

# 1 Biosensor für den Bluttest zuhause

**KAI JOHNSON**  
↳ Max-Planck-Institut  
für medizinische Forschung,  
Heidelberg

Einfach essen, was schmeckt? Das ist bei vielen Stoffwechselerkrankungen absolut tabu. Strenge Diät und regelmäßige Labortests gehören zum Alltag – eine psychische und soziale Belastung. Unsere neuesten Forschungsergebnisse könnten bald für diese und viele andere Patienten große Erleichterung bringen: „Protein-Engineering“ ermöglicht den Entwurf von künstlichen Biosensoren für die schnelle und selbstbestimmte Kontrolle von Blutwerten.

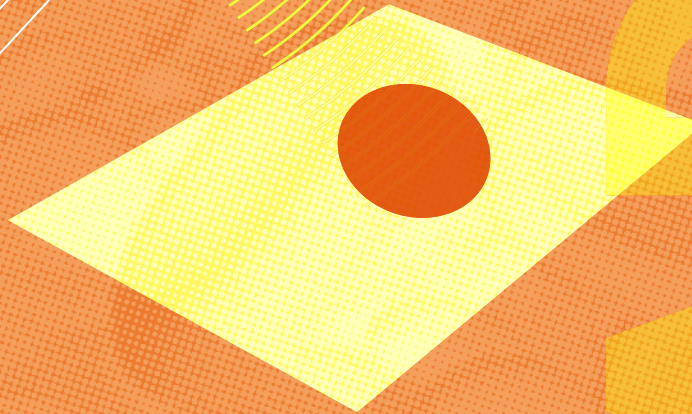
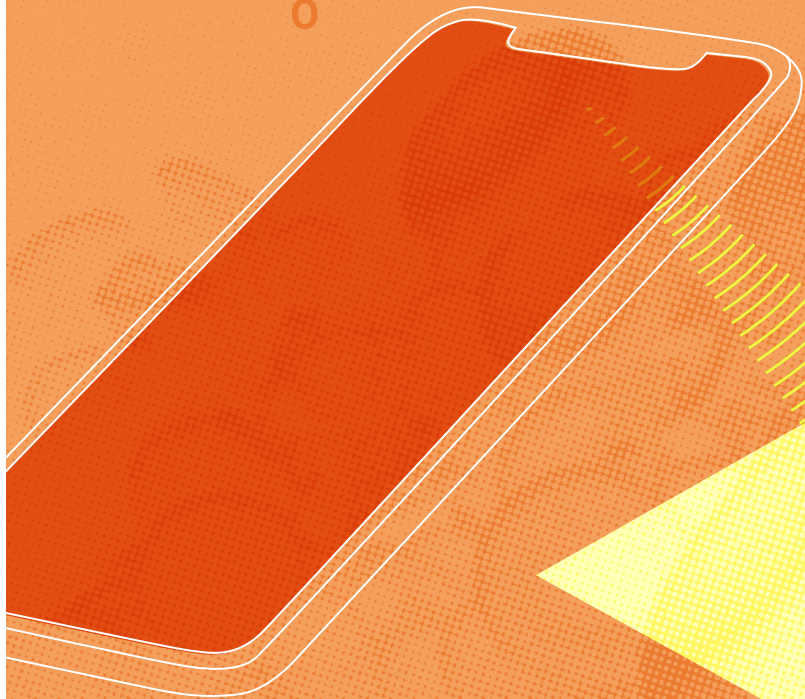
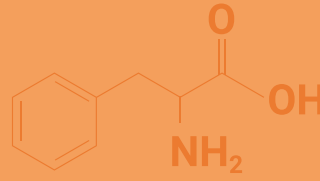
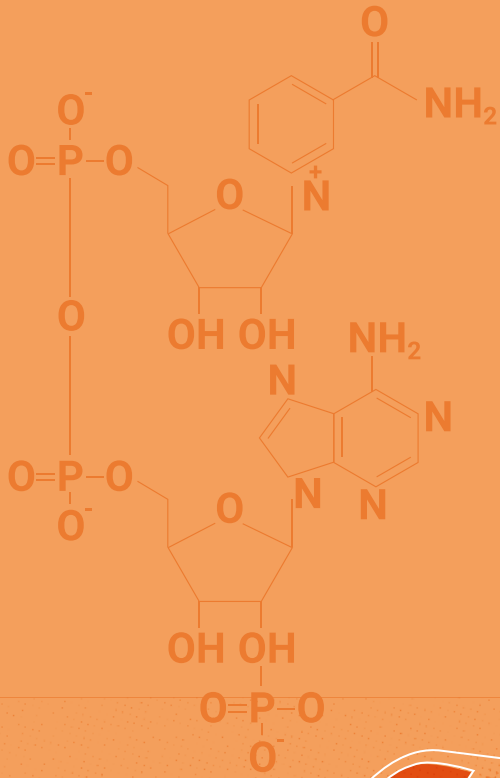
**D**ie Stoffwechselerkrankung Phenylketonurie erkennt der Arzt in der Regel in den ersten Lebenstagen eines Neugeborenen. Bereits seit den 1970er Jahren gibt es die Untersuchung auf die erbliche Erkrankung, die eines von 10.000 Kindern betrifft. Weil das Enzym Phenylalanin-Hydroxylase nicht oder nur eingeschränkt funktionsfähig ist, sammelt sich die Aminosäure Phenylalanin im Blut an und kann das im Wachstum befindliche Gehirn schädigen. Für den Alltag bedeutet die Erkrankung einen Verzicht auf die meisten natürlichen Lebensmittel. Stattdessen müssen die Betroffenen spezielle Eiweißersatz-Präparate zu sich nehmen, denn insbesondere die Aminosäure Tyrosin, die der Körper gesunder Menschen aus Phenylalanin herstellt, ist für uns lebenswichtig.

