

# 3. HUPO-Weltkongreß

von Dr. Christian Kleinhammer, Deutsche Gesellschaft für Proteomforschung

**Peking** – Die altehrwürdige Kaiserstadt Peking war vom 25. bis 27. Oktober 2004 Schauplatz des 3. HUPO-Weltkongresses mit fast 1.500 internationalen Proteomforschern. Davor bildete ein Workshop der sechs HUPO-Initiativen mit Zwischenergebnissen und Planungen für die nächste Arbeitsperiode den Auftakt (Ergebnisse: [www.hupo.org](http://www.hupo.org), vgl. S. 50).

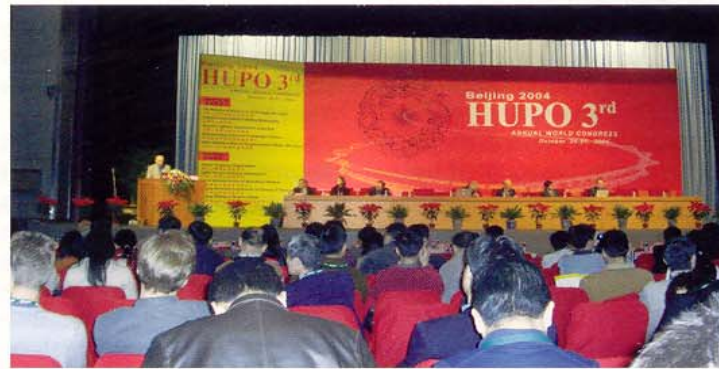
## Human Antibody Initiative

Stellvertretend werden Ergebnisse des HUPO-Workshops zur Human Antibody-Initiative (Koordinator: Mathias Uhlen, Königliches Institut für Technologie, Stockholm) vorgestellt. Zu den eigenständigen Modulen zählen die Antikörperinitiative der Deutschen Gesellschaft für Proteomforschung (EPI, Marius Ueffing), die schwedische Humanproteom-Ressource mit Schwerpunkt auf polyklonalen Antikörpern gegen immundominante Epitope von Proteinen (Mathias Uhlen) und ein Ansatz zur Gewinnung polyklonaler IgY-Antikörper aus Hühnereiern (Wei Wei, Geneway/USA).

Ziel ist es, mit Hilfe der Module eine allgemein zugängliche Antikörperressource gegen Proteine im Proteom-Maßstab bereitzustellen, eine öffentliche antikörperbasierte Proteomdatenbank für verschiedene Gewebe aufzubauen (Proteinatlas) und Proteomanalysen durch Antikörperfangtechniken (Capture Proteomics) auszubauen, etwa für die Isolierung von Netzwerkproteinen. In der Proteomanalyse werden Antikörperbibliotheken hauptsächlich als Sonden für das Proteinexpressions-Profil, als Einsatzstoffe für eine große Anzahl unterschiedlicher Assay-Plattformen und für Immunpräzipitationen zur Anreicherung einzelner Proteine für weitere Untersuchungen benötigt, etwa für die Massenspektrometrie.

Für die Human Antibody-Initiative setzte Uhlen zwei strategische Ziele: Das Vorliegen mindestens eines validierten Antikörpers – monoklonal oder polyklonal, aber monospezifisch – gegen 80% der Proteine des Hu-

manproteoms in fünf Jahren sowie die Verfügbarkeit von mindestens zwei validierten Antikörpern gegen jedes humane Protein in zehn Jahren. Der Umfang der AK-Ressource orientiert sich dabei an den nach neuesten Schätzungen 22.000 nicht redundanten Proteinen des Humanproteoms. Die HUPO will die Partner durch die



Ausarbeitung von Standards und Empfehlungen, insbesondere zur Qualitätssicherung und Validierung unterstützen. Im Anschluß sollen in einer Datenbank, die auf einer HUPO-Webseite eingerichtet wird, Humangene mit den verfügbar werdenden validierten Antikörpern gegen die entsprechenden Proteine korreliert werden.

## Kongreß-Highlights

Welche präanalytischen Faktoren das Ergebnis einer Plasma-Proteomanalyse beeinflussen können, ermittelten 30 Arbeitsgruppen im Human Plasma Proteome Project (HPPP) bei der Analyse einer Plasmaprobe der HUPO. Als Fazit sollten alle Variablen wie Materialauswahl, Lagerungsbedingungen, Auswahl und Zusatz von Proteaseinhibitoren und im Fall Plasma die Blutbehandlungsprozeduren genau kontrolliert und protokolliert werden.

