

LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin- und Biowissenschaften 4/2019

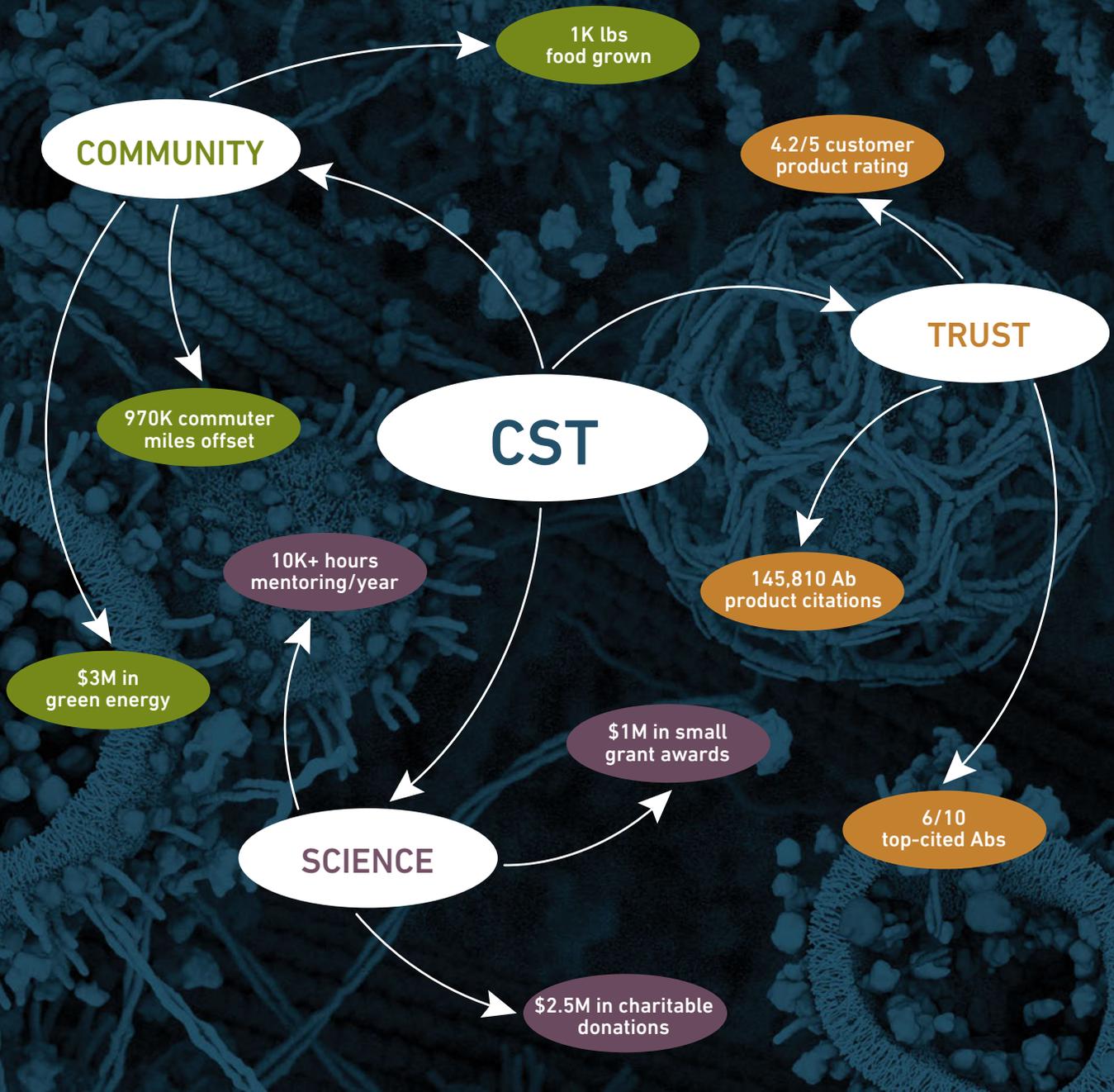
Special
Antikörper

Nix ist fix

AGO-PROTEINE
Mögliche
CRISPR-Konkurrenten

LANGE ÜBERSEHEN
Blutgefäße im
Knochen

GERANGEL
Welcher Autor
darf aufs Paper?



Discovering Pathways Together for 20 Years

Over the last 20 years, our mission at Cell Signaling Technology has been to support the local Community, make a positive impact in biological Science, and provide products that ensure complete Trust in the results. You haven't just been along for the ride. You've helped us define what we stand for and live it every day. You've inspired us to think bigger and tackle greater challenges. Thank you for standing with us.

For the next 20, we'll keep delivering the most Consistent, Sensitive, and Trustworthy antibodies possible because we believe every antibody should create a pathway to success.

cst-science.com/20





In der Redaktion...

... herrscht nicht immer Friede, Freude, Eierkuchen. Manchmal – zum Glück nicht allzu oft – trübt miese Stimmung den blauen Himmel über dem Redaktionsdach.

Praktikant P. kommt aus dem Büro des Chefredakteurs. Hat er die Tür jetzt wirklich zugeknallt? Oder ist sie ihm nur ein wenig aus der Hand gerutscht? Seine Mimik signalisiert: „Quatsch mich nicht an!“ Bleichen Gesichts verschwindet er in sein Kabuff. Besorgte Blicke wandern hin und her. „Was hat er denn?“ Achselzucken.

Später kommt der Grund für den Verdross heraus: Der Chefredakteur hat seinen Artikel redigiert, und es ist nicht viel übrig geblieben von seinem ursprünglichen Text. Dabei steckte so viel Herzblut darin. Herzblut, kristallisiert in dem einen oder anderen Bonmot, in ausgefuchsten Formulierungen, tollen Metaphern – und ab und an sogar eine Alliteration. Und dann war da noch dieser Hauch von Ironie. Alles gekürzt und gestrichen. Ein Jammer!

„Warst du nicht ein bisschen hart mit ihm?“ – „Nein, da muss er durch. Da müssen alle durch.“

„Kill your babies“, sagt der Journalist – und meint damit, dass man sich nach der Geburt seiner Texte von ihnen trennen und sie dem Redakteur überlassen muss. Gekürzt wird der Text immer, verändert auch – manchmal sogar stark. Das sollte beim Autor keine Lebenskrise auslösen. Sonst geriete ihm dieser Beruf zum andauernden Albtraum.

Praktikant P. würde da vermutlich einwenden: „Das ist ein bisschen so, als würde man einem Kunstmaler das Bild wegnehmen, dann ein paar Linien anders ziehen, die Farben verändern, einige Bildelemente einfach mit Lösungsmittel wegwischen – und am Ende behaupten, das Bild sei jetzt besser.“

Aber genau da liegt der Hund begraben, da steckt das Missverständnis: Ein journalistischer Text ist kein Kunstwerk, sondern das Produkt eines Handwerkers. Hier geht es nicht

um kreative Selbstverwirklichung des Autors und auch nicht um den ästhetischen Genuss für den Leser, sondern einfach nur um Informationsvermittlung. „Einfach nur“ ist untertrieben – denn es ist weder einfach, noch ist es von geringem Aufwand.

Oberstes Ziel ist es, Ihnen, den Lesern, interessante Informationen zu beschaffen, und diese so leicht wie möglich zugänglich zu machen. Dafür gibt es sprachliche Metho-

lich. Jetzt bloß nichts falsch machen. Schnell den Puffer checken. Ja, der ist ganz frisch, der pH stimmt. Und gut gekühlt ist er auch. Nicht, dass mein schönes Pellet ins Schwitzen gerät. Ganz vorsichtig 200 Mikroliter drauf und dann mit der Pipette schön langsam rauf und runter. Wo war nur dieses Schwefelzeug? Ich kann mir den Namen einfach nicht merken. DSOM? VSOP? Quatsch, da ist es doch: DMSO – Dimethylsulfoxid heißt es. Zwei Mikroliter dazu und ab in den Kühlschrank damit. So, jetzt ab ins Wochenende. Das muss gefeiert werden!“

So liest sich leichter. Freilich geht dieser Text beim *Peer Review* sicher nicht durch.

Wenn Journalismus vor allem Handwerk ist, ist der Beruf dann nicht ziemlich langweilig? Nein, ist er nicht. Lediglich das

sprachliche Handwerk zu beherrschen, reicht nämlich bei Weitem nicht aus. Genau so wichtig ist es, Informationen zu beschaffen, sie zu beurteilen, zu prüfen – und dann diejenigen Informationen herauszufiltern, die wahr und für den Leser interessant sind. Ein guter Journalist weiß einfach sehr viel über die Welt und sollte sich das auch immer erhalten.

Und wie gehts jetzt Praktikant P.? Nun, er befindet sich in Phase zwei: In der schreibt man seinen Text, klatscht ihn dem Redakteur auf den Tisch und verschwindet. Man gibt sich betont uninteressiert am Schicksal seines Textes. Soll doch der Redakteur machen, was er will.

Und der Redakteur? Nun:
Dem Redakteur ist nichts zu schwör.



den: logischer Textaufbau, kurze Sätze, weniger Substantive, viele gute Verben, kein Passiv – um nur einige zu nennen.

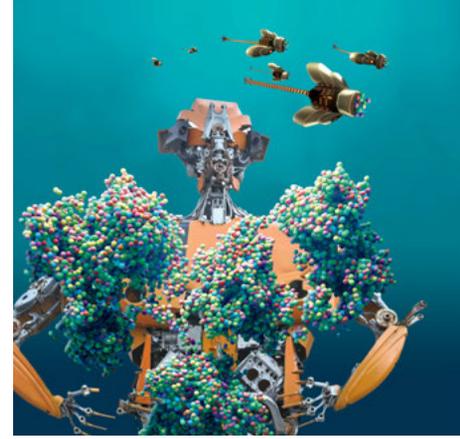
Beispiel/Passiv:

„Zur weiteren Verwendung wurde das Pellet in 200 Mikroliter 100mM Tris-Puffer aufgenommen. Anschließend wurde es mit 2 Mikroliter 50mM DMSO versetzt und 48 Stunden bei +4°C inkubiert.“

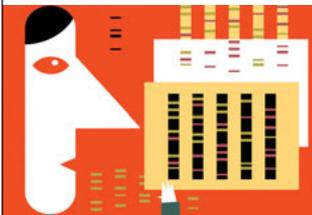
Diese Sprache kennen Sie alle aus den gängigen Papern. Wenn es nicht gerade Ihr eigenes Forschungsgebiet betrifft, fallen Ihnen beim Lesen wahrscheinlich die Augenlider herunter, und Ihr Hirn schaltet auf Stand-by.

Beispiel/Aktiv:

„Endlich ein Pellet! Tausendmal habe ich in das leere Gefäß gestarrt und mich dabei gefühlt wie ein Student im Praktikum. Aber diesmal war es da! Klein, weiß und zerbrech-



NACHRICHTEN



- 6 Das besondere Foto: „Blut-Blume“ / Comic: Forscher Ernst
- 8 Fokussiert: Inkubiert / Manipulierte Paper-Abbildungen / Tier- und Menschenversuche
- 10 Frisch gepreist: Heinz Maier-Leibnitz-Preise 2019 & VAAM-Forschungspreis / Deutscher Krebspreis / Georg Forster-Forschungspreis
- 11 Frisch gefördert: Kampf gegen Antibiotika-Resistenzen / Malariatherapie / Rezeptor-Entschlüsselung beim Schlaganfall

HINTERGRUND



- 12 Von der Idee zum Produkt: Muss Deutschland anwendungsnahe Forschung separat fördern?
- 16 Gerangel um Autorenschaften und Paper-Positionen

SERIEN



- 18 Wissenschaftsnarr (19): Liebe DFG, verlost doch Eure Fördergelder!
- 20 Erlebnisse einer TA (125): Feinmechanik oder was?
- 66 Lab Cooking (10): Lachs-Spinat-Eierkuchen

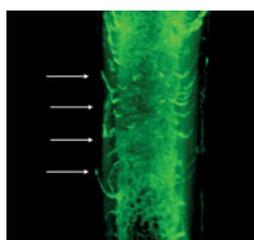
JOURNAL CLUB



- 21 Journal Club kompakt
- 22 Knochen in Essen: Neue Blutgefäße entdeckt
- 24 Embryogenese in Hohenheim: So entsteht die Links-Rechts-Achse
- 26 Stichwort des Monats: Virosomen
- 27 Schöne Biologie: Wer lügt hier?



Elf Erstautoren? Vier Corresponding Authors? Weil Autorschaft eine Währung ist, möchten alle mit aufs Paper – am besten an guter Position. Dabei gibt es Regeln, wer Autor sein darf, und wer nicht. Seite 16



Selbst die intensiv erforschten Anatomie und Physiologie von Säugetieren sind noch immer gut für eine Überraschung. Essener Immunologen entdeckten kürzlich transkortikale Blutgefäße im Maus-Knochen. Das wirft vor allen Dingen eins auf: jede Menge Fragen. Seite 22

„ Unser Titelthema: Special „Antikörper 2.0“

Im Antikörper-Zoo tummeln sich mittlerweile die ausgetüfteltsten Helfer. Egal ob bispezifische Antikörper, Nanobodies oder andere Antigen-bindende Proteine – der Antikörper-Werkzeugkasten wächst und hilft sowohl in der Grundlagenforschung als auch der angewandten Medizin. Wie die Allround-Talente heute aussehen, und wo sie überall zum Einsatz kommen, gibts ab Seite 32.

STATISTIK



- 28 Publikationsanalyse: Gastroenterologie und Hepatologie

SONSTIGES

- 42 Impressum
- 51 Preisrätsel: Der knapp Hundertjährige
- 82 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag

SPECIAL



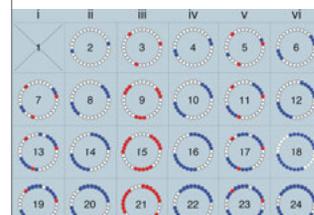
- Antikörper 2.0**
- 32 Die Evolution von Labor-Antikörpern schreitet rasant voran – ein Überblick
- 38 Aus dem Baukasten: Bispezifische Antikörper
- 42 Wie der Hai-Antikörper nach Darmstadt kam
- 44 Start-up adivo hilft Haustieren mit therapeutischen Antikörper

WIRTSCHAFT



- 46 Künstliche Intelligenz in der Medizin
- 52 Produktübersicht: Laborschüttler und Rührer
- 60 Neue Produkte

METHODEN



- 61 Neulich an der Bench: Prokaryotische Argonauten-Proteine
- 64 Tipps und Tricks: Zentrifuge mit Rotationsymmetrie austarieren

SERVICE

- 68 Kongresse
- 71 Fortbildungen
- 74 Vorträge
- 79 Stellenmarkt



Prokaryotische Argonauten-Proteine aus mesophilen Organismen schneiden Nukleinsäuren an spezifischen Stellen, wenn sie von passenden guide-RNAs oder -DNAs zu den Zielsequenzen gelotst werden. In Säugerzellen funktioniert das aber noch nicht. Seite 61

 @Lab_Journal
 www.facebook.de/laborjournal
 @laborjournal
www.laborjournal.de

Blut-Blume



Diesen blumigen Frühjahrsgruß bildet zentral ein segmentkerniger neutrophiler Leukozyt. Gefunden wurde er während eines Praktikums in einem Blutaussstrich, der zu dünn ausgestrichen wurde. Die Erythrozyten-“Blätter“ sehen deshalb etwas zu groß und verformt aus und haben keine Delle. (Eingesendet von Heike Kusserow, OSZ Lise Meitner – School of Science, Berlin)

Forscher Ernst

von Rafael Florés



Zeitersparnis durch 384-Well Systeme

Es ist nicht zu übersehen: Die Arbeitslast steigt in den Laboren stetig. Wo es vor 25 Jahren noch fortschrittlich war, im Plattenformat – also im 96er Format – zu arbeiten, steigen jetzt vermehrt Labore auf 384-Well-Platten um. Zeit, sich das System einmal genauer anzuschauen.



Zeitersparnis durch weniger Material? 384 ist die Lösung!

Statt vier 96-Well-Platten zu lagern, kommt man nun mit einer Platte aus. Das macht sich gut in jedem Kühl- und Gefrierschrank sowie im Vorrats-Laborschrank. Außerdem beinhalten die Spitzenboxen vier Mal so viele Spitzen wie im 96er Format. Das spart eine Menge Platz auf der Laborbank. Beides ein echter Pluspunkt! Weniger Material bedeutet aber auch, dass man seinen Arbeitsplatz schneller organisieren kann.

In Fällen, in denen es z.B. möglich ist, eine Analyse statt in 120µL in 40µL ablaufen zu lassen, bieten die 384-Well-Platten einige Vorteile. Allen voran die Ersparnis an Reagenzien. Ein Beispiel: Wurde bisher mit einem Volumen von 120µL gearbeitet, so wurden für vier 96-Well-Platten insgesamt ca. 46mL benötigt. Wird die Analyse nun in einer 384-Well-Platte mit 40µL durchgeführt, werden nur noch ca. 15mL benötigt und damit beispielsweise teure Reagenzien im Bereich Molekularbiologie eingespart. Natürlich steht diesen Überlegungen die Machbarkeit der Miniaturisierung der Analyse voran.

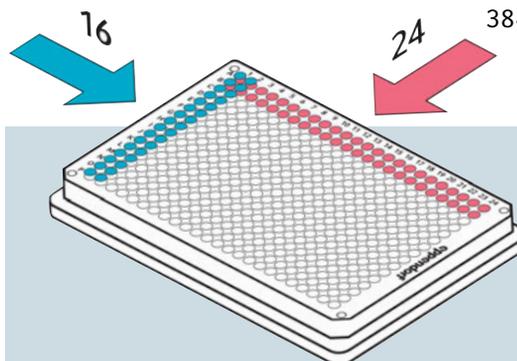
Sind Sie in der Lage, eine 384-Well-Platte manuell in nur einer Minute zu befüllen?

Einen weiteren Vorteil stellt die Zeitersparnis dar. Vielerorts werden 384-Well-Platten mit 8- oder 12-Kanalpipetten bestückt. Jedoch kann mit diesem System nur jedes zweite Well gleichzeitig bestückt werden. Das ist zum einen extrem fehleranfällig und zum anderen anstrengend und zeitraubend.

