

28.10.11

TLB-Visionäre auf US Special Leica Scientific Forum

Die Plattform für das Jubiläum der beiden renommierten Forscher bietet das **Leica-Wissenschaftsforum**, das in Los Angeles, San Diego und San Francisco vom 1. November bis 3. November 2011 stattfindet. Die Technologie-Lizenz-Büro GmbH in Karlsruhe betreut die schutzrechtliche Absicherung der Erfindungen von Christoph Cremer seit 1992 und von Thomas Cremer seit 1993, in denen die Disziplinen Physik, Molekularbiologie und Medizin zusammenfließen. Beide sind inzwischen weltweit anerkannte Professoren an deutschen Exzellenzuniversitäten. Die beiden Brüder Christoph und Thomas Cremer setzten noch als Studenten ihren ersten Meilenstein in der Super Resolution Mikroskopie und der Analyse der Chromosomenterritorien.

1969 entwarfen der Physikstudent Christoph und der Medizinstudent Thomas Cremer gemeinsam den Konstruktionsplan zu einer Laser-UV-Mikrobestrahlungsapparatur für Anwendungen in der Zellbiologie. Sie vermuteten, dass die Chromatinanordnung im Zellkern nicht zufällig ist und wollten sie mit ihrem neuen Gerät analysieren. Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft DFG konnten sie diese Apparatur in den frühen 1970iger Jahren realisieren und damit die von Carl Rabl (1885) und Theodor Boveri (1909) vermutete Existenz von Chromosomenterritorien nachweisen.

1970 folgte der nächste Geniestreich der beiden Studenten, als sie ihre Gedanken zur Überwindung der 1873 von Ernst Abbe beschriebenen Grenze des Auflösungsvermögens herkömmlicher Lichtmikroskope niederschrieben. Mittels holographischer Fokussierung von Laserlicht unter Verwendung des gesamten Raumwinkels (4π -Geometrie) sollte es möglich sein, Laserlicht in einen Fokus zu bündeln, dessen räumliche Ausdehnung wesentlich kleiner ist als es bei der Fokussierung von Licht mit einem konventionellen mikroskopischen Objektiv erreichbar ist.

Als die Cremer-Brüder ihr Manuskript mit diesen Gedanken 1971 einem renommierten Physikprofessor vorlegten, stießen sie auf große Skepsis. Dennoch ließen sie sich nicht entmutigen und meldeten ihre Erfindung am 5. April 1971 unter dem Titel „Verfahren zur Darstellung bzw. Modifikation von Objekt-Details, deren Abmessungen außerhalb der sichtbaren Wellenlängen liegen“ beim Deutschen Patentamt an. **DE-Patentanmeldung**

Im Hinblick auf die bereits 1971 vorgeschlagenen Anwendungen und den inzwischen erreichten Stand der Technik erscheint es auch heute noch interessant, das Konzept einer holographischen Fokussierung weiter zu verfolgen (Rouquette J, Cremer C, Cremer T, Fakan S (2010) Functional nuclear architecture studied by microscopy: Present and future. Int. Rev. Cel. Mol. Bio. 282: 1-156).

Eine erste Publikation des Konzepts einer dreidimensionalen, supraauflösenden Fluoreszenzmikroskopie in einer wissenschaftlichen Zeitschrift erfolgte 1978 in Microscopica Acta (81, 31-44) unter dem Titel Considerations on a laser-scanning-microscope with high resolution and depth of field. In dieser

Pressekontakt

Annette Siller, M.A.

Technologie-Lizenz-Büro (TLB)

Ettlinger Straße 25

76137 Karlsruhe | Germany

Telefon +49 721-79004-0

asilier@tlb.de | www.tlb.de



Zwei geniale Brüder: Prof. Dr. med. Thomas Cremer und Prof. Dr. Christoph Cremer

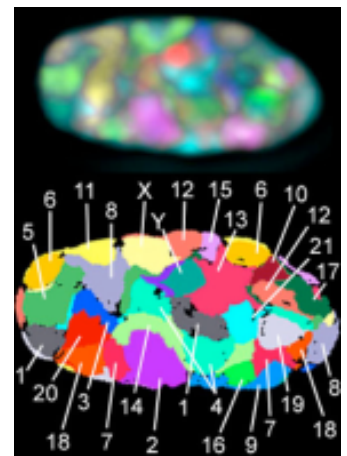


Figure 1: Oben: Zellkern eines menschlichen Fibroblasten, in dem alle 24 verschiedenen Chromosomen (1 - 22, X und Y) per Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) mit einer unterschiedlichen Kombination von insgesamt 7 Fluorochromen angefärbt wurden. Gezeigt ist eine mittlere Ebene in einem deconvolvierten Bildstapel, der mit Weitfeld-Mikroskopie aufgenommen wurde. Unten: Falschfarben-Darstellung aller Chromosomenterritorien, die in dieser Fokusebene sichtbar sind, nach Computer-Klassifikation (Quelle s. Text unten)

Publikation beschrieben die Cremer-Brüder auch den ersten Konstruktionsplan zum Bau eines Laser Scanning Fluoreszenz Mikroskops. Das darauf basierende Konfokale Laser Scanning-Mikroskop ist heutzutage in jedem biomedizinischen Labor zu finden.

