

2. BIOSENSOR SYMPOSIUM

TÜBINGEN 2001

<http://barolo.ipc.uni-tuebingen.de/biosensor2001>

Der Weg vom Heterogenen Immunoassay zum Immunosensor:

Prinzipien und Applikationen im Bereich der Klinischen Chemie

Dr. Peter B. Lupp

Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München.

Tel. 089-4140-4751 od. -4065

Email: kaiser@klinchem.med.tu-muenchen.de

Tutorial

Immunosensoren sind ligandenaffinitäts-messende Sensoren, bei denen immunochemische Reaktionen über eine Transducerschaltung aufgezeichnet werden. Das fundamentale Merkmal aller Immunosensoren ist hierbei die Spezifität von Antikörpern zu geeigneten Analyten unter Ausbildung eines stabilen Immunkomplexes. Dies ist auch die Basis der Immunoassay-Methodologie. Im Vergleich beider Methoden ermöglicht die Transducer-Technologie eine markierungsfreie Detektion und zugleich eine Quantifizierung des gebildeten Immunkomplexes.

In den letzten Jahren wurden Immunoassays auch verstärkt zur Spurenanalyse von toxischen Substanzen in der pharmazeutischen und der Nahrungsmittelindustrie sowie in der Umweltanalytik eingesetzt. Entsprechende Messungen können hierbei jedoch nur diskontinuierlich erfolgen. Um eine kontinuierliche Analytik zu ermöglichen, erscheint der Einsatz von Immunosensoren besonders vielversprechend. Auch im Bereich der klinischen Diagnostik gibt es viele Anwendungsgebiete, für die ein kontinuierliches „*Monitoring*“ von verschiedenen Analyten von großem Nutzen wäre. Deshalb sollten gerade Labormediziner die Vorteile des Einsatzes von Immunosensoren in der klinische Diagnostik und Laboratoriumsmedizin bedenken.

Dieser Vortrag wendet sich somit vor allem an Klinische Chemiker, Biochemiker, Physiker und Ingenieure mit Schwerpunkt Immunoassayentwicklung und Biosensortechnologie. Ziel des Vortrags ist es, die Entwicklungen in den Bereichen Immunoassay und Immunosensoren zusammenfassend darzulegen und auf das enorme Potential, wie auch auf das konkurrenzstarke Umfeld der Immunosensortechnologie in der klinischen Diagnostik hinzuweisen.

Entwicklung von Immunoassay- und Immunosensor-Techniken

Während sich elektrochemische Biosensorsysteme zur Messung von niedermolekularen Stoffwechselsubstraten bereits in größerer Zahl als sogenannte „*Point-of-Care-Testing*“-Systeme im

klinischen Labor etabliert haben, wurden Immunosensoren, zumindest theoretisch, ebenfalls als wichtige Weiterentwicklung auf dem Gebiet der Immunoassay-Technologie angesehen. Obwohl viele wissenschaftliche Artikel auf diesem Gebiet veröffentlicht wurden, sind nur wenige klinisch und kommerziell erfolgreiche Applikationen der Immunosensortechnik bekannt. Die Gründe hierfür liegen in immer noch nicht vollständig geklärten Fragestellungen in verschiedenen Bereichen, wie der Immobilisation, der Orientierung und der spezifischen Eigenschaften der Antikörper bzw. antikörpervergleichen Komponenten auf der jeweiligen Transduceroberfläche. Bis zum heutigen Tag ist immer noch offen, welche klinisch-chemischen Applikationen in Form eines Immunosensors im Routinebetrieb von medizinischen Labors Anwendung finden könnten (beispielsweise Stoffwechselmetabolite, Hormone, Zytokine, Medikamente etc.). Die vorhandene Lücke zwischen den hohen Erwartungen der Entwickler und Anwender in Bezug auf Realisierbarkeit kann nur geschlossen werden, wenn ein gemeinsamer Konsens im Bereich der klinischen Anwendbarkeit dieser neuen Technik gefunden wird. Entwickler von Immunosensoren müssen zudem die speziellen Wünsche und Anforderungen der Laboratoriumsmediziner für diese neue analytische Technik berücksichtigen.