Nur die Platten auf ein neues Format umzustellen, ist also zu kurz gesprungen. Was Sie jetzt benötigen, ist eine zuverlässige 16- oder 24-Kanalpipette, deren Konenabstände auf den Well-Abstand der von 384-Well-Platten abgestimmt sind. Und plötzlich geht die Arbeit deutlich effizienter von der Hand.

3x schneller als versetzt Pipettieren.

Das optimale Werkzeug in der Hand, kann nun losgelegt werden. Was glauben Sie, wieviel Zeit mit einer 24-Kanalpipette gegenüber einer 12-Kanalpipette gespart werden kann? Labormitarbeiter, die bereits in den Genuss solcher innovativer Pipetten-Pipettenspitzen-Systeme gekommen sind, stellten fest, dass die Zeitersparnis von „3x so schnell wie mit 12-Kanal“ über „50% Zeitersparnis“ bis hin zu „teilweise haben wir einen ganzen Tag eingespart“ reichte. Dabei fiel auf: „Inkubationen auf einer Platte müssen nicht mehr versetzt gestartet werden. Bis zu 24 Reaktionen konnten zeitgleich gestartet und gestoppt werden. Und das Beste: In weniger als einer Minute war es möglich, eine komplette 384-Well-Platte abzuarbeiten.“



Weitere Informationen zu den neuen Eppendorf Research® plus und Eppendorf Xplorer® plus 16/24-Kanalpipetten und Pipettenspitzen epT.I.P.S.® 384 finden Sie auf:

www.eppendorf.com/ready-set-pipette



Inkubiert

Vor einiger Zeit entspann sich folgender Dialog in der Redaktion:

„Du, ich hab jetzt erst deinen Artikel über den Typen gelesen, der ewig lange vergeblich versucht hat, dieses eine Membranprotein zu reinigen.“

„Und? Ist irgendwas falsch?“

„Nein, darum geht es nicht. Vielmehr hat mich die Geschichte ein wenig zum Nachdenken gebracht. Der arme Kerl hat doch nach allen Regeln der Kunst jede verfügbare Methode genutzt, um die Nuss zu knacken. Sogar ganz neue Kniffe hat er sich ausgedacht.“

„Richtig, so stehts in dem Artikel. Nur hats ihm nix genutzt. Er hat die Nuss nicht geknackt, weil es mit dem gesamten Methodenarsenal zu dieser Zeit einfach nicht ging. War eben auch ein riskantes Projekt.“

„... Also hat er eines Tages frustriert die Doktorarbeit hingeschmissen und der Forschung komplett den Rücken gekehrt.“

„Ja, der Fall ist wirklich passiert. Und abgesehen davon auf diese Art wahrscheinlich weit öfter als nur einmal.“

„Sicher. Aber jetzt überleg mal weiter. Der Typ muss doch im Laufe dieser Jahre zu einem wahren Experten im Reinigen von Membranproteinen geworden sein. Und damit regelrecht prädestiniert für höhere Aufgaben – für die ganz harten Nüsse, für die echt heftigen Projekte! Viele seiner ‚erfolgreichen‘ Doktoranden-Kollegen kochen dagegen irgendwas mit einer 08/15-Methode, die auf jeden Fall ein Ergebnis liefert – et voilà: Gratuliere, akademischer Grad!“

„Tja, genau den hat unser Verlierer aber leider nicht.“

„Aber dennoch: Stellen wir uns mal vor, ich wäre Chef einer kleinen Biotech-Firma. Wenn du mich jetzt fragst, wen ich eher als Mitarbeiter einstellen würde – einen ‚Stur-nach-einer-Methode-Kocher‘ mit Dokortitel oder diesen ‚gescheiterten‘ Pechvogel, der auf kreative Weise alles Mögliche probiert hat –, also meine Antwort wäre ja sowas von klar...“

„Hm, da ist sicher was dran. Zumal unser Pechvogel trotz fehlender Resultate echtes wissenschaftliches Arbeiten am Ende womöglich viel tiefer erfahren und gelernt haben dürfte als seine Kollegen, die mit einem ‚Die-Methode-bringt-mich-sicher-um-die-nächste-Ecke‘-Projekt allzu glatt durchflutschen.“

Ralf Neumann

Fokussiert

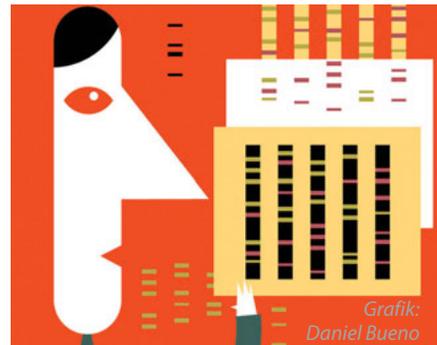
Manipulierte Paper-Abbildungen

Vorbildliches Vorgehen

„Wenn mich einer meiner Studenten reinlegen will, dann wird er das wahrscheinlich schaffen“, sagte einmal der ehemalige Ärztliche Direktor an der Uniklinik Ulm, Vinzenz Hombach. Wie leicht man tatsächlich manipulierte Ergebnisse an Chef oder Chefin vorbei manövrieren kann, hat gerade Karin Schumacher, Leiterin der Zellbiologie am *Centre for Organismal Studies* (COS) der Universität Heidelberg, erfahren.

Als auf *PubPeer* Zweifel an Abbildungen in ihrem Paper „*Pyrophosphate modulates plant stress responses via SUMOylation*“ (*eLife* 8: e44213) aufkamen, wurde sie als Seniorautorin umgehend aktiv: Sie veröffentlichte ihrerseits Bilder der Original-Blots auf *PubPeer* und räumte bereits Ungereimtheiten ein. Nochmals elf Tage später kündigte sie an, das Paper wegen mindestens vier manipulierter Abbildungen zurückzuziehen.

Laut Schumachers Erklärung seien mehrere Blot-Bilder jeweils aus verschiedenen Original-Blots zusammenkopiert worden, wobei eine einzelne Blot-Spur doppelt für verschiedene Experimente verwendet wurde. Zudem habe ihre Doktorandin und Erstautorin Gör-



Grafik:
Daniel Bueno

kem Patir Nebioglu zugegeben, in einem Fall absichtlich zu wenig Protein auf das Gel aufgeladen zu haben. Obwohl die Hauptaussage der Studie durch die Manipulationen nicht direkt betroffen sei, gehe damit an der Retraction des Artikels kein Weg vorbei.

Auf Twitter loben die Kollegen Karin Schumacher für ihr schnelles und vorbildliches Vorgehen zur Klärung dieser unschönen Angelegenheit. Sie selbst schreibt dazu: „Alle Beteiligten haben eine sehr schmerzhafteste Lektion gelernt. Wir hoffen, wir können in Zukunft beweisen, dass diese Verletzung der Regeln guter wissenschaftlicher Praxis eine Ausnahme war – und somit keinesfalls widerspiegelt, wie wir Wissenschaft betreiben.“

Über die Konsequenzen für Görkem Patir Nebioglus Promotion entscheidet der Promotionsausschuss in der zweiten Aprilhälfte.

Tier- und Menschenversuche

Erster Schritt zur Volksabstimmung

Am 18. März reichte ein Komitee der eidgenössischen Volksinitiative „Ja zum Tier- und Menschenversuchsverbot – Ja zu Forschungswegen mit Impulsen für Sicherheit und Fortschritt“ über 120.000 Unterschriften bei der Bundeskanzlei in Bern ein. Die 2014 gegründete Initiative will jegliche Versuche an Tieren und Menschen in der Schweiz verbieten – ebenso die Einfuhr von Produkten wie Medikamenten, für die Tier- oder Menschenversuche durchgeführt wurden. Zudem verlangt sie, Tierversuche in der Bundesverfassung als Tierquälerei und damit als Verbrechen zu verankern.

Kurz zuvor hatte bereits die Rektorenkonferenz „Swissuniversities“ der Schweizer Universitäten, Technischen Hochschulen und Fachhochschulen eine Stellungnahme zum Thema veröffentlicht. Die Tierversuchsgesetzgebung der Schweiz gehöre schon heute zu den strengsten der Welt, schreiben die Autoren der Stellungnahme – und sei erst im März 2018

nochmals verschärft worden. Ebenso entsprächen die rechtlichen Rahmenbedingungen für Versuche an Menschen stets den technologischen Fortschritten und den ethischen Anliegen der Schweizer Bevölkerung.

Weiter heißt es in der Stellungnahme: „Die Verwendung von Tiermodellen und klinischen Studien ist heute notwendig, um Grundlagenwissen zu erwerben und neue Medizinprodukte und -verfahren zu entwickeln. Dabei bestehe das Ziel stets darin, die Lebensbedingungen der Menschen zu verbessern und Leben zu retten. [...] Es ist illusorisch, anzunehmen, dass die Schweiz in den *Life Sciences* und Biotechnologien weiterhin Fortschritte erzielen und Wissen ausbauen könne, wenn sie auf Versuche an Tieren und Menschen, insbesondere auf klinische Studien, verzichten müsste.“

Die Volksabstimmung über die entsprechende Änderung der Bundesverfassung peilt die Initiative für 2022 an.

RN



Entdecken Sie den neuen CLARIOstar® *Plus*. Unbox your potential

Erreichen Sie jetzt noch einfacher zuverlässige Ergebnisse mit dem CLARIOstar® *Plus* - dem multi-mode Microplate Reader mit dem Plus für Ihr Labor.

- Intuitive Bedienung mit Enhanced Dynamic Range
- Höchste Benutzerfreundlichkeit durch schnelleren Autofokus
- Mehr Flexibilität durch modulare Multidetektor-Option

Der CLARIOstar *Plus* mit patentierten LVF Monochromatoren™ in neuer Perfektion.



Besuchen Sie uns auf der **Labvolution** in Hannover!
21. - 23. Mai, Standnummer D57

www.bmglabtech.com

© 2019 Alle Rechte vorbehalten. Alle Logos und Warenzeichen sind Eigentum von BMG LABTECH GmbH.


BMG LABTECH
The Microplate Reader Company

Preise kompakt

» **Alpha Tom Kodamullil** hat ein Ziel: Die Bioinformatikerin vom Fraunhofer-Institut für Algorithmen und Wissenschaftliches Rechnen in Sankt Augustin möchte die Alzheimer-Erkrankung bekämpfen und am liebsten ein Medikament zur Heilung finden. Dafür vergleicht sie Daten aus beispielsweise Forschungsartikeln und medizinischen Datenbanken. So konnte Kodamullil bereits über hundert potenzielle Krankheitsmechanismen identifizieren und zeigen, dass eine Störung des Neurotrophin-Signal-Mechanismus zu den ersten Anzeichen von Alzheimer gehört. Für ihre Leistung bekommt Kodamullil den Hugo-Geiger-Preis, der mit 3.000 Euro dotiert ist.

» Die DECHEMA ehrt gleich zwei Jung-Wissenschaftler. **Clara Chepkirui** vom Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig erhält den DECHEMA-Doktorandenpreis für Naturstoffforschung. Während ihrer Doktorarbeit entdeckte sie in tropischen Ständerpilzen (Basidiomyceten) zahlreiche bioaktive Naturstoffe. Etwa das cytotoxische Laetiporin B. **Pierre Stallforth** vom Leibniz-Hans-Knöll-Institut in Jena wird mit dem Nachwuchswissenschaftlerpreis ausgezeichnet. Er untersucht Räuber-Beute-Beziehungen und konnte zeigen, dass die Bakterien-Gattung *Pseudomonas*, die in den Fruchtkörpern der Bakterien-fressenden Amöbe *Dictyostelium discoideum* lebt, die beiden Moleküle *Jessenipeptin* und *Mupirocin* produziert – was die Bakterien vor den Amöben zu schützen scheint. Chepkirui bekommt mit dem Preis 500 Euro, Stallforth 3.000 Euro.

» **Jens Michael Heyn** (Uniklinik München Campus Großhadern) und **Benjamin Luchting** (Ludwig-Maximilians-Uni München) teilen sich den Deutschen Schmerzpreis – Deutscher Förderpreis für Schmerzforschung und Schmerztherapie mitsamt 5.000 Euro. Warum? Ihre jahrelange Zusammenarbeit brachte neue Erkenntnisse über die Zusammenhänge zwischen chronischen Schmerzen und der adaptiven Immunantwort. So konnten die beiden bei Schmerz-Patienten erstmals zeigen, dass ihre Mono- und Lymphozyten ein verändertes Expressions-Muster aufweisen. -JM-

Frisch gepreist

Heinz Maier-Leibnitz-Preise 2019 & VAAM-Forschungspreis

Biofilm, Dickkopf und Hormone

Zehn Wissenschaftler erhalten dieses Jahr von der DFG und dem BMBF den Heinz Maier-Leibnitz-Preis. Die Auszeichnung ehrt nicht nur die bisherigen Arbeiten der Nachwuchsforscher, sondern soll sie auch anspornen, am Ball zu bleiben. Als Motivationsspritze gibt's 20.000 Euro pro Kopf. Unter den Preisträgern tummeln sich drei Wissenschaftler, die sich mit medizinischen und biologischen Themen befassen.

Nina Henriette Uhlenhaut untersucht am Helmholtz Zentrum in München die Signalübermittlung von Glukokortikoid (GK)-Hormonen und wie diese sich auf das Immunsystem und den Stoffwechsel auswirken. Als entzündungshemmendes Arzneimittel verwendet können GKs zu schweren Nebenwirkungen wie Hyperglykämie führen. Uhlenhaut konnte jedoch zeigen, dass der GK-Rezeptor, der für die Nebenwirkungen verantwortlich zu sein scheint, einen essenziellen Mitspieler hat – den Transkriptionsfaktor E47 (*Nat. Comm.* 10: 306).

An der Uni des Saarlandes forscht **Thimoteus Speer** an den Mechanismen kardiovaskulärer Komplikationen, besonders bei Patienten mit Nierenerkrankungen. Die Gruppe fand

heraus, dass die Menge des Stress-induzierten Glykoproteins Dickkopf-3 im Urin Aufschluss über die glomeruläre Filtrationsrate gibt und so als Biomarker einen Verlust der Nierenfunktion vorhersagen könnte (*J. Am. Soc. Nephrol.* 11: 2722-33).

Im Labor von **Knut Drescher** vom Max-Planck-Institut für terrestrische Mikrobiologie in Marburg dreht sich alles um bakterielle Biofilme. Wie und warum werden sie gebildet, und welche Vorteile genießen Bakterien dadurch? Den bislang größten Nutzen durch Biofilme haben die Marburger kürzlich aufgeklärt: Die Prokaryoten schützen sich so vor Bakteriophagen-Angriffen (*Nat. Microbiol.* 3: 26-31).

Drescher darf sich ein zweites Mal freuen. Er erhält auch noch den Forschungspreis der Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie (VAAM), der mit 10.000 Euro dotiert ist.



Knut Drescher saht gleich zwei Preise ab. Foto: MPI Marburg

Deutscher Krebspreis

Aggressive Tumore

Der Deutsche Krebspreis zeichnet auch dieses Jahr Forscher in drei Sparten aus und verteilt pro Kategorie 7.500 Euro.

» Klinische Forschung: **Michael Platten** konnte mit seiner Truppe am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg zeigen, dass das Immunsystem in der Lage ist, eine in Gliomen häufig vorkommende Mutation im Isocitrat-Dehydrogenase-Gen zu erkennen – der erste Schritt in Richtung Impftherapie, die in einer klinischen Studie erfolgversprechend war.

» Translationale Forschung: Auch **Ugur Sahin** an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz setzt aufs Impfen. Er verfolgt den Ansatz mit Nanopartikeln, die er mit personalisierten, tumorspezifischen Boten-RNAs beschichtet.

» Experimentelle Forschung: **Roland Rad** und **Dieter Saur** (beide TU München) haben entdeckt, dass in Bauchspeicheldrüsentumoren die Anzahl der fehlerhaften Kopien des Krebsgens *KRAS* variiert und damit die Eigenschaft des Tumors bestimmt. Dabei gilt: Je mehr Kopien, desto aggressiver und metastasierender.

Georg Forster-Forschungspreis

Wundersame Rinde

Vor zehn Jahren litt die nigerianische Pharmazeutin **Petra Obioma Nnamani** an einem Magengeschwür, das sie auch mit dem meistverschriebenen Protonenpumpenhemmer Omeprazol nicht in den Griff bekam. Erst als ihr eine Freundin ein Stück Baumrinde brachte, auf dem Nnamani kaute, verschwanden die Schmerzen. Seitdem ist sie gesund...

... und versucht, den für die Wirkung verantwortlichen Inhaltsstoff zu isolieren und zu charakterisieren. In Experimenten mit Ratten konnte Nnamani bereits zeigen, dass die Rinde besser wirkte als Omeprazol.

Warum die Rinde so gut funktioniert, kann Nnamani dank des Georg Forster-Forschungspreises mitsamt 60.000 Euro jetzt am Saarbrücker Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland untersuchen. Und zwar im Labor von Claus-Michael Lehr. Wie der tropische Baum heißt, dessen Rinde Nnamani damals heilte, bleibt vorerst ihr und Lehrs strenges Geheimnis.

Juliet Merz

Frisch gefördert

BMBF

Jetzt aber schnell!

Das BMBF ist nun Partner von CARB-X (*Combating Antibiotic Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator*). Die Non-Profit-Organisation von der Universität Boston (USA) möchte die antimikrobielle Forschung beschleunigen, um die aufkommenden Resistenzen zu bekämpfen. Das BMBF hilft mit 39 Millionen Euro bei der Entwicklung von Antibiotika, Impfstoffen und Diagnostika. Darüber hinaus fließt eine Million Euro an ein deutsches Konsortium bestehend aus dem Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (Braunschweig), dem Paul-Ehrlich-Institut (Langen) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Berlin), die nun auch Teil von CARB-X sind. Insgesamt 500 Millionen Euro möchte das BMBF in den nächsten zehn Jahren im Kampf gegen Antibiotika-Resistenzen ausgeben.

