

Proteinanalytik

Alarmsignale aus dem Blut

Protein Analysis

Alarm Signals from the Blood

Dr. Friedrich Lottspeich



Dr. Friedrich Lottspeich

lottspei@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/lottspeich

Ob Raupe oder Schmetterling – für den Genetiker sieht alles gleich aus. Schließlich handelt es sich um ein und dasselbe Tier mit gleichbleibender genetischer Ausstattung. Ähnliches gilt für die Zellen eines Menschen. Dennoch können sie als Stammzelle über enormes Entwicklungspotenzial verfügen, als Herz- oder Hautzelle spezifische Funktionen erfüllen – oder aber als Krebszelle eine lebensbedrohliche Erkrankung auslösen. Entscheidend ist, welche Gene aktiv sind und welche Proteine als Folge davon zu einem bestimmten Zeitpunkt produziert werden. Diesem sogenannten Proteom ist Friedrich Lottspeich mit seiner Forschungsgruppe „Proteinanalytik“ auf der Spur.

Der Chemiker will in erster Linie passende Werkzeuge liefern, um das enorm komplexe Proteommuster von Blutplasma zu analysieren. Mit Hilfe eines Verfahrens aus Lottspeichs Labor, dem „Isotope Coded Protein Label“ (ICPL), lassen sich Tausende von Proteinen analysieren und so unter anderem Proteinmuster in gesunden und kranken Zellen vergleichen. Damit könnte das Proteom Hinweise auf Krankheiten liefern, bevor diese äußere Symptome hervorrufen. Diesen Ansatz untersucht Lottspeich derzeit in einer Kooperation mit dem Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes.

Caterpillar or butterfly – for the geneticist everything looks exactly the same. In the end it is one and the same animal with the same genetic composition. The same is true for the cells of a human being. Nevertheless, as stem cells they have enormous developmental potential, fulfilling specific functions as heart or skin cells – or as cancer cells triggering a life-threatening disease. The crucial questions are which genes are active and which proteins as a consequence will be produced at a definite point in time. This proteome or set of expressed proteins at a given time under defined conditions is the topic Friedrich Lottspeich is investigating together with his research group “Protein Analysis.”

First and foremost, the chemist wants to find suitable tools to analyze the enormously complex proteome pattern of blood plasma. Using a procedure developed in his laboratory, the “Isotope Coded Protein Label” (ICPL), thousands of proteins can be analyzed, and protein patterns in healthy and sick cells can be compared. The proteome may thus be able to provide clues about diseases before external symptoms appear. Lottspeich is currently investigating this approach in cooperation with the blood donation service of the Bavarian Red Cross.

Teil einer Free Flow Elektrophoreseapparatur: Ein Proteingemisch wird dabei in 96 verschiedene Fraktionen aufgetrennt und über separate Kapillaren in einen Auffangbehälter getropft.

Part of a free flow electrophoresis apparatus: A protein sample is separated by free flow electrophoresis in 96 different fractions. Every drop contains another protein fraction.





Trennung von Proteingemischen durch Elektrophorese: Die Proteine wandern unter dem Einfluss eines elektrischen Feldes durch ein Gel und werden abhängig von ihrer Ladung und Größe aufgetrennt. Als Ergebnis erhält man eine Reihe von „Banden“, wobei jede Bande eine bestimmte Fraktion der Probe enthält.

Electrophoresis is used to separate proteins: The molecules are pulled through a gel by an electric field and separated according to their size and charge. The result is a series of “bands”, with each band containing a certain fraction of the sample.