Einsatz dieser Technologien in der klinischen Diagnostik

An ein neues Analysengerät werden spezifische Anforderungen gestellt. Es muß eine einfache und unter verschiedenen Bedingungen stabile Analysen ermöglichen. Dies bedeutet in der Praxis, daß die Messungen mit hoher Präzision und Richtigkeit verlaufen müssen. Zudem sollte es sich bei einem potentiellen Analysengerät um ein vollautomatisierbares Instrument handeln, das in der Lage sein muß, die gewünschten Messungen sehr rasch, d.h. mit Bearbeitungszeiten unter einer Stunde, durchzuführen. Ferner ist für eine gezielte und einfache Durchführung einer gewünschten Bestimmungsmethode wichtig, daß eine Probenauf- bzw. Vorbereitung entfällt und die gewünschten Messungen sowohl aus Serum, Plasma, Urin als auch aus Liquor direkt durchführbar sind. Als weiterer entscheidender Punkt bleibt zu beachten, daß für alle bestimmbar Analyten bzw. Parameter weltweit folgende Kriterien gelten: hohe analytische Sensitivität, optimale analytische Spezifität, eine hohe Genauigkeit unter Langzeitkalibration und eine nur geringe Variation der erhaltenen Meßwerte bei Chargenwechseln von Standardparametern. Ferner ist zu berücksichtigen, daß nicht spezifische Interferenzen speziell bei der Verwendung von Arzneimitteln sowie bei Messungen mit normalen und pathologischen Proben verhindert werden müßten.

Eine Einführung bzw. sogar ein möglicher Ersatz von Immunoassaymethoden durch Immunosensoren im klinischen Labor hängt von der Überlegenheit dieser Technik und der Verfügbarkeit der neuen Methodik für ein „on-line-Monitoring“ ab. Wünschenswert sind portable, einfach zu handhabende Geräte und/oder auch in Patienten direkt implantierbaren Sensoren, die entsprechende Informationen rasch und präzise liefern und zudem mit weiteren analytischen Geräten kombinierbar sind.

Perspektiven

Die Einführung von Immunosensoren, gerade im weitgefächerten und gut etablierten klinisch-diagnostischen Bereich erscheint sehr vielversprechend. Es bleibt allerdings anzumerken, daß dieser Marktbereich von konkurrenzstarken biotechnologischen Firmen dominiert wird. Gerade der klinisch-

diagnostische Bereich orientiert sich an streng definierten medizinischen Laborstandards und Richtlinien, die umfassend und länderübergreifend weltweit vorgegeben sind. Diese Umstände haben bis heute dazu geführt, daß für eine praktische Anwendung von Immunosensoren im klinischen Bereich noch keine erfolgreich kommerzielle Basis und Strategie realisiert werden konnte.

Es zeichnet sich ab, daß alternative analytbindende Komponenten für Immunosensor-Applikationen in Immuno-sensor-Systemen gewählt werden müssen. Anstelle von Antikörpern wird es unter Umständen in Zukunft möglich sein, Aptamere, Anticaline oder „molecular imprinting“ Polymer-Sorbentien einzusetzen. Entwickler potentieller Immunosensorgeräte ist anzuraten, sich schon im Vorfeld an den speziellen Anforderungen im Bereich der Klinischen Chemie zu orientieren. Wie schon 1995 von P. Connolly hervorgehoben, gibt es verschiedene kritische Aspekte, wie Kosten pro Test, bestimmte regulatorische Anforderungen, Qualitätskontrolle und bestimmte Testparameter, die in Betracht gezogen werden müssen, um entsprechende Immunosensor-Projekte zu validieren. Unser kurzer Überblick über diagnostische genutzte Technologien auch im Hinblick auf ökonomischer Gesichtspunkte, die in Klinischen Labors bedacht werden müssen, sind auch für nicht-Insider als Orientierung empfehlenswert.

Literatur

- [1] Aizawa M. Immunosensors for clinical analysis. Adv Clin Chem. 1994;31:247-75.
- [2] Hock B. Antibodies for immunosensors. A review. Anal Chim Acta. 1997;347: 177-86.
- [3] Morgan CL, Newman DJ, Price CP. Immunosensors: technology and opportunities in laboratory medicine. Clin Chem. 1996 Feb;42(2):193-209.
- [4] Pearson JE, Gill A, Vadgama P. Analytical aspects of biosensors. Ann Clin Biochem 2000; 37: 119-145.
- [5] Price CP. Progress in immunoassay technology. Clin Chem Lab Med 1998;36:341-7.
- [6] Connolly P: Clinical diagnostics opportunities for biosensors and bioelectronics. Biosens Bioelectron 1995;10:1-6

Titel der Präsentation

Dr. Hans Mustermann

Institut für Chemie, Musterstr. 9, D-9999 Musterstadt

Tel. 07071-000000

irgendjemand@irgendwo.de www.irgendwo.de

Registriernummer der Online-Anmeldung: XXX

Vortrag

Ab hier kommt Ihr 2-seitiger Abstract für die Posterpräsentation oder für Ihren Vortrag. Der Einsendeschluß für die Abstracts ist der 15.Januar 2001.

Literatur

- [1] Niemeyer, C. and Blohm, D. (1999) *Angew. Chem.*, **111**, 19.
- [2] Graber, J. H., O'Donnel, M. J., Smith, C. L. and Cantor, C. R. (1998) *Curr. Opin. Biotechnol.*, **9**

- [a] <http://www.barolo.ipc.uni-tuebingen.de>
- [b] <http://barolo.ipc.uni-tuebingen.de>