BMBF und EDCTP

Resistenzen vorbeugen

Eigentlich ist eine Malariainfektion mit den einzelligen Parasiten der Gattung *Plasmodium* mit Artemisinin-basierten Kombinationstherapien gut behandelbar. Allerdings haben Erreger vor allem aus Südostasien Artemisinin-Resistenzen gebildet und breiten sich aus. Deshalb soll eine neue Kombinationstherapie mit drei oder mehr Partnersubstanzen entwickelt werden. Darum kümmert sich **Oumou Maiga-Ascofaré** vom Hamburger Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (BNITM) und dem *Kumasi Centre for Collaborative Research* in Ghana (Afrika) zusammen mit **Jürgen May** und **Michael Ramharter**, beide vom BNITM. Im Projekt testen die Forscher eine Kombination aus den Anti-Malaria-Wirkstoffen Artesunat-Amoiaquin und Atovaquon-Proguanil – das BMBF und *European and Developing Countries Clinical Trials Partnership* (EDCTP) stellen dafür 7,6 Millionen Euro zur Verfügung.

DFG

Hauptverdächtiger

Der Rezeptor NKG2D scheint bei vielen Krankheiten eine Rolle zu spielen. Neben Multipler Sklerose oder rheumatoider Arthritis könnte der Rezeptor auch an der Thrombo-Inflammation nach einem Schlaganfall beteiligt sein. Dabei reagieren Blutplättchen und Immunzellen wie T- und Natürliche Killerzellen miteinander und führen zu einer Entzündungsreaktion, die den Infarkt in weite Areale des Hirns voranschreiten lässt. Einziges Problem: Ob NKG2D wirklich an der Thrombo-Inflammation beteiligt ist, lässt sich frühestens sagen, wenn der Signalweg des Rezeptors entschlüsselt ist. Diese Aufgabe übernehmen **Christoph Kleinschnitz** vom Universitätsklinikum Essen und **Sven Meuth** vom Universitätsklinikum Münster. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft greift den beiden mit rund 500.000 Euro unter die Arme.

Juliet Merz

BRAND® Insert 2in1 Zellkultureinsätze

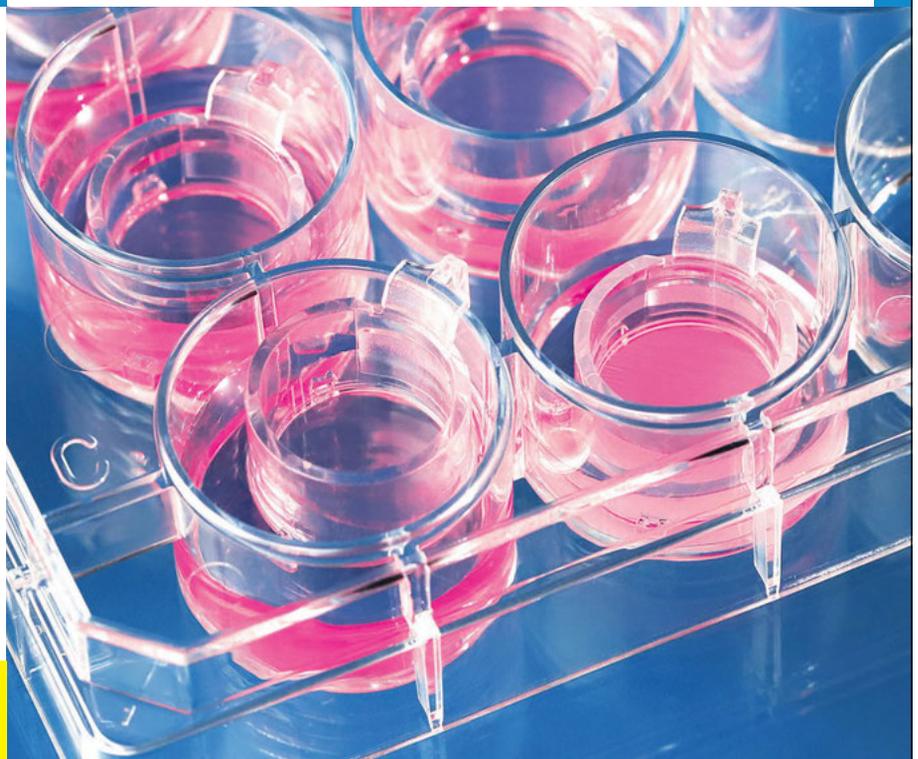
- ✓ Stehend und hängend verwendbar
- ✓ Passend für 6-, 12- oder 24-well Platten
- ✓ Ohne zusätzliche Trägerplatten nutzbar
- ✓ Anwendungsorientierte Verpackung: Einzel- oder Multipacks
- ✓ Zellkulturbehandelt – ohne zusätzliche Beschichtung direkt einsetzbar



Fordern Sie kostenlose Muster
auf shop.brand.de/insert an!

www.brand.de

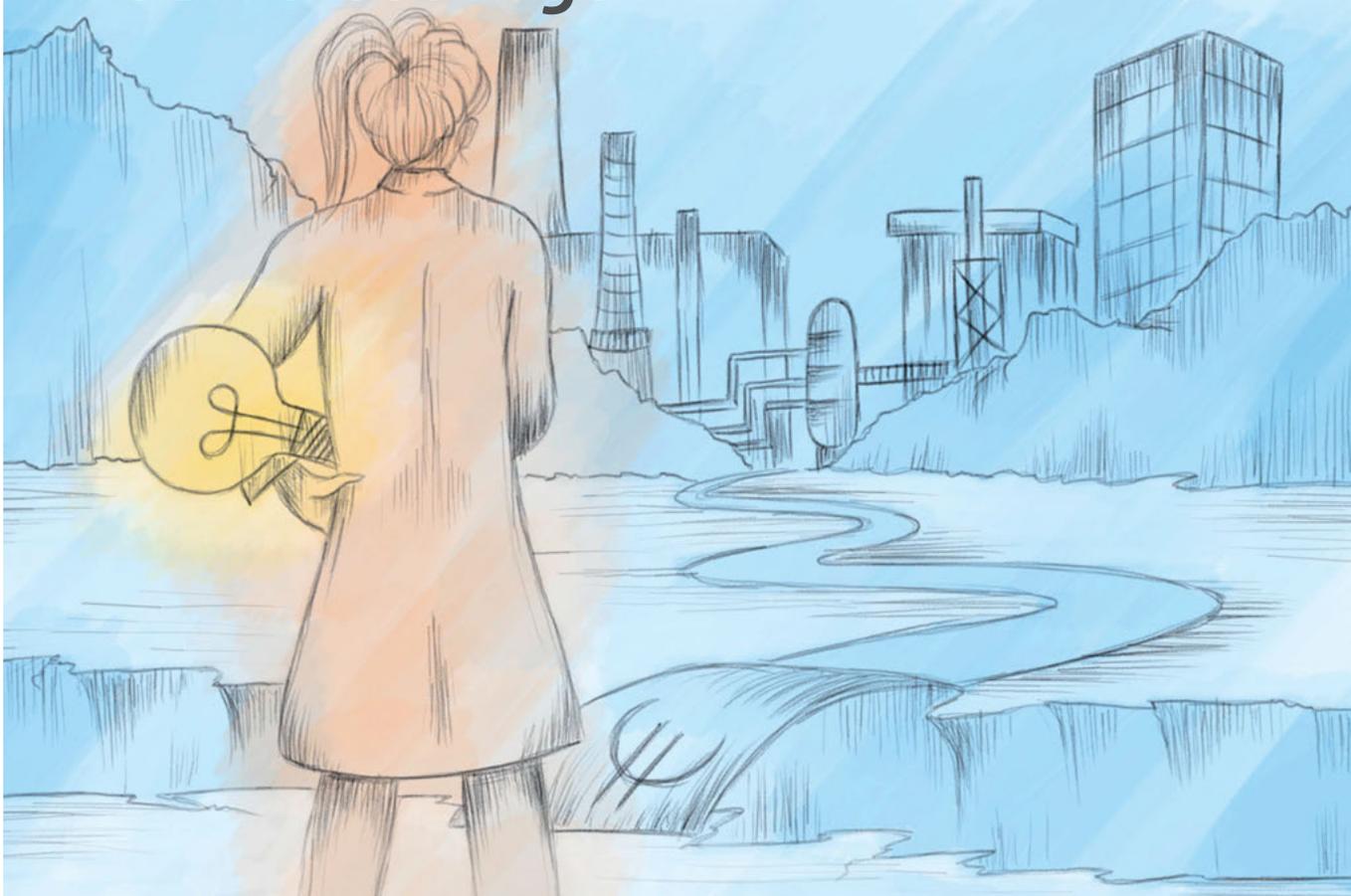
Flexibler Standard



BRAND. For lab. For life.

TRANSFERFÖRDERUNG

Eine Brücke schlagen



Illustr.: Juliet Merz

Der Ruf nach einem neuen Förderinstrument, das den Transfer von Wissen in die Wirtschaft finanziell unterstützt, wird immer lauter. Hochschulen für Angewandte Wissenschaften und FDP fordern mehr Geld für die anwendungsorientierte Forschung. Was in der Schweiz, Österreich und auf Europa-Ebene schon funktioniert, lässt in Deutschland auf sich warten.

Ein gemeinsames Ziel vereint aktuell deutsche Fachhochschulen: Sie möchten finanziell mehr unterstützt werden und fordern deshalb eine staatliche Förderinitiative, die auf die anwendungsorientierte Forschung spezialisiert ist. Die Kritik: Im Vergleich zu Universitäten bekämen Fachhochschulen beziehungsweise Hochschulen für Angewandte Wissenschaften (HAWs) kaum Fördergelder von Bund und Ländern.

Tatsächlich gingen 2018 etwa bei der DFG nur knapp 0,5 Prozent ihrer gesamten Bewilligungssumme an HAWs. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) vergab als Projektfördermittel immerhin 225 Millionen Euro und damit 16 Prozent. Diese Zahl gibt jedoch nur die reine Forschungsförderung wider und beinhaltet beispielsweise nicht die Exzellenzinitiativen, die nur den Universitäten zustehen. So dürfte die Diskrepanz bei der Fördermittelverteilung auch beim BMBF deutlich größer ausfallen und das, obwohl es laut Statistischem Bundesamt in Deutschland etwa doppelt so viele staatliche HAWs wie Universitäten gibt – nämlich 218 zu 106.

Doch woher kommt dieses Ungleichgewicht? Die Aufgaben der Hochschulen (auch Universitäten) haben sich gewandelt. Mittlerweile tritt neben der Generierung von Wissen (Forschung) und der Weitergabe dieses Wissens an die nächste Generation (Lehre) eine dritte Leistungsdimension in den Fokus: der Transfer, also die Nutzbarmachung der wissenschaftlichen Ergebnisse für die Gesellschaft und Wirtschaft – wie Hans-Hennig von Grünberg, Physiker und Präsident der Hochschule Niederrhein, in einem Gastbeitrag in der *DUZ* schreibt (01/2019). Diese Leistungserweiterung formulierte der Wissenschaftsrat im Sommer 2013 in seiner Empfehlung „Perspektiven des deutschen Wissenschaftssystems“.

Unis bevorzugt

Das wesentliche Merkmal der neuen Leistung „Transfer“ ist seine Brückenfunktion zwischen dem Ort, an dem das Wissen entsteht (Woher), und dem, wo das Wissen genutzt wird (Wohin). Diese Disziplin ordnet von Grünberg klar den HAWs zu: „Was in dem universitären

Modell Bildung und Forschung sind, sind in dem fachhochschulischen die akademische Ausbildung und der Transfer. Erkenntnisorientierte Forschung hier, anwendungsorientierte dort.“

Hier liegt der Grund für das fachhochschulische Finanzierungsproblem begraben. Denn: „Deutschland verfügt über ein hervorragend ausgebautes System der Förderung von Hochschulforschung, das sich aber wesentlich auf einen klassischen Forschungstyp bezieht, der Erkenntnisgewinnung primär aus Erkenntnisinteressen begründet und wesentlich an Universitäten praktiziert wird“, referiert der Präsident der Hochschule Bonn-Rhein-Sieg Hartmut Ihne bei der Transferkonferenz der Hochschulallianz für den Mittelstand, einem Verbund aus zwölf Hochschulen. Ihne spricht hier von der Grundlagenforschung, die etwa durch die DFG in erstklassiger Weise vertreten würde. Das sei ein Segen und Fluch zugleich: „Segen, weil die deutsche Grundlagenforschung prosperiert, Fluch, weil andere Typen des Forschens mehr oder weniger ausgeblendet werden.“

Finanziert werden Forschungsprojekte an HAWs bislang maßgeblich durch Industrie-Partner – ein Finanzierungssystem, das der Grundlagenforschung weitestgehend verwehrt bleibt. Besonders stark kooperieren HAWs dabei mit kleinen und mittleren Unternehmen (KMUs), wie Marcus Baumann, Professor für Biotechnologie und Rektor der Fachhochschule Aachen in einem Zeitschriften-Beitrag schreibt (*Forschung. Politik – Strategie – Management* 3+4/2017: 118-123).

Laut des Instituts für Mittelstands-forschung Bonn definieren sich KMUs durch einen Jahresumsatz von bis zu 50 Millionen Euro und einer Beschäftigtenzahl unter 500 Mitarbeitern. „Als Rückgrat der deutschen Wirtschaft sind diese Unternehmen für ihren andauernden wirtschaftlichen Erfolg besonders auf die Entwicklung innovativer Anwendungen und Projekte angewiesen – und die kommen in erster Linie aus der Forschung an HAWs“, meint Baumann. Aufgrund der engen regionalen Vernetzung der Hochschulen mit den KMUs ihrer jeweiligen Region einerseits und der Erfahrung ihrer wirtschafts- beziehungsweise industrierfahrenen Professoren andererseits würden laut Baumann HAWs den Innovationsbedarf der Unternehmen bestens kennen. Risikoreichere Projektideen, bei denen der Erfolg nicht von vornherein garantiert ist, kämen oft nicht zum Zuge. Das ist in der Grundlagenforschung nicht anders.

Im Gegensatz zu Großunternehmen, die häufig eigene Abteilungen für Forschung sowie Entwicklung haben und auch hinsichtlich des zu erwartenden Forschungserfolges Risiken eingehen können, seien die finanziellen Kapazitäten der KMUs für ergebnisoffene Forschung begrenzt. „Mittelständische Unternehmen können nicht ohne weiteres fünf- bis sechsstelligen Summen in ein Projekt investieren, das möglicherweise nichts wird“, so Baumann. „Großunternehmen können dieses Risiko schon eher in Kauf nehmen.“ Doch gera-

de das Potenzial der unabhängigen, rein wissenschaftsgeleiteten anwendungsorientierten Forschung sicherten die Marktposition oder gar die Existenz eines Unternehmens.

Die Bankengruppe „Kreditanstalt für Wiederaufbau (KfW)“ berichtete für das Jahr 2017, dass die mittelständischen Unternehmen tendenziell weniger innovativ sind. Sprich: Sie produzierten weniger Produkte, Dienstleistungen oder Herstellungsverfahren, die für das betreffende Unternehmen oder den Markt neu oder in grundlegenden Merkmalen wesentlich verbessert sind. Und das, obwohl 2017 KMUs rund 31,3 Millionen erwerbstätige Personen beschäftigten. Ein neuer Höchststand. Nie hatten so viele Menschen ihren Arbeitsplatz im Mittelstand. Kooperationen mit anwendungsorientierten Hochschulen könnten den mittelständischen Unternehmen helfen, wieder innovativer zu werden und damit ihre Wettbewerbsfähigkeit zu sichern.

Eine Chance

Fraglich ist dabei jedoch, inwiefern Projekte mit öffentlichen Mitteln finanziert werden sollten, mit denen letztlich Unternehmen ihr Geld verdienen. Der Hochschulpräsident Ihne sieht genau darin einen Vorteil, denn „jeder Cent, der in die forschungsbasierten Innovationspartnerschaften von Hochschulen mit Unternehmen fließt, fließt am Ende in Produktivität und Jobs in den Regionen zurück.“

Baumann erkennt in der staatlichen und damit unabhängigen Unterstützung für eine wissenschaftsgeleitete, anwendungsorientierte Forschung an HAWs eine erhebliche Chance: „Solch eine Förderung würde es ermöglichen, wirklich innovative Projekte zu verfolgen und Ideen zu verwirklichen, für die man vielleicht erstmal keinen Partner finden würde.“

Aktuell scheinen die HAWs durch die stiefmütterlich behandelte Forschungsförderung einem privatwirtschaftlichen Partnerzwang

unterlegen zu sein: „Die Unabhängigkeit der Wissenschaft ist gefährdet, da HAWs nur dort effektiv forschen können, wo sie förderwillige Praxispartner finden“, stellt Baumann klar und ergänzt: „Wissenschaft wird quasi zur Wirtschaftsförderung instrumentalisiert, denn es ist ja klar: Wer die Musik bestellt, sagt auch, was gespielt wird.“

Die Lust auf Neues

Von Grünberg geht in seinem *DUZ*-Gastbeitrag einen Schritt weiter und zweifelt die bisherige Forschungsfinanzierung durch Industriepartner an, indem er den Erfindern eine Bringschuld zuweist: „Wie soll der, der später den Nutzen von einer innovativen Idee hat, vorab wissen, was ihm Neues bis dato gefehlt hat?“ Denn das Neue sei immer nur seinem Erfinder, nicht aber dem späteren Nutzer bekannt.

Die Abgeordneten der FDP reißen sich in einem Antrag an die Bundesregierung in von Grünbergs Argumentationskette ein (Drucksache 19/6265). Der Transferkanal aus der Wissenschaft in die Wirtschaft und Gesellschaft sei deutlich unterentwickelt. „Zudem melden sich antragsberechtigte Unternehmen oft dann, wenn sie bei ihren bestehenden Produkten und Dienstleistungen einen Mangel feststellen, der behoben werden soll. Dadurch ist das Ergebnis angewandter Forschung oft eher Reparatur als neue Technologie und Entwicklung“, kritisiert die Fraktion.

Eine mögliche Lösung, die sowohl der Biotechnologe Baumann, als auch die Fachhochschul-Präsidenten von Grünberg und Ihne sowie die FDP begrüßen, wäre eine Deutsche Transfergemeinschaft (DTG).

Die Gründung einer DTG wurde erstmals 2016 vom Bad Wiesseer Kreis, einem Verbund aus Präsidenten beziehungsweise Rektoren der HAWs, empfohlen.