Genauso wie es den Cremer-Brüdern gelang, das 100 Jahre gültige Abbe'sche Gesetz zur Auflösungsbegrenzung in der Lichtmikroskopie durch einen genialen Kniff zu umgehen, konnten sie eine nahezu 90 Jahre alte Hypothese zur Zellkernarchitektur beweisen. Die Existenz von Chromosomenterritorien spielt in der aktuellen Erforschung der Regulation der Gene eine wichtige Rolle.

Im Lauf von vier Jahrzehnten haben sich Thomas und Christoph Cremer ideal ergänzt und gemeinsam wesentliche Beiträge zur funktionellen Zellkernarchitektur und der Fluoreszenzmikroskopie geleistet. Im Mittelpunkt von Christoph Cremers Forschung stehen physikalische Verfahren, insbesondere der Lokalisationsmikroskopie/Super Resolution Mikroskopie. Thomas Cremer legt den Schwerpunkt auf Verfahren zur vielfarbigen Visualisierung und dreidimensionalen Analyse der Anordnung von Chromosomenterritorien, Genen und weiteren Zellkernstrukturen in fixierten und neuerdings auch in lebenden Zellen.

Die einzigartige Kombination der Kompetenzen der visionären Cremer-Brüder eröffnet grundlegende, neue Möglichkeiten zur experimentellen Erforschung der funktionellen Zellkernarchitektur und zum Test von Modellen: CT-IC Modells der funktionellen Zellkernarchitektur (**Chromosome Territory** – Interchromatin Compartment).

Die neuesten Erkenntnisse der gemeinsamen Forschungsarbeiten beider Labors stellten die Brüder auf dem 75. Cold Spring Harbor Symposium für Quantitative Biologie vor, das 2010 zum Thema Nuclear Organization and Function stattfand (Markaki et al., Functional nuclear organization of transcription and DNA replication: a topographical marriage between chromatin domains and the interchromatin compartment. Cold Spring Harb Sym Quant. Biol., Nuclear Organization and Function 75: 475-492).

Auf dem Leica-Forum berichten die Brüder über ihre bahnbrechenden Erfindungen der vergangenen vier Jahrzehnte.

Christoph Cremer ist Professor und Ordinarius für angewandte Optik & Informationsverarbeitung am Kirchhoff Institut für Physik, sowie am Institut für Pharmazie & Molekulare Biotechnologie (IPMB), ebenfalls an der Universität Heidelberg und Gruppenleiter am Institut für Molekulare Biologie gGmbH (IMB) in Mainz, sowie wissenschaftliches Mitglied am US-Amerikanischen Jackson Laboratory.

Auf dem Leica-Forum spricht über: "From Laser-UV-Microbeam Irradiation to Super-Resolution Fluorescence Microscopy". **Abstract**

Thomas Cremer ist Professor und Ordinarius für Anthropologie und Humangenetik am LMU Biozentrum in Martinsried. Sein Vortrag im Rahmen des Leica-Forums handelt von: "From Experimental Proof of Chromosome

Territories to the Chromosome Territory – Interchromatin Compartment (CT-IC) Model". **Abstract**

Eine Bibliographie an ausgewählten Publikationen von Christoph und Thomas Cremer ist **hier** zusammengestellt. Die neueste Publikation von Christoph Cremer erschien auf dem Titelblatt in der September-Ausgabe 2011 von Biotechnology Journal unter dem Titel „Superresolution imaging of biological nanostructures by spectral precision distance microscopy“ (Volume 6, Issue 9, Pages 1029–1163, A1–A8).

Zu Figure 1: Quelle: Bolzer et al., (2005) Three-Dimensional Maps of All Chromosomes in Human Male Fibroblast Nuclei and Prometaphase Rosettes. PLoS Biol 3(5): e157 DOI: 10.1371/journal.pbio.0030157, part of Figure 1
Andreas Bolzer, Gregor Kreth, Irina Solovei, Daniela Koehler, Kaan Saracoglu, Christine Fauth, Stefan Müller, Roland Eils, Christoph Cremer, Michael R. Speicher, Thomas Cremer