Für die Eltern erkrankter Kinder ist es wichtig, den Phenylalanin-Spiegel ihrer Kinder zu kennen. Nur dadurch können sie die Spielräume für ein normales Leben einschätzen. Hat das Kind auf dem Schulausflug etwa „gesundigt“? Morgens wurde in der Kita unerlaubt

ein Müsliriegel verspeist: Kann er Folgen haben? Wie groß muss die Einschränkung danach sein? Um den Blutwert zu erfahren, heißt es jedoch: ab zum Arzt zur Blutabnahme, dann zwei bis drei Tage auf das Ergebnis warten. Schulausflug und Müsliriegel sind bis dahin längst Geschichte.

## Blutwert zur Dosierung von Medikamenten

Für Erwachsene sind mittlerweile Medikamente zugelassen, die bei circa 30 Prozent der Patienten die Toleranz gegenüber Phenylalanin verbessern können. Auch hier ist der Laborwert ein wichtiges Werkzeug, um die richtige Dosierung einzustellen und die Wirksamkeit des Medikaments zu kontrollieren. Und für Schwangere, die an Phenylketonurie leiden, ist die strikte Meidung von Phenylalanin besonders wichtig, um das Ungeborene nicht zu gefährden.



NICOTINAMIDADENINDI  
NUKLEOTIDPHOSPHAT

Die Blutwerte patienten- und zeitnah überwachen zu können, würde für Patienten den Alltag und die Lebensqualität maßgeblich verbessern. Doch für ein solches Vorhaben müssen wir Forscher tief in die biochemische Trickkiste greifen: „Molekulares Engineering“ heißt die Technik, mit der wir eine solche Analyse in greifbare Nähe gerückt haben.

## Blutwerte aus dem Labor

Gegenwärtig werden Stoffwechselprodukte oder andere Biomarker in Blutproben meist durch herkömmliche Labormethoden nachgewiesen. Die meisten Versuche zur zeitnahen Diagnostik am Krankenbett oder der häuslichen Umgebung des Patienten zielen darauf ab, bestehende Analysetechnik zu verkleinern.