Doch wie sähe eine DTG im Idealfall aus? Das beschreiben sowohl FDP in ihrem Antrag als auch der Bad Wiesseer Kreis in einem Positionspapier („Vorschlag zur Gründung einer Deutschen Transfergemeinschaft (DTG)“, 9.6.18). Als Pendant zur DFG soll die DTG unabhängig, selbstverwaltet und als gemeinnütziger Verein organisiert sein. Eine Förderung durch die DTG würde in der Regel eine Kooperation mit einem oder mehreren regionalen oder überregionalen Partnern erfordern – hier natürlich insbesondere KMUs. Selbstverständlich fördert die DTG nur Anträge mit starkem Anwendungsbezug. Und wer entscheidet darüber? (Politisch) Unabhängige, in Transfer- und Innovationsprozessen erfahrene Gutachter aus Praxis und mehrheitlich Wissenschaft.

Im FDP-Antrag ist weiterhin vermerkt, dass mindestens eine inländische Hochschule oder



Marcus Baumann meint: „Die Unabhängigkeit der Wissenschaft ist gefährdet.“ Eine staatliche Förderung von anwendungsorientierter Forschung könnte den privatwirtschaftlichen Partnerzwang an Hochschulen für Angewandte Wissenschaften durchbrechen.

Foto: Wikimedia Commons/ThiLu (CC BY-SA 4.0)

ein Professor gemeinsam mit einem Unternehmen oder einer zivilgesellschaftlichen Organisation als Projektpartner beteiligt sein soll. Außerdem solle die Förderung themenoffen sein und die Fördersumme in der Endausbaustufe mindestens eine Milliarde Euro jährlich betragen. Dieses Budget empfindet Baumann als vollkommen realistisch: „Es wäre nur ein Bruchteil dessen, was derzeit für Grundlagenforschung ausgegeben wird.“

Nicht bei der DFG

Unstimmigkeiten beziehungsweise Unklarheiten bestehen derweil noch, wie eine DTG aufgebaut werden könnte. Im FDP-Antrag stellt die Fraktion drei Möglichkeiten vor. „Man könnte sie erstens direkt unter dem Namen ‚Deutsche Transfergemeinschaft‘ als eigenständige Organisation gründen. Zum zweiten könnte man sie als einen zusätzlichen Zweig bei der DFG ansiedeln.“ Diesen Vorschlag kritisierte der Schweizer Physiker Dieter Imboden, Aufsichtsratschef des österreichischen Wissenschaftsfonds, im Januar 2018 indirekt. Die DFG sei optimal auf das Ziel der Wissenschaftlichkeit ausgelegt und müsse gerade deswegen andere Kriterien außer Acht lassen. „Ob ein solches unabhängiges Pflänzchen [Anm. d. Red.: die DTG] innerhalb der großen und auf die klassische Forschungsförderung ausgerichtete DFG eine Chance hätte, ist zumindest zweifelhaft.“ Er ergänzt außerdem, dass Transferforschung in Deutschland zwar vom BMBF finanziert werde, aber dessen Auswahlverfahren weniger professionell und qualitätsgeleitet sei als das der DFG.

Diese Aussage kommt auch dem dritten Vorschlag der FDP nicht wirklich zu Gute: „Als dritte Möglichkeit böte sich an, sie als Organisationseinheit unter Federführung des BMBF

und des BMWi [Anm. d. Red.: Bundesministerium für Wirtschaft und Energie] aufzustellen mit dem Ziel einer späteren Ausgründung.“

Einen vergleichbaren Weg ging man bereits in der Schweiz. Dort wurde Anfang 2018 die Kommission für Technologie und Innovation (KTI) des Bundes, welche die wissenschaftsbasierte Innovation im Interesse von Wirtschaft und Gesellschaft in der Schweiz fördert, in die öffentlich-rechtliche Förderanstalt Innosuisse umgewandelt – quasi das Pendant zur DTG. Die Innosuisse verfügt über ein jährliches Förderbudget von rund 200 Millionen Schweizer Franken (etwa 175 Millionen Euro). Der größte Teil davon fließt in die Förderung von Innovationsprojekten. Wie aus dem Tätigkeitsbericht 2016 hervorgeht, gingen zumindest damals fünfzig Prozent der Gelder an die insgesamt sieben Schweizer Fachhochschulen.

Und auch in Österreich gibt es eine eigens für den Transfer zuständige nutzenorientierte Förderorganisation – die Forschungsförderungsgesellschaft (FFG). Sie wurde 2004 gegründet und förderte 2017 mit insgesamt 562 Millionen Euro Forschungs- und Innovationsprojekte, von denen nicht nur Fachhochschulen und Universitäten profitierten, sondern auch Großunternehmen, KMUs, Forschungseinrichtungen, Kompetenzzentren und sonstige Organisationen.

Und auch auf Europa-Ebene wird der Transfer besser gefördert als bisweilen in Deutschland. Als Gegenstück zum *European Research Council* hat die EU das *European Innovation Council* (EIC) ins Leben gerufen. Mit insgesamt 2,7 Milliarden Euro stellt das EIC in der Pilotphase zwischen 2018 und 2020 eine stolze Summe zur Verfügung. Die Förderung ist an Wissenschaftler oder Unternehmen mit Ideen oder Innovationen gerichtet, die sich radikal von bestehenden Produkten, Dienstleis-

tungen oder Technologien unterscheiden, sehr riskant sind und zusätzliche Mittel brauchen, um auf den Markt zu kommen. Die Themenpalette ist dabei bewusst offen gehalten. Zusätzlich zu den finanziellen Förderungen, die es beispielsweise auch in Form von EIC *Horizon Prizes* gibt, stehen den KMUs auch Coaching- und Netzwerkprogramme zur Verfügung.

Was sowohl die Innosuisse, als auch die FFG und das EIC gemein haben: Sie richten sich nicht ausschließlich an HAWs. Das würde sich Biotechnologe Baumann zu Beginn einer DTG anders wünschen: „Die HAWs sollten erstmal einen Schutzbereich haben, um etwas aufzuholen.“ Doch nicht auf lange Sicht. Als klares politisches Bekenntnis für die anwendungsorientierte Forschung soll sie auch den Universitäten, allen voran den Technischen Universitäten, offenstehen, so Baumann.

Aber bitte ohne Abstriche!

Doch woher soll die DTG ihr Förderbudget nehmen? Hat möglicherweise am Schluss die DFG weniger Etat zur Verfügung? Das hofft Baumann nicht. „Ich bin dafür, dass keine Abstriche in der Grundlagenforschung gemacht werden“, stellt Baumann klar. „Der Staat muss für die Förderung anwendungsorientierter Forschung zusätzlich Geld in die Hand nehmen. Immerhin dürfte das Bruttosozialprodukt durch vermehrte innovative Produkte steigen und eine Investition über eine DTG quasi ausgleichen.“

Bundesministerin für Bildung und Forschung Anja Karliczek sprach sich in einem Interview mit der *Zeit* gegen eine DTG aus: „Ich bin nicht dafür, ständig neue Strukturen aufzubauen“ („Gleichwertige Wege“, 28.11.18). Stattdessen hatte das Bundeskabinett im August 2018 beschlossen, eine Agentur zur Förderung von Sprunginnovationen zu gründen. Innovationsmanager der Agentur sollen zeitlich befristet Forschungs- und Entwicklungsvorhaben mit Sprunginnovationspotenzial auswählen, steuern und beenden oder fortsetzen. „Geförderte Ideen werden über Ausgründungen, durch Unternehmen oder auch durch den Staat selbst, im Rahmen der öffentlichen Beschaffung verwertet und in den Markt eingeführt“, heißt es in einer Pressemitteilung des BMBF (075/2018). In der Experimentierphase, die für die kommenden zehn Jahre angelegt ist, sind Mittel in Höhe von rund einer Milliarde Euro eingeplant. Zum Vergleich: Das amerikanische Vorbild, die *Defense Advanced Research Projects Agency* (DARPA), aus deren Inno-

Die Innosuisse in der Schweiz fördert mit rund 175 Millionen Euro jährlich größtenteils Innovationsprojekte.

Foto: Innosuisse



ventionen Unternehmen wie Apple und Google entstanden sind, verfügt über ein Budget von circa drei Milliarden US-Dollar (rund 2,66 Milliarden Euro) – pro Jahr.

Gut gemeint

Baumann ist grundsätzlich von der Idee der BMBF-Agentur, nämlich der Förderung anwendungsorientierter Forschung, begeistert. Sie hat dennoch einen grundlegenden Nachteil, wie der Biotechnologe erläutert: „Die Idee setzt an der falschen Stelle an.“ Es dürfe nicht nur darum gehen, bereits bestehende Erkenntnisse sofort in Produkte umzuwandeln, sondern Innovationsideen überhaupt zu generieren. Das ginge laut Baumann am besten bei kleineren Projekten in der anwendungsorientierten Forschung, und zwar ausgehend von den Wissenschaftlern selbst.

Am 12. März bezog der Senat der Hochschulrektorenkonferenz (HRK) Stellung zu dem Thema. Die HRK fordert ein Programm für anwendungsbezogene Forschung, dass beim BMBF angesiedelt und für mindestens fünf und maximal zehn Jahre mit wenigstens 500 Millionen Euro im Jahr gefördert werden soll. Dabei soll es allen Hochschulen offenstehen.

Die Inhalte des Programms unterscheiden sich von denen der DTG kaum. Von Industriepartnern hingegen, wie es im FDP-Antrag erwähnt ist, steht in der HRK-Forderung nichts. Stattdessen sollen Forscher bessere Möglichkeiten erhalten, eigene Anwendungs-ideen unabhängig von externen Vorgaben voranzutreiben. Die bisherige Förderung anwendungs-naher Forschungsprojekte sei entweder primär vom Erkenntnisinteresse getrieben oder stark auf die Nachfrage aus Wirtschaft und Gesellschaft ausgerichtet, heißt es in der dazugehörigen Pressemitteilung. Dennoch sollen die geförderten Projekte neben der wissenschaftlichen auch eine gesellschaftliche beziehungsweise wirtschaftliche Relevanz vorweisen.

Baumann begrüßt diese Entwicklung: „Das geht in die völlig richtige Richtung. Der Name ‚Deutsche Transfergemeinschaft‘ wurde an den HAWs oh-

nehin gewissermaßen als Arbeitstitel interpretiert. Wenn die anwendungsorientierte Forschungsförderung nun anders umgesetzt wird, dann können wir auch damit leben.“ Doch das vorgeschlagene Programm muss zuerst einmal realisiert werden. Baumann ist optimistisch: „Wenn die HRK in einer Stellungnahme solch eine Forderung äußert, ist das schon ein Gewicht in der Waagschale.“ Dennoch bleibt abzuwarten, ob das BMBF zustimmt und welche Ergebnisse das Förderprogramm letztlich erzielt.

„Wenn das Vorhaben umgesetzt wird, müssen wir in ein bis zwei Jahren evaluieren: Wurden die richtigen Impulse gesetzt? Erzielen wir die erhofften und geforderten Erfolge?“, gibt Baumann zu bedenken. „Wenn das Programm unsere Erwartungen erfüllt, brauchen wir eine DTG nicht. Andernfalls müssen wir uns noch einmal an einen Tisch setzen, prüfen und neu nachdenken. Dann kann eine DTG möglicherweise wieder ein Lösungskonzept sein.“

Juliet Merz



F · S · T[®]
FINE SCIENCE TOOLS

CLASSIC CRAFTSMANSHIP

Scissors • Retractors • Magnifiers • Probes & Hooks • Bone Instruments
Animal Identification Hemostats • Forceps • Surgical & Laboratory Equipment
Feeding Needles • Spatulae & Spoons Wound Closure • Surgical Plates
Instrument Care & Sterilization • Rongeurs • Scalpels & Knives Clamps • Pins & Holders • Needles & Needle Holders • Student Quality Instruments & Much More



FINE SURGICAL INSTRUMENTS FOR RESEARCH™

VISIT US AT FINESCIENCE.DE
OR CALL +49 (0) 6221 905050

Wer hat's geschrieben?

Hans Zauner zum Gerangel um Autorenschaften und Paper-Positionen.

Als *Editor* reibt man sich öfter die Augen, wenn zwischen den vielen normalen Manuskripten mal wieder Wunderliches auf dem Schreibtisch landet. Aber dieser Sternenhimmel auf der Titelseite eines Genomik-Manuskripts, frisch eingereicht zur Begutachtung bei einem *Open-Access-Journal*, war wirklich etwas Neues: Neben den üblichen hochgestellten Zahlen für die diversen Heimstätten der gut zwei Dutzend Autoren zierte die ersten elf Forschernamen noch jeweils ein kleiner Stern. Die Asteriske waren keine Gender-Sternchen, sondern wiesen dezent aber nachdrücklich darauf hin, dass diese elf Genomiker *Equal Contributors* seien – sich also alleamt „Erstautor“ nennen wollen.

Dass sich zwei oder auch mal drei Autoren die Erstautorschaft teilen – gut, das ist oft verständlich. Beispielsweise dann, wenn einer die Genetik und die andere die Biochemie gemacht hat – und beides gleich wichtig für die Arbeit ist. Aber elf?

Damit nicht genug, hatten die letzten vier Autoren noch ein kleines hochgestelltes Kreuz, das sie gemeinsam als *Corresponding Authors* auswies – obwohl für die Rolle des Korrespondenten doch eigentlich eine Person ausreicht.

Am Ende haben die Herausgeber der Zeitschrift nicht herausgefunden, was genau das sollte – und wie es wohl möglich sein könnte, dass elf Autoren jeweils genau gleich viel zu einem (ansonsten nicht sehr umfangreichen) Paper beigetragen haben wollten. Der Wunsch wurde jedenfalls als reichlich exzentrisch abgebügelt.

Nicht nur diese Anekdote macht jedoch klar: Autorschaft ist eine Währung, die Wissenschaftler in Karriere und Forschungsgeld ummünzen. Und Erster auf der Autorenliste zu sein, zählt eben deutlich mehr, als irgendwo in der Mitte zu schwimmen. In China gibt es mancherorts sogar eine finanzielle Belohnung für jede Erstautorschaft in einem „ordentlichen“ Journal. Und noch mal extra Kohle für jeden *Corresponding Author*. Die *Equal-Contributor-Sternchen* sind da Gold wert – im Wortsinn.

Plötzlich meldet sich einer aus der anderen Gruppe

Aber auch ohne direkte finanzielle Belohnung und Sternchen-Inflation gibt es immer wieder Streit um die Autorenliste. Sei es, weil mehrere Autoren die *Pole Position* beanspruchen, oder weil sich jemand vernachlässigt fühlt – oder aus irgendeinem anderen

Grund. Besonders nervenaufreibend sind diese Querelen, wenn sie erst losgehen, *nachdem* ein Paper den Begutachtungsprozess überstanden hat. Der Artikel könnte dann prinzipiell erscheinen, aber manche Autoren karren plötzlich nach: Wer darf ganz nach vorne, und wer bekommt die Ehre, als Letztautor über dem Manuskript zu thronen?



Grafik: iStock / AdrianHillman

Auch kommt es durchaus vor, dass plötzlich Leute aus anderen Laboren auf den Plan treten, wenn sie von einer bevorstehenden Veröffentlichung Wind bekommen haben und sich auch noch ein Plätzchen in der Autorenzeile sichern wollen – manchmal, nachdem das Werk schon geschrieben und vielleicht sogar begutachtet ist. Da melden sich tatsächlich hin und wieder Kollegen anderer Arbeitsgruppen zu Wort, die in grauer Vorzeit Materialien spendiert hatten – frei nach dem Motto: „Ohne diese Probe wäre das Paper doch gar nicht zustande gekommen, wieso sind wir also nicht mit drauf“?

Und dann will auch noch der Institutschef mit drauf

Und wenn es ganz dumm läuft, hat dann auch der Institutsleiter den Braten gerochen – und erinnert sich, dass er ja durchaus einmal mit den Autoren über das Projekt gesprochen hatte. Und überhaupt: Wer hat denn das alles bezahlt? Die Letztautorschaft muss her, sonst darf das Paper nicht raus.

Gerade letztere Situation – Anekdoten zufolge gar nicht so selten – zeigt, dass beim Publizieren allzu oft das Recht des Stärkeren herrscht. Häufig fahren die Etablierten die Ell-

bogen aus, und HiWis oder Projekt-Studenten, die sich im Labor die Arme lahm gearbeitet haben, ziehen den Kürzeren. Was ihnen dann bleibt, ist oftmals eine freundliche, aber mehr oder weniger wertlose Erwähnung in den *Acknowledgements*.

Aber gut jetzt, das soll hier eigentlich kein *Rant* werden. Sondern vielmehr ein Hinweis, dass es auch anders geht.

Wer Autor sein darf, und wer nicht – dafür gibt es nämlich sinnvolle Regeln, aufgestellt beispielsweise vom *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE). Das ICMJE vertritt zwar in erster Linie Herausgeber medizinischer Fachblätter. Aber auch viele Journale in nicht-medizinischen Feldern der Lebenswissenschaften orientieren sich an diesen Kriterien – oder an vergleichbaren Statements anderer Verbände. Nur: Unter den Autoren selbst scheinen diese Prinzipien weniger bekannt zu sein als in den Redaktionen der Journale. Stattdessen herrscht bei ihnen häufig das Gesetz des Dschungels.

Also hier noch mal extra für sie: Autor sollte den ICMJE-Kriterien zufolge sein, wer...

... 1.) substantiell zur Konzeption der Arbeit beiträgt oder an der Beschaffung, Analyse beziehungsweise Interpretation der Daten mitwirkt.

UND

2.) am Entwurf oder der Bearbeitung des Manuskripts in intellektuell bedeutender Weise mitwirkt

UND

3.) die endgültige Version abgesegnet hat

UND

4.) Verantwortung für die Arbeit übernimmt und auf mögliche Fragen bezüglich der Integrität des Werks reagiert.

(Exakter formuliert und mit ausführlichen Erläuterungen kann man die ICMJE-Prinzipien hier im Original nachlesen: <https://bit.ly/1ruKdnU>)

„Ehrenautoren“ aller Art sind damit selbstverständlich raus. Und Chefs, die nur für das Chef-Sein auf jedem Paper ihrer Arbeitsgruppe stehen wollen, haben demnach auch nichts auf der Autorenliste zu suchen – es sei denn, sie erfüllen alle vier Kriterien. Am Ende der Sätze steht jeweils *UND*, nicht *ODER*.

