

RGB-Marking

Ungeachtet aller Fortschritte der biomedizinischen Forschung sind auch heute noch viele Prozesse im Körper in weiten Teilen unverstanden. Dies umfasst so wichtige Fragestellungen wie die Entstehung und Ausbreitung von Tumoren und insbesondere ihrer Metastasen oder auch die Mechanismen der Regeneration zerstörter Gewebe. Ein vielversprechender Weg, die Vermehrung und Ausbreitung von Zellen *in vivo* genauer zu analysieren besteht darin, diese so zu markieren, dass sie sich relativ einfach wiederentdecken lassen.

Der zuverlässigste Ansatz für eine stabile Zellmarkierung besteht darin, die Zellen dauerhaft genetisch zu modifizieren, d.h. sie mit einer neuen Eigenschaft auszustatten, die auch an die Tochterzellen (und von diesen jeweils weiter) vererbt wird. Einen entscheidenden Durchbruch für die genetische Zellmarkierung stellte die Entdeckung und Klonierung fluoreszierender Proteine (z.B. grünes fluoreszierendes Protein, GFP) dar. Die grundlegenden Arbeiten, die den Einsatz fluoreszierender Proteine für die genetische Modifikation von Zellen ermöglichten, wurden im Jahre 2008 mit dem Nobelpreis für Chemie geehrt [für die „Entdeckung und Weiterentwicklung des grün fluoreszierenden Proteins“ an Osamu Shimomura, Martin Chalfie und Roger Tsien].

Obwohl inzwischen neben dem GFP eine Reihe weiterer fluoreszierender Proteine (u.a. in verschiedenen Grün-, Rot-, Gelb-, und Blautönen) beschrieben bzw. künstlich generiert wurden, ist die Anzahl unterschiedlicher Farben doch sehr begrenzt. Daher ist es praktisch unmöglich, einzelne markierte Zellen anhand ihrer jeweiligen Farben eindeutig zu identifizieren.

Die Preisträger Dr. Kristoffer Weber und Prof. Dr. Boris Fehse haben ein Konzept entwickelt, wie sie der genannten Limitation einer beschränkten Farbpalette begegnen können. Ihre Ausgangsidee beruhte auf einem Grundprinzip der Farbenlehre, welches besagt, dass aus der Mischung der drei Grundfarben rot, grün und blau in unterschiedlichen Intensitäten alle Spektralfarben generiert werden können. Für technische Anwendungen wird die RGB-Farbmischung bereits seit langem in der Praxis genutzt, z.B. zur Generierung farbiger Bilder in Computer- oder TV-Monitoren. Die entscheidende Frage war, ob die RGB-Mischung auch mit den fluoreszierenden Proteinen funktioniert. Um diese Frage zu beantworten, haben die Preisträger zunächst im Zellkulturgefäß in unterschiedliche Zielzellen gleichzeitig die Gene für ein rot, ein grün und ein blau fluoreszierendes Protein eingeschleust. Tatsächlich konnten sie beobachten, dass die Mischung der von diesen Genen hergestellten farbigen Proteine in den Zellen zur Entstehung vielfältiger Mischfarben führt. Der auf diesem Weg einer Zelle vermittelte Farbkode wurde auch auf ihre Tochterzellen übertragen und wurde damit zu einer spezifischen Eigenschaft (Marker) aller von einer gegebenen Zelle abstammenden Nachkommen (des sogenannten Zellklons).

In Kooperation mit einer Reihe von Kollegen aus dem UKE und dem Heinrich-Pette-Institut Hamburg konnten die Preisträger im Weiteren zeigen, dass die von ihnen „RGB-Marking“ genannte Methode dazu geeignet ist, das Schicksal einzelner Zellen auch in präklinischen *in vivo* Modellen zu analysieren. Insbesondere war es möglich zu untersuchen, auf welche Art die Regeneration einer kranken Leber mithilfe transplantiert gesunder Hepatozyten erfolgt. Auch konnte das Wachstum von Lebertumoren visualisiert werden. Diese und ähnliche Untersuchungen, die im Rahmen des Sonderforschungsbereichs 841 „Leberentzündung“ am UKE erfolgen, unterstreichen bereits das große Potential der neuen Methode für ein besseres Verständnis sowohl normaler als auch pathologischer Regenerationsprozesse. Auf lange Sicht hoffen Forscher, dass ihnen die bessere Kenntnis grundlegender biologischer Prozesse helfen wird, neue Therapieansätze zu entwickeln.

Referenz: Weber et al. „RGB marking facilitates multi-color clonal cell tracking“ *Nature Med* 2011; **17**: 504-509.