Unsere Methode hingegen geht einen grundsätzlich anderen Weg. Er beruht auf einem neuartigen molekularen Werkzeug, einem sogenannten semisynthetischen Biosensor. Dieser besteht aus einem Multifunktionsprotein und einem künstlichen Farbstoff, der an das Protein gekoppelt wird. Das Protein selbst besteht aus zwei Komponenten: einer Luciferase – einem Enzym, das blaues Licht ausstrahlt. Dieser Prozess ist beispielsweise für das Leuchten von Glühwürmchen verantwortlich. Die zweite Protein-Komponente ist ein Rezeptor für den Farbstoff. Der besondere Trick: Dieser Rezeptor kann den Farbstoff nur in Anwesenheit des Ko-Faktors Nikotinamidadeninukleotid (kurz: NADPH) binden. Bindet nun der Farbstoff an den Rezeptor und gelangt so in die Nähe der Luciferase, ändert sich die Farbe des von der Luciferase ausgestrahlten Lichtes von Blau zu Rot. Diese Farbänderung ist sogar mit dem bloßen Auge sichtbar.

Durch molekulares Engineering entsteht also ein leuchtender Biosensor, der seine Farbe in Anwesenheit des Kofaktors NADPH verändert. In einer Enzymreaktion wird dann für jedes Molekül Phenylalanin ein Molekül NADPH gebildet. Dadurch ist nun die NADPH-Konzentration an die Farbe des Biosensors an die Phenylalanin-Menge gekoppelt. Die Menge des entstehenden NADPH ist also direkt proportional zur Phenylalanin-Konzentration. Die Farbänderung von Blau nach Rot lässt sich mittels einer einfachen Kamera messen und aus diesem Wert die Phenylalanin-Konzentration berechnen.

Derselbe Biosensor kann aber auch für den Nachweis anderer Stoffwechselprodukte genutzt werden, indem man in einer spezifischen Enzymreaktion für jedes Molekül des Stoffwechselproduktes wiederum ein

Molekül NADPH bildet. So konnten wir bereits zeigen, dass unser Sensor im Labor neben Phenylalanin auch für die Bestimmung der Blutkonzentrationen von Glutamat und Glukose eingesetzt werden kann – und es sind noch eine Vielzahl anderer Anwendungen denkbar.

Wie sieht nun der Test für den Patienten aus? Zuerst wird mit einer einfachen Lanzette, wie Diabetiker sie vom Zuckertest kennen, ein kleiner Tropfen Blut gewonnen. Anschließend wird ein kleiner Teil dieser Probe mit Enzymen verdünnt, die das enthaltene Phenylalanin in die entsprechende Menge NADPH umsetzen. Die Probe wird dann auf einen Teststreifen mit dem getrockneten Biosensor aufgetragen. Der Biosensor beginnt Licht auszustrahlen, das von einer Digitalkamera oder einem Smartphone aufgezeichnet wird. Das Verhältnis von Blau zu Rot, also die Farbe des Lichts, spiegelt direkt die Phenylalanin-Konzentration wider. Das gesamte Verfahren dauert nur rund zehn Minuten und könnte mit einfachen Hilfsmitteln direkt beim Patienten vor Ort durchgeführt werden. Die Genauigkeit der Ergebnisse ist vergleichbar mit der Genauigkeit moderner Standardmethoden in klinischen Laboren.

## Erfolgreiche Tests an Patienten

Unsere neue Analyseverfahren wurde bereits in Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern der Universitätskliniken Heidelberg und Lausanne an Patienten erfolgreich getestet. Diese ersten vielversprechenden Resultate sollen gegenwärtig in weiterführenden Studien in Heidelberg bestätigt werden. Die schnelle und einfache Handhabung sowie die Genauigkeit des Verfahrens prädestiniert es für zukünftige Anwendungen in der Diagnostik am Krankenbett oder zuhause. Selbstverständlich muss es hierfür weiter vereinfacht, automatisiert und getestet werden.

Die Aussicht, betroffenen Patienten ein neuartiges Hilfsmittel für ein selbstbestimmteres Leben zur Verfügung zu stellen, ist für uns eine besondere Motivation, diese Herausforderungen zu meistern. Aus wissenschaftlichen Gesichtspunkten ist unsere Arbeit zudem ein Beispiel dafür, wie die Synergie zwischen synthetischer Chemie und Protein-Engineering genutzt werden kann, um semisynthetische Biomoleküle mit völlig neuartigen Eigenschaften zu erzeugen. ◦