Eine andere Unsitte wurde vor einigen Jahren unter dem Schlagwort „*Research Parasites*“ kontrovers diskutiert: Forscher, die einmal einen Datensatz publiziert haben – und dann bei jedem weiteren Paper Koautor sein wol-

len, in dem eine andere Gruppe deren Daten neu analysiert oder in irgendeiner Form weiternutzt. Auch hier gilt: Die Ersteller der Daten müssen die vier Kriterien für Autorenschaft erfüllen, wenn sie mit auf das neue Paper wollen.

Was tun bei Projekten mit mehr Autoren als Wörter im Paper?

(Und abgesehen davon: Nein – Forscher, die anderer Leute publizierte Daten analysieren, ohne selbst zu experimentieren, sind keine „Forschungsparasiten“! Aber das ist wieder ein anderes Fass).

Genau so gelten die Anforderungen an den Autorenstatus allerdings auch umgekehrt für Mitarbeiter, die technische Hilfe leisten – zum Beispiel Gele fahren, Platten austreichen oder Sequenzierer bedienen. Publizierwillige HiWis, TAs, Studenten und sonstige Laborpraktiker sollten daher aufpassen, dass sie nicht über den Tisch gezogen werden, wenn es ans Veröffentlichen geht. Wer beispielsweise als HiWi mit auf dem Paper stehen will, sollte das am besten gleich zu Anfang eines Projekts besprechen – und dann auch beim eigentlichen Entwurf des Manuskripts mitarbeiten. Sonst könnten die anderen Autoren den fleißigen Mitarbeiter am Ende doch in die *Acknowledgements* verbannen – mit Verweis: „War ja nur rein technische Hilfe.“

Und dann gibt es ja noch diese Mammutprojekte, an denen beinahe mehr „Autoren“ mitwirken als letztlich Worte im Paper stehen – wie etwa nicht selten der Fall in Genomik oder Teilchenphysik. Wie hier die geforderte „substantielle Mitarbeit“ aller Autoren in der Praxis überhaupt aussehen kann, sei mal dahingestellt.

Die ICMJE-Regeln, oder vergleichbare Regeln anderer Verbände, lösen natürlich nicht alle Streitfragen. Was genau ein substanzieller Beitrag ist und wer letztlich den größten Batzen geleistet hat, all dies müssen die Beteiligten im Einzelfall aushandeln.

Aber die Prinzipien des ICMJE sind Leitpfosten, um zu einer fairen Besetzungsliste für das Opus zu kommen. Der Clou für ein spannendes Paperschreiben ist da-

bei die frühe Kommunikation. Wer kommt mit aufs Paper, wer wird Erstautor, wer wird der „Korrespondent“? All das sollte rechtzeitig geklärt werden – lange, bevor die ersten Worte in den Computer gehackt werden.

An der *eigentlichen* Ursache, wieso Diskussionen über Autorenschaft oft so unentspannt verlaufen, können jedoch auch die ICMJE-Regeln nichts ändern. Forschungsförderer und diejenigen, die über Karrieren entscheiden, müssten sich dazu vielleicht von der überdimensionierten Bedeutung lösen, die sie

dem *Research Paper* zukommen lassen. Gäbe es stattdessen eine größere Vielfalt beim Bewerten von Forscherleistungen, könnte man zum Beispiel auch für das Bereitstellen von Datensätzen direkten *Credit* vergeben – unabhängig von der Publikation eines Papers. Oder für das Programmieren von Software, oder für das Erstellen von Datenbanken und Lehrmaterialien,...

Dann könnten sich die Forscher vielleicht so manches peinliche Gerangel um Autorenlisten sparen.

invitrogen

2019

Attune NxT Flow Cytometer

Flow cytometry instrument

Forget flow cytometry as you know it

Fast, reliable performance. Powerful, intuitive software. More lasers, including a six-channel violet laser configuration. And many other features engineered around your needs. The Invitrogen™ Attune™ NxT Flow Cytometer is modern technology for today's science—and tomorrow's discoveries.

Find out more at thermofisher.com/attune

For Research Use Only. Not for use in diagnostic procedures. © 2019 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified. COL23095 0119

ThermoFisher
SCIENTIFIC



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (19)

Liebe DFG, verlost doch Eure Fördergelder!

Fördergelder nach Peer-Review-Verfahren verteilen? Ineffektiv und höchst unbefriedigend – erwiesenermaßen! Warum also nicht gleich eine Antrags-Lotterie einführen?

Kennen Sie den schon? „Leider muss ich Ihnen mitteilen, dass die Deutsche Forschungsgemeinschaft nach eingehender Prüfung durch die zuständigen Ausschüsse Ihrem Antrag auf Gewährung einer Sachbeihilfe nicht entsprechen konnte.“ Vermutlich ja, denn das ist der Standardsatz in den Ablehnungsschreiben der DFG. Und so oder so ähnlich lesen wir ihn auch von anderen Fördergebern.

Rein statistisch gesehen passiert uns das leider recht häufig. In der Biomedizin liegen die Förderquoten zwischen 5 und 30 Prozent.

Häufig empfinden wir solche Ablehnungen von Anträgen als persönliche Kränkungen. Nicht ganz zu unrecht, haben wir doch unsere besten Ideen reingeschrieben, meist auch schon einige Ergebnisse verarbeitet, die wir „schon im Kasten hatten“, das Ganze gar mit viel Prosa aufgehübscht, dazu den wichtigsten möglichen Gutachtern durch strategisch platzierte Zitate geschmeichelt und so weiter. Und dann die Ablehnung!

Also noch mal von vorne: Alles umschreiben, wieder einreichen – vielleicht bei einem anderen Fördergeber. Womit man als Forscher eben so seine Zeit verbringt. Wenn man nicht gerade selber die Anträge Anderer begutachtet. Ganze 40 Prozent ihrer Zeit verbringen Wissenschaftler heutzutage mit dem Schreiben oder Begutachten von Anträgen.

Dabei kennen wir doch *alle* die Misere des Antragswesens: Hoher Aufwand für alle Beteiligten (auch bei den Förderinstitutionen); häufig marginale Expertise im Review-Prozess; am Ende doch eher Förderung von Mittelmaß, wohingegen wirklich Neues und Risikoreiches auf der Strecke bleiben; fehlende Kriterien für den zukünftigen Erfolg der Projekte; „Gutachter-Seilschaften“ und Interessenkonflikte; Mat-

thäus-Effekt („Wer hat, dem wird gegeben“); Bevorzugung etablierter Forscher und Mangel an Fairness,... – um nur einige von denen zu nennen, die die wenigsten von uns abstreiten würden.

Aber wir Wissenschaftler scheinen eine Schafsnatur zu haben. Trotz allgegenwärtiger Kritik – insbesondere unter befreundeten Kollegen und nach ein paar Bier – drehen wir unbeirrt weiter das Hamsterrad. So ist das System halt, und ein anderes haben wir nicht.

Dabei gäbe es recht naheliegende Alternativen zum Peer Review von Forschungsanträgen. Sie sind sogar sehr plausibel. Nur wurde keine davon bislang im großen Maßstab ge-

»Warum experimentieren wir Wissenschaftler nicht auch mal in Sachen Antragswesen?«

testet – obwohl es doch kaum noch ineffektiver und unbefriedigender werden kann als mit dem gegenwärtigen Prozedere.

Entsprechend wäre doch jede Menge Raum zum Experimentieren da! Wissenschaftler neigen doch zu genau dieser Tätigkeit, warum nicht auch mal in Sachen Antragswesen?

Über eine solche prinzipielle Alternative hat der Narr schon vor einiger Zeit berichtet: Grundfinanzierung von Wissenschaftlern, kombiniert mit Peer-to-Peer-Förderung. Dabei müssen Wissenschaftler einen bestimmten Anteil ihrer Grundfinanzierung an andere Forscher ihrer Wahl weitergeben. (Wem das jetzt Spanisch vorkommt, der sei eingeladen, sich das nochmals anzuschauen, *LJ* 6/2017: 22-23). Dieses System macht viel Sinn – ist aber recht radikal und dürfte es daher im konservativen Wissenschaftsbetrieb schwer haben, je ernsthaft auf den Prüfstand zu kommen.

Eine andere Idee hat dagegen womöglich größere Chancen, umgesetzt zu werden – wiewohl auch die hinreichend verrückt klingt: die Förderlotterie!

Mindestens drei große Fördergeber weltweit experimentieren derzeit mit Systemen, bei denen der Zufall eine wichtige Rolle in der Förderentscheidung spielt: die „Explorer Grants“ des Health Research Council of New Zealand, die „Seed Projects“ von New Zealand’s Science for Technology Innovation und – man höre und staune! – hier in Deutschland die Volkswagenstiftung mit ihrer Förderlinie „Experiment!“. Deren Motto lautet quasi: „Forschungsförderung hat ohnehin schon Lotterie-Charakter, dann lasst uns doch gleich eine ordentliche daraus machen.“

Das Ganze ist indes weniger verrückt, als es klingt, hat zudem eine Historie, die bis ins 19. Jahrhundert zurückreicht, und basiert auf einer Reihe von soliden theoretischen Arbeiten und Simulationen. Wie also funktioniert so eine Förderlotterie? In ihrer reinsten Form ganz einfach:

Wissenschaftler stellen Anträge. Diese werden einem initialen Check unterworfen, wonach das ausselektioniert wird, was ganz offensichtlich keinen Sinn macht, nicht den formalen Vorgaben entspricht *et cetera*. Dann kommt alles, was übrig bleibt, in einen Topf, und man zieht so viele Anträge raus, wie insgesamt gefördert werden können.

Das lässt sich natürlich weiter verfeinern. Zum Beispiel bei den Kriterien der Vorselektion. Hier kann man etwa ein Minimalset von Anforderungen einführen, das sowohl das wissenschaftliche Œuvre des Antragstellers, als auch die verfolgten Hypothesen und angewandten Methoden einbezieht. Diese sollten aber relativ breit und offen gehalten werden, denn sonst würde man womöglich doch gerade die unorthodoxen Ideen und verborgenen Fertigkeiten der Antragsteller eliminieren.

Alternativ könnte man auch die Top-Anträge des initialen Review direkt fördern, und nur den „mittleren Bereich“ auslosen – also die Anträge zwischen den eindeutigen Tops und Flops. Auch eine gewichtete Lotterie ist denkbar, in welcher der Zufall dosiert eingespist wird: Je besser die Noten im initialen

Review waren, desto mehr „Lose“ erhält der Antrag – wodurch sich die Chancen erhöhen, gezogen zu werden.

In jedem Fall wird man sich in den Lotterieverfahren mit relativ kurzen Anträgen begnügen können, da die Prosa ja ohnehin nicht evaluiert wird. Dazu sollte die Lotterie öffentlich sein, die Details des Zufallsprozesses transparent, und die Kriterien sowie die Ergebnisse des initialen Reviews offen zugänglich.

Aber was bringt das Ganze? Paradoerweise eine fairere Selektion von Geförderten als im *Peer Review*! Denn der zieht willkürlich eine Grenze zwischen Geförderten und Abgelehnten. Jeder, der schon mal in *Review Panels* saß, kennt den Prozess. Man reiht die Anträge nach den Noten aus der Begutachtung und zieht dann eine Linie, unterhalb derer keine Fördermittel mehr zur Verfügung stehen, weil sie für die Projekte oberhalb der Linie ausgegeben wurden.

Aber haben die Projekte unterhalb und oberhalb der Linie wirklich unterschiedliche Potenziale, erfolgreich zu sein? Meist reden sich die Mitglieder des *Review Panels* die Köpfe darüber heiß – und schieben Anträge mal nach oben, mal nach unten. Dabei ist völlig evidenz-



Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

Ulrich Dirnagl

leitet die Experimentelle Neurologie an der Berliner Charité und ist Gründungsdirektor des QUEST Center for Transforming Biomedical Research am Berlin Institute of Health. Für seine Kolumne schlüpft er in die Rolle eines „Wissenschaftsnarren“ – um mit Lust und Laune dem Forschungsbetrieb so manche Nase zu drehen.

befreit, dass dies was bringt. Denn wenn eines wirklich klar hervorgeht aus der Wissenschaftsforschung, dann dies: Der *Peer-Review*-Prozess, ganz egal welcher Art, ist weder *prädiktiv* noch *konsistent*.

Prädiktiv ist er weder für das Potenzial noch den zukünftigen Erfolg von geförderten Projekten. Dies weniger, weil die Gutachter sich häufig nicht genug mit den Anträgen auseinandersetzen, oder weil sie zu wenig Expertise zu deren Beurteilung haben, oder weil sie Vorurteile beziehungsweise Interessenkonflikte haben. Nein – vielmehr hauptsächlich deshalb, weil es für zukünftigen Erfolg von Anträgen gar keine belastbaren Kriterien gibt.

Der *Peer-Review*-Prozess ist zudem nicht ausreichend *konsistent*, da eine Wiederholung mit anderen, aber gleich qualifizierten Gutachtern nicht annähernd zu den gleichen Resultaten führt. Auch hierfür gibt es solide Evidenz.

Eine reine Lotterie ist daher fairer, weil sie Antragsteller grundsätzlich gleich behandelt, für deren Unterscheidung es keine gesicherten Kriterien gibt. Fair ist sie auch darin, dass sie allen Qualifizierten eine Chance gibt – ob Frau ob Mann, ob jung ob alt, und auch wenn diese nicht im Windschatten einer großen Institution oder eines etablierten Netzwerkes fahren.

Zusätzlich reduziert die Lotterie den Gesamtaufwand massiv – sowohl auf Seiten der Antragsteller (kürzere Anträge), als auch insbesondere bei den Gutachtern und den Administratoren der Fördergeber. Sie ist daher effizienter – und setzt somit Zeit und Ressourcen frei für echte Wissenschaft.

Der interessanteste Vorteil der Lotterie liegt allerdings darin, dass sie Diversität und Innovation fördert. In der Lotterie würden sicher auch viele *Mainstream*-Projekte ausgelost. Schließlich schreiben rein statistisch die meisten von uns *Mainstream*-Anträge, sonst gäbe es den *Mainstream* ja gar nicht. Aber weil der *Mainstream* durch das Zufallsprinzip nicht positiv selektiert wird, würden mehr *Breakthrough* und *Disruption* gefördert – oder wie auch immer man das kategorisieren mag. Nicht zuletzt auch deshalb, weil mehr Anträge ins System kämen, die wir momentan gar nicht sehen, weil in Vorwegnahme einer Ablehnung sie keiner überhaupt erst stellt.

Jetzt haben Sie sicher eine Reihe von Bedenken. Würde die Einführung eines solchen Systems nicht zu einem Aufschrei führen? Wenn schon nicht bei den Wissenschaftlern, so doch in der Öffentlichkeit: „Sieh her, die Wissenschaftler verlosen unser Steuergeld – jetzt sind sie völlig verrückt geworden!“ Und würde so ein System nicht zu einer massiven Erhöhung von Anträgen niedriger Qualität

führen? *Quick and dirty*, einfach um ein Los in der Lotterie zu haben? Womit das gewonnene Fördergeld wiederum für unsinnige Aktivitäten verprasst würde!

Zunächst einmal sollten wir uns daran erinnern, dass auch im gegenwärtigen System viel Müll produziert wird – gefördert aus öffentlichen Mitteln. Und das mit erheblichem Aufwand bei der Selektion des Mülls. Außerdem könnte sich das Problem dadurch beheben lassen, dass Wissenschaftler, die das System mit minderwertigen Anträgen fluten, aus dem System ausgeschlossen werden.

Und wo bleibt der Aufschrei konkret? Er ist ausgeblieben! 2017 hatte die Volkswagenstiftung begonnen, eine Antragslotterie zu testen. Dafür verdient sie höchstes Lob! Sie tut genau das, was wir Wissenschaftler auch tun: Wenn wir eine plausible und relevante Hypothese haben, führen wir ein Experiment durch, um diese zu widerlegen – oder aber Evidenz für ihre Richtigkeit zu gewinnen.

Genau so geht die Volkswagenstiftung bei ihrem „Experiment!“-Programm vor. Sie vergibt Fördermittel in einem teilrandomisierten Verfahren über eine Lotterie – und evaluiert das Ganze mittels Begleitforschung. Die Kernfrage dabei: Unterscheiden sich klassisch per

»Eine reine Lotterie ist fairer, weil sie alle Antragsteller grundsätzlich gleich behandelt.«

Peer Review ausgewählte Projekte in ihrem Verlauf und Erfolg von solchen, die einfach ausgelost wurden?

Die DFG dagegen schießt ihre Milliarden in die Projektförderung und setzt seit ihrem Bestehen exklusiv auf das *Peer-Review*-Verfahren. Ohne sich um Evidenz für dessen Effizienz zu bemühen, und trotz der auch dort diskutierten offensichtlichen Mängel des gegenwärtigen Verfahrens.

Warum testet die DFG nicht ebenso alternative Auswahlverfahren und Förderformate – selbst wenn es nur weniger als ein Promille ihres Fördervolumens beträfe? Ganz einfach: Die DFG ist die zentrale Selbstverwaltungsorganisation der Wissenschaft in Deutschland – wir Wissenschaftler „sind“ also die DFG. Und wir haben eine Schafsnatur!

Ein Link zum „Experiment!“ der Volkswagenstiftung sowie weiterführende Literatur und Links finden sich wie immer unter: <http://dirnagl.com/lj>



Inhalte
verantworten

Fakten
erkennen

Propaganda
entlarven

Sprache
beherrschen

Freie Presse

Wissen, wen man liest.



Erlebnisse einer TA Feinmechanik oder was?

Das Tolle an Laborgeräten ist: Sie funktionieren meist einwandfrei. Das Doofe ist: Manchmal eben nicht!

Manchmal kommt dann ein Techniker der Firma vorbei und schafft es, das Gerät wieder mit Leben zu füllen. Für kleinere Problemchen oder Wünsche gibt es an manchen Arbeitsstätten aber auch eine hausinterne Werkstatt. Deren Mitarbeiter beherrschen auch den ein oder anderen Wiederbelebungsversuch.

Eine super Einrichtung, eigentlich! Jedes Mal, wenn ich in unserer Werkstatt bin und etwas in Auftrag gebe, bin ich von Neuem überrascht, was eigentlich alles möglich ist. Wenn es denn tatsächlich so weit kommt, dass sich jemand meines Falles annimmt...