In der Proteinbiochip-Sitzung mit dem Schwerpunkt Antikörper-Arrays beleuchtete Dolores Cahill (Center for Human Proteomics/Irland) wichtige Parameter für eine Antikörperchip-Entwicklung. Mit dem heutigen Stand der Technik lassen sich Variationskoeffizienten von 30 bis 40% erreichen.

Zu beachten sei, daß monoklonale Antikörper häufig mehrere Proteine binden können, da sie Epitop-nicht aber Protein-spezifisch sind. Thomas Joos (NMI Reutlingen) wies auf die hohe Nachweisempfindlichkeit der Zeptosens-Technologie hin, bei der bereits 3.000 Moleküle ein reproduzierbar detektierbares Signal liefern.

Steffen Nock (Quality Proteomics/USA) demonstrierte, daß bei Proteinchips Fab-Fragmente, die an einer festen Phase fixiert sind, eine bessere Nachweisempfindlichkeit ermöglichen als die gleichen Antikörper in zufälliger Anordnung oder als intaktes Gesamt-Ig-Molekül. Bei Proteomanalysen bietet die Fouriertransformation-Cyclotronresonanz-Massenspektrometrie (FTICR-MS) deutliche Verbesserungen bei der Empfindlichkeit und der Auflösung, erklärte Michael Przybylski (Universität Konstanz).

Nach einer 10jährigen Entwicklungszeit ist es der Gruppe von Guoliang Yu (Epitomics Inc./USA) gelungen, monoklonale Kaninchenantikörper zu entwickeln, die Anfang 2005 verfügbar sein sollen. Die Antikörper, die bereits für 500 Proteinantigene vorliegen, sollen in der Immunhistochemie leistungsfähiger als monoklonale Mausantikörper sein, mit Parafingewebeschnitten reagieren und von sehr hoher Affinität (bis  $10^{-11}$ ) sein.

## Applikationen

Während in den vergangenen 30 Jahren bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie Schlaganfällen große therapeu-

tische Fortschritte erzielt wurden, ist die Todesrate bei Krebserkrankungen kaum gesunken. Den wichtigsten Ansatz sieht Lee Hartwell (Fred Hutchinson Cancer Research Center/USA) in der Krebsfrüherkennung, die eine hohe Heilungsrate ermöglicht. Durch Kombination mehrerer Biomarker zu Proteinsignaturen wurde die Treffsicherheit bei der Krebsfrüherkennung deutlich erhöht. Andere Untersuchungen belegen, daß die Klassifizierung eines frühen Pankreaskarzinoms zu 92% richtig erfolgte, wenn alle verfügbaren Marker herangezogen wurden. Bei alleiniger Analyse des CA19-Antigens sank die Rate dagegen auf 77%.

Hartwell skizzierte als Vision eine parallele Multiplex-Diagnostik mit etwa 100 Biomarkern, um die zehn häufigsten Tumorarten früh genug für eine Heilung zu erkennen. Auch Leroy Hood (Institute for Systems Biology/USA) sprach sich für eine miniaturisierte Multiparameteranalyse mit Hilfe von Proteinmarkern aus. Für eine solche verbesserte Diagnostik spezifischer „Fingerabdrücke von Krankheiten“ im Blut könnte ein „Nanolab“ einzelne Moleküle in einzelnen Zellen nachweisen.

Hanno Langen (E. Hoffmann-La Roche, Basel) bezifferte die Anzahl der humanen Proteine, die der Proteomanalyse zu einem bestimmten Zeitpunkt zugänglich sind, mit 4.000 bis 5.000. Davon sei in einem Projekt das Verfolgen von etwa 1.500 bis 2.000 Proteinen sinnvoll (üblicherweise wirken vier bis 20 Proteine in einem Stoffwechselweg zusammen). Langen beschrieb den erfolgreichen Einsatz einer krankheitsorientierten Proteomanalyse am Beispiel des Funktionsverlusts von  $\beta$ -Zellen bei der Diabetesentstehung. Wie vermutet, zeigten sich Auswirkungen auf der Ebene von Glucose-Sensorproteinen. Analoge Studien zur Identifikation von Brustkrebsbiomarkern führten zur Entdeckung von 10 Kandidatenproteinen. Langen bestätigte den Trend zur Multiplexdiagnostik durch die Kombination mehrerer Marker und die Steigerung der Sensitivität sowie Spezifität diagnostischer Verfahren mit Hilfe von Arrays.

Auf der festlichen Abschlusssitzung, bei der mehrere Preise verliehen wurden, warb Prof. Dr. Angelika Görg (Technische Universität München) für den 4. HUPO-Weltkongreß. Dieser wird vom 28. August bis 1. September 2005 in München seine Tore öffnen.