Die Idee hinter dem Projekt: Eine Erkrankung wie Dickdarmkrebs sollte von Beginn an Spuren im Proteom des Blutplasmas hinterlassen. Und zwar in Form sogenannter Biomarker: Dies sind Moleküle, die mit dem Tumorleiden in Zusammenhang stehen. Die Proteome einzelner Personen unterscheiden sich aber so stark voneinander, dass die wenigen mit der Krankheit assoziierten Veränderungen kaum in der Vielzahl der normal vorhandenen Unterschiede zu finden sind. Im Gegensatz dazu ändert sich das Proteom eines einzigen Menschen auch über längere Zeiträume meist nur wenig. Die Analyse eines individuellen Proteoms zu verschiedenen Zeitpunkten sollte krankhafte Veränderungen daher leichter erkennen lassen.

In einem ersten Schritt filterten die Forscher aus Hunderttausenden von Blutspendern diejenigen heraus, die an Dickdarmkrebs erkrankt sind. Nachdem diese Patienten der aufwändigen Analyse ihrer Blutproben – die zum Teil vor Jahren und damit vor der Krebsdiagnose gespendet wurden – zugestimmt hatten, begannen die Untersuchungen: Dabei wird zunächst die große Masse der charakteristischen Plasmaproteine entfernt. Die verbleibenden Moleküle können dann identifiziert und dank ICPL analysiert werden. Sollte dieses Projekt aussagekräftige Biomarker zutage fördern, könnten diese in Zukunft für die Früherkennung von Dickdarmkrebs eingesetzt werden.

The idea behind the project: Right from the very beginning diseases like colon cancer are supposed to leave traces in the form of biomarkers in the proteome of the blood plasma. These biomarkers are molecules that are associated with the tumor disease. However, the proteomes of individuals differ so much from each other that the few changes associated with the disease can hardly be traced in the multitude of differences that are normally present. By contrast the proteome of an individual person changes only a little bit over longer periods of time. The analysis of an individual proteome at different points in time shall therefore enable pathological changes to be identified more easily.

In a first step, from hundreds of thousands of blood donors the researchers filtered out the blood donors with colon cancer. After these patients had consented to detailed analysis of their blood samples – which in part were donated years ago and thus prior to the diagnosis of cancer – the investigations began: First the great mass of characteristic plasma proteins was removed. The remaining molecules could thus be identified and could be analyzed using ICPL. If this project should unearth diagnostically conclusive biomarkers, these could be used in the future for the early diagnosis of colon cancer.

Dr. Friedrich Lottspeich

1978 PhD, University of Vienna, Austria
 1977 – 1984 Research at the MPI of Biochemistry
 1984 – 1989 Head of the group “Microsequencing” at the LMU Munich
 1990 Habilitation in Experimental Medicine, LMU Munich
 1990 Habilitation in Biochemistry, University of Innsbruck, Austria
 Since 1990 Independent Group Leader at the MPI of Biochemistry, Martinsried, Germany

Friedrich Lottspeich has been awarded the E.K. Frey and Egon Werle Prize (1985), the Max Bergmann Medal (2000) and the Fritz Pregl Medal (2009), amongst others, for his research.

Selected Publications

Brunner A., Keidel E., Dosch D., Kellermann J., Lottspeich F., (2010). “ICPLQuant – a software for non-isobaric isotopic labeling proteomics.” *Proteomics* 10, 315-323.
 Lichtenfels, R., Dressler, S. P., Zobawa, M., Recktenwald, C. V., Ackermann, A., Atkins, D., Kersten, M., Hesse, A., Puttkammer, M., Lottspeich, F., and Seliger, B., (2009). “Systematic comparative protein expression profiling of clear cell renal cell carcinoma: A pilot study based on the separation of tissue specimen by two-dimensional electrophoresis.” *Mol. Cell Proteomics*, Sept, Manuscript M900168-MCP200.
 Seliger, B., Dressler, S. P., Wang, E., Kellner, R., Recktenwald, C. V., Lottspeich, F., Marincola, F. M., Baumgartner, M., Atkins, D., and Lichtenfels, R., (2009). “Combined analysis of transcriptome and proteome data as a tool for the identification of candidate biomarkers in renal cell carcinoma.” *Proteomics* 9, 1567-1581.