Neulich war es mal wieder so weit: ich hatte einen – wie es die Werkstatt-Mitarbeiter nennen – „Kleinauftrag“. Ich ging also mit meinem Corpus Delicti in der Hand zielstrebig in das Büro der Werkstatt. Dort schilderte ich dem Mann mein Anliegen, und der schickte mich geradewegs in die richtige Abteilung: „Da müssen Sie in die Mechanik zum Dieter. Gang entlang, letztes Zimmer links.“

„Mache mer des mit'm Fünfer?“

Brav folgte ich den Anweisungen. Schließlich angekommen erklärte ich wiederum mein Anliegen. Antwort: „Das macht der Manfred in der Feinmechanik. Ein Stock tiefer, Zimmer 124!“

Ich packte also meine Sachen bei Dieter wieder zusammen und machte mich auf den Weg zu Manfred. Der war irgendwie auch nicht begeistert von meinem Anliegen (ich gehe jetzt mal davon aus, dass er nichts persönlich gegen mich hatte). „Wer hat Sie denn jetzt zu mir geschickt?“ „Der Dieter“, lächelte ich ihn an.

Ich wusste ja nicht, wie sich die beiden Herren so verstanden. Aber scheinbar wollte Manfred nicht mehr

widersprechen, wenn ich sogar von Dieter persönlich geschickt wurde. „Aha“, war erstmal alles, was ich aus Manfred rausbekam. Dazu zog er die Augenbrauen hoch und begutachtete mein mitgebrachtes Musterteil – und dann den Rohling, den ich dabei hatte.

„Und des soll dann so aussehe wie des da“, war die zumindest inhaltlich korrekte Feststellung – grammatikalisch könnte man drüber streiten. „Ja, das wäre toll. Können Sie mir das bitte machen?“ Ich legte große Hoffnung in meinen Gesichtsausdruck.

Ein weiterer Mitarbeiter der Feinmechanik kam dazu. Manfred zu ihm: „Klaus, sach ehmal, was denkste: Mache mer des mit'm Fünfer?“ Klaus musterte erstmal mich. Von oben nach unten. Bevor ich mir Gedanken machen konnte, was denn ein Fünfer überhaupt ist, überlegte ich fieberhaft, was man denn mit besagtem Fünfer womöglich an mir machen konnte.

Klaus widmete sich kurz meinem Problemfall. „Kann man versuchen. Oder 'nen Vierer mit 'nem Leichtmetall“, so schließlich dessen fachmännische Aussage. „Dann wär's aber doch was für den Dieter in der Mechanik!“ Oh weh, wo doch der Dieter mich siegessicher zum Manfred geschickt hatte.

„Nee, ich glaub', mir probier'n des mi'm Fünfer, oder?“ schaute Manfred mich fragend an. Ja, sehr lustig, Manfred – was weiß ich denn? Ich war ja schon mal froh, dass ich nicht mehr im Fokus des Fünfer stand.

Klaus verließ das Büro – und war damit schon mal raus aus der Sache. Zu mir gewandt meinte Manfred: „Ich meld' mich dann, aber net vor nächster Woch!“

Ich ging zurück ins Labor. Vielleicht besorge ich mir auch mal 'nen Fünfer, nur um die Männer beim nächsten Mal zu beeindrucken.

Annette Tietz

21.– 23. Mai 2019
Hannover • Germany

labvolution.de

Jetzt
Ticket sichern!

Braunschweig / Tübingen / Konstanz

Der Beginn des Stoffwechsels?

Pyrit, auch als Katzensgold bekannt, ist das häufigste Eisen-Schwefel-Erz unserer Erde. Bereits zu Urzeiten wurde es in marinen Hydrothermalquellen gebildet, die derzeit als wahrscheinlichster Ort für die Entstehung des Lebens gelten. Die Pyritbildung soll demnach den entscheidenden energieliefernden Prozess für einen autokatalytischen Stoffwechsel darstellen, aus dem später Leben hervorging.

Michael Pester von der Braunschweiger DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, Joana Thiel und Bernhard Schink von der Universität Konstanz sowie James M. Byrne und Andreas Kappler von der Universität Tübingen beschreiben nun, dass auch Bakterien durch Umwandlung von Eisensulfid und Schwefelwasserstoff zu Pyrit Energie gewinnen können. Mikroorganismen aus Sedimenten und Kläranlagen, denen sie lediglich diese beiden Verbindungen samt Kohlendioxid als Substrate anboten, bildeten daraus Pyrit und Methan (PNAS, doi: 10.1073/pnas.1814412116). Dies allerdings nur über Zeiträume von mehreren Monaten – wodurch die Energieausbeute aus diesem Prozess sehr mager ausfällt.

Frankfurt

Gift à la Carte

In der Pharmaforschung gibt es einen alten Trick: Hat man erstmal einen interessanten Wirkstoff entdeckt, basteln Chemiker weiter daran herum, um vielseitige Medikamente daraus zu machen. Genau dieses Feintuning wenden Bakterien draußen in der Natur schon viel länger an, berichten Frankfurter Mikrobiologen um Helge Bode in *Nature Chemical Biology* (doi: 10.1038/s41589-019-0246-1). In *Xenorhabdus szentirmaii*, einem bakteriellen Symbionten in Fadenwürmern, fanden sie

zwei Gencluster, die für die Biosynthese unterschiedlicher Phenazin-Derivate zuständig sind. Die verschiedenen Varianten, die auf dem gleichen chemischen Gerüst aufbauen, helfen den Bakterien beim gezielten Kampf gegen andere Mikroorganismen.

Diese Entdeckung wirft natürlich gleich wieder neue Fragen auf, erklärt Projektleiter Bode: „Spannend ist nun herauszufinden, wie die Bakterien eigentlich merken, welche Derivate gerade benötigt werden.“

Bonn

Von der Qualle direkt ins Herz

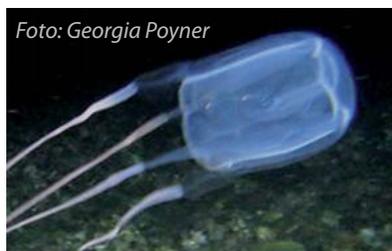


Foto: Georgia Poyner
Carybdea rastoni: Würfelqualle mit Augen

Eine Besonderheit der Würfelqualle *Carybdea rastoni* sind ihre empfindlichen Augen (Ocellen). Und ganz typisch für Sinneszellen, spielen auch in den Quallengaugen Rezeptor-gekoppelte G-Proteine eine Rolle.

Die stimulierenden G-Proteine wiederum kennen auch Kardiologen gut, denn sie steuern unter anderem Herzrhythmus und Pulsgeschwindigkeit. Diese funktionelle Ähnlichkeit haben Bonner Forscher um Philipp Sasse genutzt, um im Mausmodell eine neue optogenetische Methode auszuprobieren (*Nature Comm.*, doi:10.1038/s41467-019-09322-7). Transgene Mäuseherzen, die den „JellyOP“-Rezeptor – das ist im Prinzip einfach nur ein fetziger Name für einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor aus der Würfelqualle – in ihren Herzzellen exprimieren, lassen sich mit Lichtimpulsen beeinflussen.

Anders als bei pharmakologischen Experimenten am Herzen können die Forscher durch gezielte Lichtsignale kontrollieren, wo die stimulierenden G-Proteine aktiv werden – und wo nicht. Die Bonner wollen so das komplexe Wechselspiel zwischen verschiedenen Regionen des Herzens untersuchen.

Als *Proof of Concept* konnten die Wissenschaftler zeigen, dass sich die *Downstream*-Effekte der stimulierenden G-Proteine im linken und rechten Atrium des Herzens unterscheiden. Nach Stimulation des linken Vorhofs bekamen die Mäuse Herzrhythmus-Störungen. Das gleiche Experiment am rechten Vorhof beschleunigte dagegen nur den Puls.

Hans Zauner

Reagenzien
Forschung & Entwicklung
Lebensmittel
Qualitätsmanagement
Pharma
Umwelt
Workflow-Optimierung
Konferenzen
The integrated lab
Life Science Spotlight
Wissenschafts-Symposium
smartLAB

BIOTECHNICA FORUM
world of labs.
LABVOLUTION
LAB USER Dialogue
LABVOLUTION AWARD

Analytik
Jobs & Karriere
Biotechnologie
Chemikalien
Startups
Labortechnik & -infrastruktur
LIMS & Software
Laborautomation
Genom-Editing
Mikrobiomforschung
Molekulare Zellbiologie

Netzwerk im Knochen

Essen: Knochen verleihen nicht nur Stabilität, sondern stehen darüber hinaus in engem Kontakt mit dem Kreislaufsystem. Ermöglicht wird dies durch hunderte von kleinen Blutgefäßen, die den Knochen durchziehen und erst jetzt entdeckt wurden.

Knochen und Blutkreislauf, beides ist enger miteinander verwoben, als gemeinhin bekannt. Intensivmediziner wissen das, denn über eine sogenannte intraossäre Infusion bringen sie Medikamente schnellstmöglich in den Blutkreislauf von Patienten, bei denen sich kein venöser Zugang finden lässt. Dabei wird ein Knochen angebohrt und die Infusionslösung direkt ins Knochenmark injiziert. Trotz dieser medizinischen Relevanz war bislang unklar, wie der schnelle Blutaustausch zwischen Knochen und Blutkreislauf möglich ist, denn immerhin stellt die harte Knochensubstanz eine effektive Barriere für den Blutaustausch dar.

Mehr als Gerüstsubstanz

Eine Erklärung fand kürzlich ein Team unter der Leitung von Matthias Gunzer und Anja Hasenberg vom Institut für Experimentelle Immunologie und Bildgebung der Universitätsklinik Duisburg-Essen mehr oder weniger per Zufall (*Nature Metabolism* 1: 236-50). Die Publikation sorgte dementsprechend für Aufsehen, wie Gunzer bestätigt: „Noch nie haben wir eine derartige Resonanz auf einen unserer Artikel erhalten.“

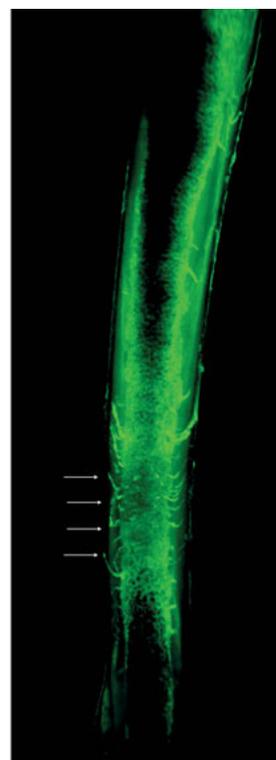
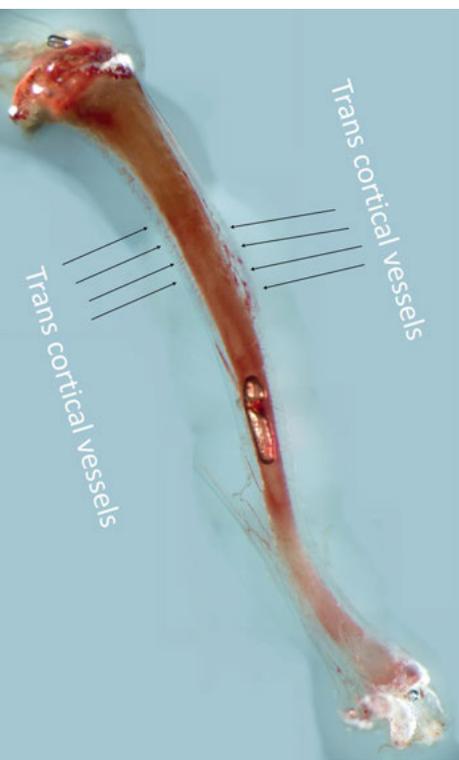
Warum aber sind Röhrenknochen – sonst vor allem als Stützapparat und Ansatzpunkt für Sehnen und Muskeln bekannt – überhaupt so wichtig für den Blutkreislauf? Dies liegt an ihrem „Innenleben“, der Markhöhle, in der sich das Knochenmark mit den blutbildenden Stammzellen befindet. Umgeben ist dieser zentrale Hohlraum von einer hautartigen Bindegewebsschicht, dem Endost. Darum herum liegt die harte Knochensubstanz aus überwiegend Typ-I-Kollagen und Hydroxyapatit, die wiederum von einer Haut umgeben ist, dem Periost. Diese Knochenhaut steht mit dem Blutkreislauf des Körpers in Verbindung. „Bei Mäusen gab es bei einem typischen Röhrenknochen wie dem Schienbein klare Hinweise auf 10 bis 15 zuführende Arterien“, erklärt Gunzer, wie man sich bislang die Blutversorgung des Knochens vorstellte. „Etwa auf der Hälfte des Knochens existiert eine Öffnung, an der die Nährarterie eintritt. Die restlichen Arterien verteilen sich auf die beiden Gelenkköpfe. Außerdem existieren zwei austretende Venen, eine in der Mitte bei der Nährarterie und eine am oberen Gelenkkopf.“

Dieses Bild haben die Essener nun aber gehörig umgekrempelt: „Wir konnten jetzt zeigen, dass die Masse des Blutflusses – etwa 80

Prozent des arteriellen Zu- und 60 Prozent des venösen Abflusses – quer durch den Knochen verläuft.“ Offensichtlich verbindet ein Netzwerk aus hunderten von Kapillaren, die sowohl dem arteriellen als auch dem venösen Blutsystem zugeordnet werden konnten, das Blutgefäßsystem des Knochenmarks mit dem Periost. Durch diese transkortikalen Blutgefäße können Blutzellen wie neutrophile Granulozyten innerhalb weniger Minuten aus dem Knochenmark in den Blutkreislauf wandern, wie Gunzers Team eindrucksvoll demonstrierte.

Gläserne Knochen sorgen für Durchblick

Dass diese Blutgefäße sich bis jetzt verstecken konnten, hängt wohl damit zusammen, dass neue bildgebende und präparative Methoden nötig waren, um sie aufzuspüren. Dazu gehört die Lichtscheibenmikroskopie, deren Prinzip Gunzer mit einem anschaulichen Vergleich erklärt: „Wenn wir ein mit Wasser gefülltes Plastikröhrchen mit einem Laserpointer bestrahlen, wird aus dem Laserpunkt ein Laserstreifen. In der Lichtscheibenmikroskopie geschieht das Gleiche mithilfe einer zylindrischen Linse. Durchstrahlt man jetzt mit



Sowohl im „durchsichtigen“ Knochen (li., siehe Text), als auch mit Lichtscheibenmikroskopie (mi. & re.) lassen sich die transkortikalen Blutgefäße sichtbar machen.

Foto: AG Gunzer

dem Laserstreifen ein dreidimensionales Gewebe, wird daraus ein Laserblatt.“

Mittels Laserblatt erzeugten die Forscher optische „Dünnschnitte“ des fluoreszenzmarkierten Knochens, die sich anschließend zu einem dreidimensionalen Bild zusammensetzen ließen. „An einem harten Knochen lässt sich diese Technik aber natürlich nicht anwenden“, schränkt Gunzer ein. Praktisch, dass die Essener zuvor eine Methode entwickelt hatten, um den Knochen durchsichtig zu machen. „Wenn man vorsichtig ist, wird zwar der Knochen durchsichtig wie Glas, die Blutgefäße bleiben aber sichtbar.“ Das galt auch für die transkortikalen Blutgefäße. „Wir hatten zuerst keine Ahnung, worum es sich dabei handeln könnte“, erinnert sich Gunzer. „Da wir auch in Lehrbüchern und Fachveröffentlichungen nichts dazu fanden, dachten wir uns, das müssen wir selbst beschreiben.“ Dabei sieht es der Immunologe als Vorteil, dass sich seine Gruppe zuvor noch nicht detailliert mit Knochen-Blutgefäßen beschäftigt hatte: „So waren wir unvorbelastet und sind ganz unvoreingenommen an die Fragestellung heran gegangen.“

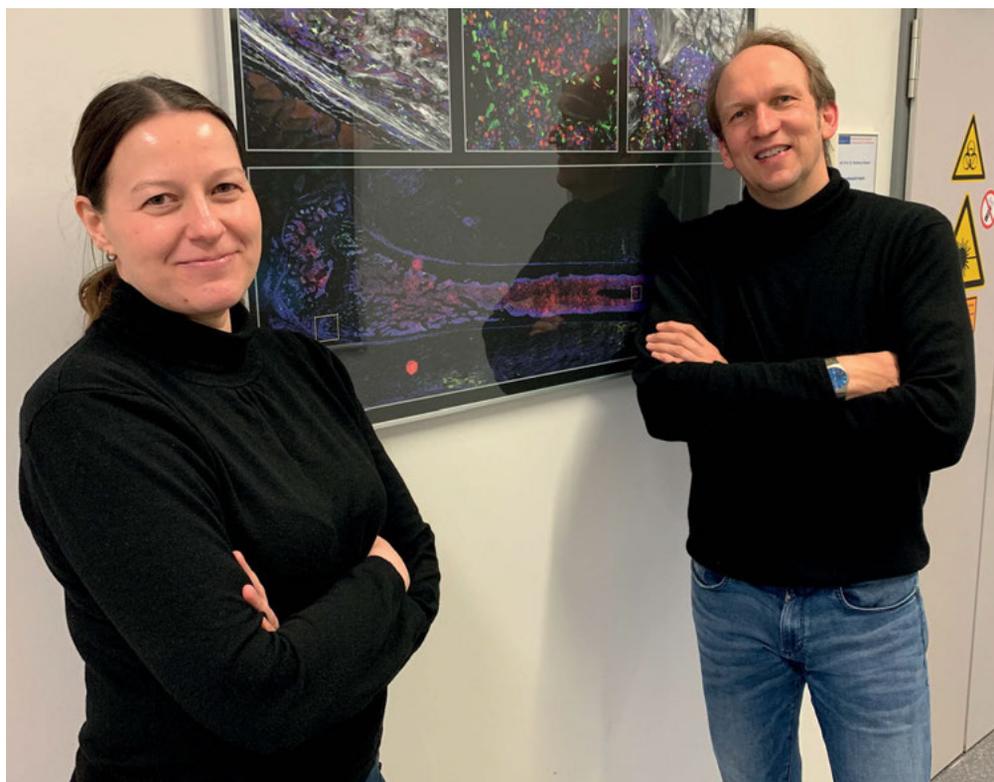
Um die Blutgefäße dann auch im harten Knochen darzustellen, kam die Röntgenmikroskopie zum Einsatz, eine Methode aus der Materialforschung, die für biologisches Material aber noch brandneu war. „Auf diese Weise konnten wir direkt die Kanäle für die Blutgefäße in der harten Knochensubstanz abbilden, während man mit der Lichtscheibenmikroskopie eher die Endothelzellen der Blutgefäße sieht.“

Osteoklasten als Kanalbildner

Wie und vor allem wann diese Kanäle gebildet werden, ist noch unklar, doch scheinen Osteoklasten dabei eine wichtige Rolle zu spielen. So waren in einem Tiermodell mit überaktiven Osteoklasten und einer dadurch bedingten Osteoporose vermehrt transkortikale Blutgefäße pro Knochenvolumen nachweisbar. Eine medikamentöse Hemmung dieser auf Knochenabbau spezialisierten Makrophagen führte dagegen zu einer Abnahme der Blutgefäße.

