziser, schneller und kostengünstiger durchgeführt werden. Foto: Ata Tuna Ciftlik

Hemmstoffe zur Behandlung fortgeschrittener Tumore erhältlich», erklärt der Wissenschaftler. Auch wenn der neu entwickelte «microfluidic chip» in einem ersten Schritt vor allem in der Brustkrebsdiagnostik zum Einsatz kommt, wird dessen Anwendung bei anderen Tumorarten angestrebt. «Das Gerät und die Methode sollten unabhängig vom Ursprungsgewebe funktionieren. Sobald die Biomarker von weiteren Krebserkrankungen besser erforscht sind, kann unser Chip auch hier wertvolle Dienste leisten», ist der junge Forscher überzeugt.

Läuft alles nach Plan, wird sich Ata Tuna Ciftlik wohl schon bald mit Businessplänen, Produktionsstätten und Absatzmärkten befassen. Und dann stimmt auch die Vermutung seines Mentors und die Innovation wird nicht nur zu einem wissenschaftlichen, sondern auch zu einem wirtschaftlichen Erfolg.

Das Projekt in Kürze

Projekttitle: Time-resolved Luminescence Imaging of Cells and Tissue in a Lab-on-a-Chip Using Lanthanide-doped Nanoparticle Labels for Breast Cancer Detection

PhD-Student: Ata Tuna Ciftlik, ETH Lausanne

Mentoren: Prof. Martin Gijs, ETH Lausanne; Prof. Hans-Anton Lehr, Universität Lausanne

Dauer: 2009–2013

Projekttyp: Interdisziplinäres PhD-Projekt – Interdisziplinäre Doktorarbeit

Weiterführende Literatur:

Microfluidic processor allows rapid HER2 immunohistochemistry of breast carcinomas and significantly reduces ambiguous (2+) read-outs
 Volltextversion als PDF unter: www.pnas.org