Tatsächlich konnten die Wissenschaftler Osteoklasten in der Mitte der transkortikalen Blutgefäße nachweisen. Sie vermuten, dass diese dort für die Bildung von Verzweigungen verantwortlich sind. Um Kanäle zu bilden, sollten Osteoklasten nämlich eher auf der Außenseite der Blutgefäße sitzen. „Das haben wir bislang noch nicht gesehen, aber wir vermuten, dass dies bei Neugeborenen der Fall ist“, so Gunzer. „Wir versuchen gerade, uns die Knochen neugeborener Mäuse anzuschauen, aber das ist methodisch sehr schwierig.“

Daraufhin interessierten sich die Forscher für die Frage, ob auch andere Knochenkrankheiten mit einer Veränderung der Knochen-Blutgefäße einhergehen. In einem Tier-



„Knochenarbeiter“: Anja Hasenberg und Matthias Gunzer

Foto: AG Gunzer

modell für Arthritis führte eine chronische Entzündung im Unterschied zu einer selbst heilenden akuten Erkrankung zu einer Zunahme der transkortikalen Blutgefäße. „Eine Arthritis ist eine Autoimmunerkrankung, die wir auslösen können, indem wir die Mäuse gegen Bestandteile des Knochens impfen“, erläutert Gunzer. „Die Immunreaktion entsteht, indem T-Zellen die Knochen angreifen. Wenn wir die dämpfend wirkenden regulatorischen T-Zellen ausschalten, wird die Entzündung chronisch.“ In diesem Fall sind die Osteoklasten hyperaktiv, was die Zunahme der transkortikalen Blutgefäße erklären könnte.

Eine Abnahme der Blutgefäße konnten die Forscher dagegen bei älteren Tieren und nach einer Bestrahlung und anschließender Knochenmarktransplantation nachweisen. Warum das so ist, wollen sie sich in den nächsten Jahren anschauen. Auf jeden Fall könnte es eine Erklärung dafür sein, warum es im Alter und nach einer Bestrahlung zu einem Verlust von Knochensubstanz kommt, denn weniger Blutgefäße bedeuten eine schlechtere Versorgung der im Knochen lebenden Osteocyten.

Forschungsgebiet mit Potenzial

Auch bei der Heilung von Knochenbrüchen könnten transkortikale Blutgefäße eine große Rolle spielen. „Das ist eine spannende Fragestellung“, meint Gunzer, „über die wir aber im Moment noch gar nichts sagen können.“ Ideen, in welche Richtung die Forschung in Zukunft gehen könnte, hat der Immunolo-

ge aber viele: „Ein interessantes und wichtiges Feld ist die Stammzellbiologie. Wir vermuten, dass die blutbildenden Stammzellen über die Kanäle aus dem Knochenmark in den Blutkreislauf wandern, und möchten das gerne zeigen.“

Interessanterweise sind die transkortikalen Blutgefäße nicht gleichmäßig über die Länge des Knochens verteilt. So finden sich vor allem am oberen Abschnitt der Schienbeinknochen vermehrt arterielle, im unteren Abschnitt arterielle und venöse Kapillaren zu gleichen Teilen. Um die venösen Gefäße entstehen sauerstoffarme Bereiche, die dabei helfen könnten, blutbildende Stammzellen in einem Ruhestadium zu halten.

Weiterhin interessiert sich Gunzer für Krebsarten, die wie Brust- und Prostatakrebs hauptsächlich im Knochen metastasieren. „Wir vermuten, dass auch dieser Prozess über die transkortikalen Blutgefäße abläuft. Vielleicht lässt sich eine Möglichkeit finden, diesen Vorgang zu verhindern.“

Die Entdeckung der transkortikalen Blutgefäße zeigt eindrucksvoll, dass selbst die intensiv erforschte Anatomie und Physiologie von Säugetieren noch immer für eine Überraschung gut ist. Nun bleibt zu hoffen, dass sich das viel versprechende Forschungsfeld entsprechend entwickelt: „Es gibt so viele Fragestellungen, die wir uns gar nicht alle alleine anschauen können“, so Gunzer. „Deshalb hoffen wir, dass nun auch andere Arbeitsgruppen Interesse an der Thematik bekommen.“

Larissa Tetsch

Rechts wie links

Hohenheim: Wie entsteht die Links-Rechts-Achse bei Zweiseitentieren? Ein Paradebeispiel der Analyse von Signalketten.

Oben und unten verwechseln wir kaum, aber mit links und rechts tun sich viele schwer. Auf zellbiologischer Ebene sollte es mit den Seiten allerdings keine Konfusion geben. Denn Menschen sind bilaterale Organismen oder Zweiseitentiere. Bei diesen entsteht die Links-Rechts-Achse während der Gastrulation, einer Phase der Embryogenese. Bei Vertebraten wird sie durch die gerichtete Bewegung von Flüssigkeit von rechts nach links über die embryonale Mittellinie bestimmt. Diese Strömung an einer Region des Embryos, die man Links-Rechts-Organisator nennt, wird von beweglichen Zilien verursacht.

Lange wusste man nicht, welche Signale die Entwicklung der kurzen Zellfortsätze auslöst und auf welche Weise deren Bewegung die Links-Rechts-Achse determiniert. Man hatte verschiedene Modelle, aber keine Erkenntnis. Bis Martina Brueckner und Kollegen von der *Yale University* vor 15 Jahren entdeckten, dass es am Links-Rechts-Organisator (LRO) von Mäusen zwei Typen von Zilien gibt: Im Zentrum des LRO sitzen bewegliche Zilien, die die Flüssigkeit antreiben. Am Rand dieser Region befinden sich unbewegliche sensorische Zilien. Da die beweglichen Zilien nur in eine Richtung rotieren können, entsteht ei-

ne Strömung nach links, was die dortigen sensorischen Zilien wahrnehmen. Dadurch öffnet sich ein Kalziumkanal, der das mechanosensorische Transmembranprotein Polycystin-2 (Pkd2) enthält. Wenn die Kalziumkonzentration im Zytosol steigt, öffnen sich auch Pkd2-Kanäle im Endoplasmatischen Reticulum. In der Folge wird die Synthese des Nodal-Repressors Dand5 eingestellt. Nodal ist ein wichtiges Signalprotein in der Embryonalentwicklung. Hier induziert es den Transkriptionsfaktor Ptx, den man umstandslos als Mediator der linksseitigen Organogenese bezeichnen kann. So wird die linke Seite determiniert. Rechts des Organisators strömt nichts – also wird Nodal induziert. Das ist der Ausgangspunkt für die asymmetrische Organentwicklung.

Seitenverkehrte Anatomie

„Die Entdeckung der seitenabhängigen Regulation von Dand5 durch Kalziumströme war 2015 ein Durchbruch“, sagt Philipp Vick. Der 39-Jährige beschäftigt sich am Institut für Zoologie der Universität Hohenheim mit der Frage, wie sich die Links-Rechts-Achse etabliert. Allerdings arbeitet er nicht mit Mäusen, sondern mit *Xenopus laevis*, dem Afrikani-

schen Krallenfrosch. Warum ausgerechnet mit einem Vertreter der zungenlosen Froschlurche? „Die Eier des Frosches sind schön groß. Man kann bestimmte Regionen gezielt manipulieren“, erklärt Vick.

So konnten er und seine Mitarbeiter beispielsweise die Ereignisse am Links-Rechts-Organisator, der sich am Urmund des Froschembryos befindet, um 180 Grad drehen. Dazu mussten sie nur dafür sorgen, dass sich während der frühen Gastrulation erstens die Zilien in der Mitte des Organisators nicht bewegen und zweitens rechts kein Nodal-Repressor produziert wird. Schon waren links und rechts vertauscht, es entwickelten sich Frösche mit seitenverkehrter Anatomie (*Curr. Biol.* 17: 60-6).

Einen Seitenblick warf Vick übrigens auf Seeigel-Embryonen. Obwohl die erwachsenen Stacheltiere äußerlich radiärsymmetrisch aufgebaut erscheinen, gehören sie doch zu den Bilateria, definiert durch die Lage ihrer inneren Organe. Auch Seeigel determinieren ihre Seiten durch die Bewegung von Zilien (*BMC Dev. Bio.* 16: 28).

Rechts aktiviert, links nicht

Was aber führt dazu, dass am Organisator verschiedene Arten von Zilien entstehen und sich die mittleren in Bewegung setzen? Oder dass dort diese Zellausstülpungen überhaupt entstehen? Welches ist das früheste Signal für die Entstehung von links und rechts? „Gute Fragen“, feixt Vick. Die noch immer nicht final beantwortet sind, obwohl er sich schon lange Zeit damit beschäftigt. Bereits seine Dissertation schrieb er in der Arbeitsgruppe von Martin Blum an der Uni Hohenheim über die Seitenverhältnisse im Embryo des Krallenfrosches. Danach wechselte er zu einem der Altmeister der Entwicklungsforschung, Edward Robertis von der *University of California* in Los Angeles. Mit einem Rückkehrer-Stipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zog es ihn wieder nach Hohenheim, wo er aktuell seine Habilitation zu Ende bringt.

Vick und seine Mitarbeiter benutzen oft Morpholino-Antisense-Oligonukleotide (MOs), um gezielt die Aktivität verschiedener Gene im frühen Embryonalstadium des Krallenfrosches zu reduzieren. Als sie MOs gegen Dand5 auf der linken beziehungsweise rechten Seite des Organisators injizierten, erhielten sie eine merkwürdige Antwort. Auf der rechten Seite aktivierte ein *Knockdown* von Dand5 die Nodal-Kaskade – aber auf der linken Seite funk-

Die AG Vick mag auch andere Frösche.
Foto: Jennifer Kreis





Forschungsobjekt und Gruppe: Verena Andre, Jennifer Kreis, Philipp Vick mit Krallenfrosch und Anna Schäfer-Kosulja (von links nach rechts).

Foto: AG Vick

tionierte das nicht. „Das hat uns stutzig gemacht, denn warum sollte Nodal links nicht aktiv werden können, wenn wir den Repressor ausschalten“, erzählt Vick. Also inhibierten die Forscher auch die Pkd2-Kanäle, mal links und mal rechts. In beiden Fällen blieb das Nodal-Signal untätig.

Strömungsprobleme

Bei ihren *Knockdown*-Experimenten beobachteten die Forscher auch, dass die Strömung am Organisator fehlte. Bei genauerer Inspektion stellten sie fest: „Sie war auf der linken Seite nicht einfach nur zusammengebrochen, wir konnten am Organisator gar keine Zilien mehr finden. Das hat uns gewaltig überrascht“, erzählt Vick. Mit Pkd2-mRNA ließ sich der natürliche Phänotyp wieder herstellen. „Damit sich der Links-Rechts-Organisator überhaupt erst entwickeln kann, benötigen die Zellen dort also Polycystin-2 und somit auch interzelluläre Änderungen im Kalziumgehalt“, resümiert der Zoologe.

Okay, Pkd2 agiert in der Nodal-Signalkette also *upstream* der Zilienbewegung. Gehen wir noch einen Schritt zurück: Was aktiviert die Kanäle, damit sich die Zilien ausbilden können? Der Links-Rechts-Organisator entwickelt sich bei *X. laevis* aus dem sogenannten oberflächlichen Mesoderm. Dort sind die Markergene *Xnr3* und *Foxj1* aktiv. Auf eine Reduktion von Pkd2 reagierten diese unterschiedlich: Während *Xnr3* leicht aktiviert wurde, verschwand die Expression von *Foxj1* völlig.

Etliche Wochen und Experimente später entwarfen die Forscher ein Modell, wie der Links-Rechts-Organisator entstehen und damit die Links-Rechts-Anatomie induzieren kann.

Immer die gleichen Werkzeuge

Ins Zentrum des Geschehens platzierten sie den Transkriptionsfaktor Foxj1. Nur wenn er vorhanden ist, kann sich unter dem Einfluss von *Xnr3* und durch Pkd2 ausgeübte Kalziumströme der Organisator entwickeln und Zilien bilden. Pkd2 agiert also, bevor die

Links-Rechts-Strömung entsteht. Womit die Eingangsfrage – wie die Bewegung der Zilien ausgelöst wird – beantwortet ist. Zumindest ansatzweise. Das hier in die Entstehung der Seiten verwickelte *Xnr3* verknüpft diesen Entwicklungsschritt mit dem Fibroblastenwachstumsfaktor (FGF). Diese Moleküle steuern verschiedene Prozesse während der Gastrulation und konnten durch *Xnr3* aktiviert werden. Dass und wie die Ausbildung der Links-Rechts-Achse von FGF kontrolliert wird, haben die Forscher bereits untersucht. Das Manuskript befindet sich noch bei den Gutachtern, den Entwurf kann man aber bei *bioRxiv* finden (doi: 10.1101/469791).

Es bestätigt sich also wieder einmal, was schon lange bekannt ist: Tiere benutzen die gleichen genetischen Werkzeuge, die sich während der Millionen Jahre von Evolution als sinnvoll erwiesen haben, um ihre Entwicklung zu steuern. Das gilt auch für die Entstehung der Links-Rechts-Symmetrie.

Karin Hollricher

See the essential.

High-end optical filters for fluorescence spectroscopy



AHF ANALYSENTECHNIK

Visit us at
Hall B1
Booth 200

LASER World of
PHOTONICS

▶ AHF analysentechnik AG · Longtime & interdisciplinary expertise

▶ www.ahf.de



Stichwort des Monats

Virosomen

Vieles im Leben hat eine gute und eine schlechte Seite. Bei Viren verhält es sich nicht anders: Einerseits verursachen die Erreger schwerste Erkrankungen von der Influenza bis hin zum Ebola-Fieber. Andererseits helfen sie Forschern bei der Entwicklung von Krebsmedikamenten oder Impfstoffen gegen die von ihnen selbst verursachten Krankheitsbilder. Ein Beispiel sind Virosomen, die Wirkstoffe direkt in die richtigen Zellen schleusen sollen. Überdies könnten sie eventuell sogar die Entwicklung von Impfstoffen revolutionieren.

Virale Mogelpackung

Schon seit Jahrzehnten sind Forscher bemüht, Transportsysteme zu entwickeln, die Wirkstoffe direkt in die Zelle bringen. Einen Meilenstein bildeten dabei die sogenannten Liposomen. Dabei handelt es sich um kleine Vesikel, die von einer Lipid-Doppelschicht gebildet werden, einen amphiphilen Charakter haben und gewünschte Arzneistoffe in ihrer Mitte einschließen können. Das Paket war also geschnürt, jetzt fehlte nur noch der Adressaufkleber.

Um die Lipid-Vesikel zielgerichtet zu einer bestimmten Zellart zu schicken, wurden sie zu Immuno-Liposomen weiterentwickelt. Die Lipiddoppelschicht musste dazu mit monoklonalen Antikörpern kombiniert werden, die die passenden Antigene auf der Zielzelle erkennen sollten. Das Paket lag nun also direkt vor der Haustür. Doch wie bekommt man den gewünschten Empfänger dazu, die Tür zu öffnen und das Paket mit hinein zu nehmen?

Genau hier kommen Virosomen ins Spiel und machen sich klassische virale Zelleintritts-Mechanismen zunutze. Dazu ergänzte man Immuno-Liposomen um Oberflächenproteine von Viren, am häufigsten vom Influenzavirus A. Diese Proteine docken an die Wirtszelle an und gelangen durch Endozytose direkt ins Zytoplasma. Dort entfalten sie ihre genetische Information und zwingen ihre Opferzelle schließlich zur Synthese neuer Viren. Da Virosomen aber keinen viralen Inhalt mehr haben, sind sie praktisch eine virale Mogelpackung.

Zunächst zum Aufbau: Virosomen sind sphärische unilamellare Vesikel, die von einer Phospholipid-Doppelschicht umgeben sind. Im häufigsten Fall wird diese um die Oberflächenproteine des Influenza A-Virus ergänzt – konkret Hämagglutinin-Trimere und tetramere Neuraminidase. Der Durchmesser liegt zwischen 120 und 200 Nanometern. An die Hülle können zusätzlich unterschiedliche Biomoleküle wie Zytokine, Peptide oder monoklonale Antikörper gekoppelt werden. Die Wahl hängt dabei von der anvisierten Zelle ab.

Tumorzellen ausgetrickst

So lassen sich beispielsweise tumorspezifische Monoklonale-Antikörper-Fragmente einbauen, die die Virosomen direkt zu den entsprechenden Tumorzellen schicken. Durch diesen Mechanismus können dann Chemotherapeutika – wie beispielsweise Doxorubicin – durch Endozytose in die Tumorzelle eingeschleust werden. Das Virosom dockt dafür zunächst an der Zielzelle an, die Phospholipid-Doppelschicht verschmilzt mit der Zellmembran der Zielzelle – und wird schließlich aufgenommen. Im Zytoplasma setzt das Virosom schließlich den Wirkstoff frei, der dort beispielsweise den Zelltod einleiten würde. Die Tumorzelle selbst hilft also noch tatkräftig mit, das eigene Ableben einzuleiten, nachdem sie durch die spezifischen Antikörper-Fragmente erkannt und mit Hilfe viraler Oberflächenproteine getäuscht wurde.

Dass dieses Prinzip auch im Organismus funktionieren kann, zeigen Untersuchungen an Mäusen nach einer Impfung mit Tumorzellen. Tiere, die einige Tage später in Virosomen verpacktes Doxorubicin erhielten, sprachen deutlich besser auf den Wirkstoff an, als ihre Artgenossen, die Doxorubicin ganz ohne Transportvesikel verabreicht bekamen. Ganze 90 Prozent der mit den Doxorubicin-Virosomen behandelten Tiere blieben neunzig Tage tumorfrei (*Cancer Res.* 62: 437-444).

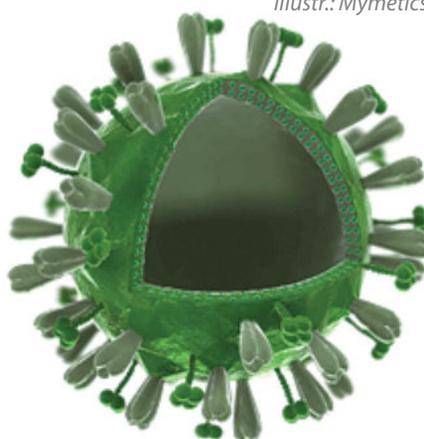
Impfstoff gegen Ebola?

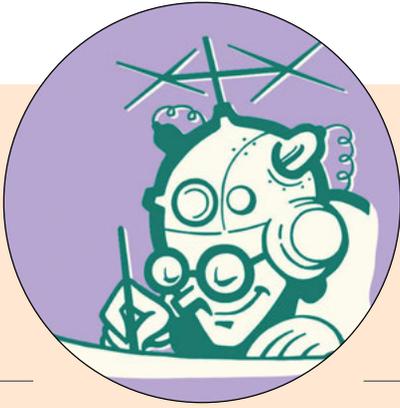
Doch Virosomen werden nicht nur im Labor geboren, sondern scheinen auch in der Natur eine Rolle zu spielen. Nach jüngsten Erkenntnissen können Viren sie sogar selbst bilden und einsetzen. Konkret konnte eine Gruppe Tübinger und Göttinger Forscher um den Virologen Michael Schindler Virosomen beim Ebola-Virus nachweisen (*Cell* 26: P1841-1853. e6). Unter dem Mikroskop beobachteten die Forscher, dass das Hüllprotein des Ebola-Virus befallene Zellen dazu zwingen kann, Vesikel mit viralen Hüllproteinen freizusetzen, die den oben beschriebenen Virosomen ähnlich sind. Einmal von der Wirtszelle exprimiert, fangen diese Vesikel Antikörper der wirtseigenen Immunabwehr ab und schützen quasi als eine Art Täuschkörper das Ebola-Virus vor ihnen. Darüber hinaus zeigten Schindler und sein Team, dass die Ebola-Virosomen die Arbeit von Makrophagen blockieren, indem sie die Freisetzung von Zyto- und Chemokinen verhindern. Die Immunantwort des Wirtes wird somit erheblich sabotiert.

Doch damit nicht genug. Die Forscher wiesen zudem nach, dass das menschliche Transmembranprotein Tetherin die Bildung von Ebola-Virosomen blockieren kann. Die Charakterisierung der Ebola-Virosomen samt der Beschreibung ihrer Blockade durch Tetherin könnte somit durchaus als Basis für die Entwicklung neuer Impfstoffe dienen – wie auch für die Entwicklung neuer Wirkstoffe zur Behandlung des hämorrhagischen Fiebers.

Annika Simon

Illustr.: Mymetics





Schöne Biologie Wer lügt hier?



DNA lügt nicht, heißt es. Allerdings lassen sich DNA-Sequenzen leicht falsch interpretieren. Insbesondere, wenn sie in phylogenetischen Stammbaum-Studien miteinander verglichen werden.

Ein Paradebeispiel dafür amüsierte 1996 die Forscherwelt. Damals verkündete nach dem Vergleich von Mitochondrien-DNA ein schwedisch-italienisches Team in *Nature* (381: 597-600), dass das Meerschweinchen kein Nagetier sei. Folglich, so die Autoren, müsse alles, was bisher in die monophyletische Ordnung der Nagetiere (Rodentia) gepackt war, unter mindestens zwei verschiedene Ordnungen fallen. Kurz darauf jedoch wiesen andere Kollegen den Autoren Fehler in deren Analyse nach, verglichen noch ein paar mehr Sequenzen miteinander – und stellten am Ende das alte Bild von dem einen gemeinsamen Vorfahren aller Nagetiere, inklusive des Meerschweinchens, wieder her (siehe etwa *J. Mamm. Evol.* 4(2): 77-86).

Das Beispiel zeigt ein Phänomen, das in vielen anderen Fällen ähnlich zu beobachten war: Dass man nämlich jegliche Erkenntnisse aus etablierten morphologischen Vergleichen allzu bereitwillig über Bord kippt, sobald der Vergleich gewisser DNA-Sequenzen die vage Möglichkeit anderer Verwandtschaftsverhältnisse andeutet. Lügen Baupläne etwa eher als Genome?

Gerade hat ein weiteres Beispiel für solche Irrungen und Wirrungen wieder neue Blüten getrieben. Es geht um die Rippenquallen (Ctenophora). Lange hat man diese mit den Nesseltieren (Cnidaria) zur Gruppe der Hohltiere (Coelenterata) zusammengefasst – und so haben es wohl zumindest alle Ü50-er unter uns auch einst in ihrer Zoologie-Vorlesung gelernt. Zwar „wackelte“ diese Coelenterata-Hypothese immer wieder mal ein wenig. Im Großen und Ganzen sprach aber doch vor allem die Entwicklungsbiologie deutlich für die Schwestergruppenschaft dieser einfachen, zweikeimblättrigen und radiärsymmetrischen Tiere.

Bis um die Jahrtausendwende Molekularphylogenetiker sich auch diese Gruppen vornahmen. Plötzlich tauchten die Rippenquallen mit nahezu jedem neuen Sequenzvergleich an einer anderen Position des phylogenetischen Stammbaums auf – einmal sogar *innerhalb* der Schwämme (Porifera) (*Evol. Dev.* 3(3):170-205). Und am Ende trugen sie die Coelenterata-Hypothese vollends zu Grabe: Die Rippenquallen galten fortan als Schwestergruppe von 95 Prozent aller heutigen Tiere zusammen – nämlich der Nesseltiere *und* der Scheibentiere (Placozoa) *und* der „Zweiseiter“ (Bilateria).

Natürlich floss diese Erkenntnis auch umgehend in die neuen Lehrbücher. In der „Systematischen Zoologie“ von Hynerk Burda *et al.* heißt es etwa auf Seite 45: „Aktuelle phylogenomische Analysen haben gezeigt, dass die Ctenophora die basalste Linie der Metazoa darstellen und mit den Cnidaria nicht nahe verwandt sind.“

Burda und Co. müssen ihr Buch jetzt wohl wieder umschreiben. Schuld ist eine neue Studie, in der die Autoren vor allem den Gehalt der Genome verglichen – und prüften, wie viele homologe Gene sich überhaupt darin tummeln. Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen peilten sie somit nicht nur orthologe Gene an, die sich direkt von einem gemeinsamen Vorfahren herleiten, sondern nahmen auch paraloge Gene mit ins Visier, die einst durch Duplikation eines Vorläufergens entstanden waren. Und siehe da, mit diesem nochmals umfassenderen Datensatz stellten die Autoren die alten Verhältnisse wieder her: Die Schwämme sind die Schwestergruppe aller heutigen vielzelligen Tiere, und die Rippenquallen fügen sich als Schwestergruppe der Nesseltiere ein (*Mol. Biol. Evol.*, msz013). Womit die Coelenterata-Hypothese wieder „lebt“.

DNA lügt nicht, klar – aber sie offenbart ihre tiefsten Wahrheiten offenbar nur dann, wenn man genug von ihr analysiert.

Ralf Neumann

Sie forschen

Wir sequenzieren

NextGen Sequencing Service

Exom · Genom · Transkriptom

Mikrobiom-Analysen

Maßgeschneiderte Projekte

Research & Pharma Solutions



CLIA CERTIFIED ID: 9902130225



Accredited by DAKKS according to DIN EN ISO 15189:2014

CeGaT GmbH

Research & Pharma Solutions

Paul-Ehrlich-Str. 23

72076 Tübingen

Germany

+49 7071 56544-333

ngs@cegat.de



www.cegat.de

Publikationsanalyse 2008 – 2017: Gastroenterologie und Hepatologie



Grafik: iStock / SomkiatFakmee

Mehr als nur Verdauungsapparat

Leberforscher wie auch Gastroenterologen sammeln potenziell die meisten Zitierungen durch Publikationen über Krebserkrankungen. Doch auch Hepatitis, Mikrobiomik und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen sind beliebte Forschungsfelder.

Wir können jemandem „die Worte im Mund rumdrehen“ und auch schon mal ein gutes oder schlechtes „Bauchgefühl“ haben. Manche Probleme „schlagen uns auf den Magen“, anderes geht uns an den fünf Buchstaben vorbei. An schlechten Tagen läuft einem aber auch mal eine Laus über die Leber. Gastroenterologie und Hepatologie liefern uns offenbar eine Reihe von Metaphern, die Einzug in die Alltagssprache gehalten haben. Dass wir gerade negative Emotionen subjektiv irgendwo im Bauch lokalisieren, mag daran liegen, dass Magen und Darm unmittelbar auf Stressreize reagieren können. Schließlich durchzieht den Darm ein derart dichtes Geflecht vegetativer Nervenfasern und -knoten, so dass manchmal gar von einem „Bauchgehirn“ die Rede ist. In unserem alltäglichen Erleben ist der Bauch also mehr als bloß ein Verdauungsapparat.

Tatsächlich haben auch viele Forscher heute einen „ganzheitlichen“ Blick auf die Rolle des Darms. Die Mikroorganismen, die wir darin mit uns herumtragen, sollen unser Immunsystem modulieren oder sogar den Neurotransmitter-Haushalt im Gehirn mit beeinflussen. Darüber hinaus scheinen die Darmbakterien auch bei der Ausprägung unterschiedlichster Krankheitsbilder bis hin zum Autismus eine Rolle zu spielen. Nicht alle Studien hierzu bewiesen sich bislang als reproduzierbar – trotzdem ist sich die Fachwelt inzwischen weitgehend einig, dass unsere mikrobiellen Mitbewohner wichtige Aufgaben übernehmen und ein Ungleichgewicht in deren Lebensgemeinschaften die Ausprägung von Krankheitssymptomen zumindest begünstigen kann.

Für unsere Publikationsanalyse heißt das, dass wir Namen aus unterschiedlichen Dis-

ziplinen erwarten dürfen, wenn es um die Gastroenterologie geht. Und über die Hepatologie gehen uns dann auch noch eine Reihe von Virusforschern ins Netz. Dennoch bereitete uns die Abgrenzung diesmal keine größeren Probleme, denn in den meisten Fällen war klar ersichtlich, welcher Forscher ein zentrales Interesse an Leber, Magen oder Darm hat – und wer nur zufällig einmal „in den Bauch“ abschweift. Daher verzichten wir auf detailreiche Erläuterungen zum technischen Prozedere der Publikationsanalyse und schauen direkt auf die Tabellen.

Der Blick auf die meistzitierten Artikel verrät, welche Themen unter den Leber- und Magen-Darm-Experten große Beachtung fanden: vor allem Krebserkrankungen der entsprechenden Organe. Mit beinahe 6.000 Zitierungen auf Platz 1 steht eine Klinische-Pha-

Tabellen auf der folgenden Doppelseite!

se-3-Studie an rund 600 Patienten mit fortgeschrittenem Leberkarzinom. Getestet hatten die Forscher den Kinase-Inhibitor Sorafenib und zeigten, dass der Wirkstoff das Überleben der Patienten im Schnitt um immerhin drei Monate verlängerte. Schon in unserer letzten Publikationsanalyse zur Gastroenterologie und Hepatologie führte dieser Artikel aus dem Jahr 2008 die Liste an. Inzwischen hat die Publikation ihre Zitierungen mehr als verdoppelt.

In der Autorenliste dieses Papers stehen auch vier unserer meistzitierten Köpfe. Einer von ihnen ist Stefan Zeuzem von der Uniklinik in Frankfurt, der neben den Krebserkrankungen der Leber auch über Hepatitis, Leberzirrhose und Virostatika-Therapien veröffentlicht hat. Mit mehr als 35.000 Zitierungen belegt er Platz 2 der aktuellen „Köpfe“-Liste.

Tumorforschung, klar!

Insgesamt fünf der zehn meistzitierten Artikel drehen sich um Krebs. Darunter zwei weitere klinische Studien –, einmal ebenfalls zu Leberkrebs (4.) und einmal zur Therapie von Darmkrebs (6.). An Letzterem mitgeschrieben hat Claus-Henning Köhne, der auf Platz 22 der meistzitierten Gastroenterologen und Leberforscher landet und weitere Arbeiten rund um kolorektale Karzinome publiziert hat.

Übrigens hat mehr als ein Drittel unserer meistzitierten Köpfe einen Großteil der Zitierungen durch Arbeiten zu Tumoren erlangt. Das ist wenig überraschend, weil Krebsthemen grundsätzlich eine größere *Community* ansprechen und entsprechend öfter zitiert werden als die allermeisten anderen Themen.

Mit diesen hohen Zitierzahlen wenigstens halbwegs mithalten kann man mit humangenetischen Publikationen. Das Problem mit diesem Feld ist, dass etliche Genetiker ihre Fühler letztlich in ganz unterschiedliche Disziplinen ausstrecken. Häufig sind sie auf Sequenziermethoden oder Datenanalyse spezialisiert und können auf diese Weise heute mit dem Hirnforscher und morgen mit dem Evolutionsbiologen auf einer Autorenliste stehen. Um für die aktuelle „Köpfe“-Liste berücksichtigt zu werden, musste aber ein klarer thematischer Fokus auf das Innere des Bauchs ersichtlich sein.

Dies ist beispielsweise der Fall bei Stefan Franke vom Institut für Klinische Molekularbiologie der Uni Kiel. An ihn geht Position drei in der „Köpfe“-Liste, denn seine Publikationshistorie im Analysezeitraum spricht für ein deutliches Interesse an der Gastroenterologie: Ein Drittel seiner rund 300 Artikel thematisiert Morbus Crohn oder das Mikrobiom im Darm.

Mitgeschrieben hat Franke unter anderem auch das Paper auf Platz 7 der Artikel-Tabelle. Darin beschreiben die Autoren 71 neue Genlo-

ci, die sie mit chronisch-entzündlichen Darm-erkrankungen in Verbindung bringen. Weiterer Ko-Autor dieser Studie ist Stefan Schreiber, Klinikdirektor der Inneren Medizin I am Universitätsklinikum in Kiel – womit wir beim meistzitierten Forscher aus den Reihen der hiesigen Gastroenterologen und Hepatologen angekommen wären. Schreiber kommt zum Stichtag unserer Analyse mit seinen Publikationen der Jahre 2008 bis 2017 auf über 54.000 Zitierungen. Er taucht zudem noch in den Autorenlisten zahlreicher weiterer Arbeiten auf, die man zwar primär der Humangenetik zuschreiben kann, die sich thematisch aber um entzündliche Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts drehen.

Kommen wir nun zu den Mikroorganismen und einer wegweisenden Arbeit hierzu aus dem Jahre 2011. Forscher um Peer Bork, der sowohl am EMBL Heidelberg als auch am Berliner Max-Delbrück-Centrum forscht, berichteten damals von verschiedenen Enterotypen, die sie metagenomisch im Darm identifizieren konnten. Demnach gibt es offenbar bestimmte typische „Wohngemeinschaften“ von Darmmikroben, die sich voneinander abgrenzen lassen. Besagtes Paper steht auf Platz 5 der meistzitierten Artikel. Überdies finden sich Bork und Kollegen auch in der Autorenliste des am zweithäufigsten zitierten Artikels, in dem es ebenfalls um das mikrobielle Metagenom im Menschendarm geht.

Dennoch haben wir ihn und seine Arbeitsgruppe nicht für die „Köpfe“-Liste berücksichtigt. Dazu fehlte uns innerhalb seiner bioinformatischen Arbeiten etwa zu Protein-Protein-Interaktionen, Metagenomik und Mikrobiologie einfach der rote Faden, der ein zentrales Interesse an der Gastroenterologie anzeigt würde. Stattdessen verweisen wir auf unsere Publikationsanalysen zur Mikrobiologie (LJ 9/2017: 32-5) und zur Proteinforschung (LJ 1-2/2019: 34-7), in denen Bork zuletzt jeweils Positionen weit oben in den „Köpfe“-Listen belegt hatte.

Da diesen Monat auch die Leberforscher mit im Boot sind, stoßen wir auch auf viele Wissenschaftler, die sich für Hepatitis und Virosta-

tika zur Behandlung von Leberinfektionen interessieren: Insgesamt zehn Forscher der Top 30-Liste weisen einen Schwerpunkt bei Leberviren auf. Blicken wir zurück auf unser letztes Virologen-Ranking vor zwei Jahren (LJ 5/2017: 38-41), dann tauchen sechs Autoren aus den damaligen Top 10 auch diesen Monat unter den Leberforschern auf: Stefan Zeuzem (2.), Thomas Berg (8.), Heiner Wedemeyer (12.), Peter Ferenci (15.), Christoph Sarrazin (29.) und Ralf Bartenschlager (30.). Konkret um Hepatitis C geht es auch in zwei der meistzitierten Artikel, nämlich denjenigen auf den Plätzen 8 und 9.

Und der Rest?

Im Großen und Ganzen spiegeln die meistzitierten Artikel auch die Forschungsfelder unserer meistzitierten Köpfe wider – auch wenn natürlich nicht jeder Autor, der aus dem Verbreitungsgebiet mitgeschrieben hat, ein Magen-Darm-Forscher oder Hepatologe ist. Etwas zu kurz beim Blick auf die Artikel kommen aber jene Darmerkrankungen, die nicht in die Zuständigkeit der Onkologen fallen: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Zöliakie zum Beispiel. Trotzdem widmet sich eine ganze Reihe unserer meistzitierten Köpfe diesen Erkrankungen, die wohl mit einem fehlgeleiteten Immunsystem im Zusammenhang stehen. Zum Beispiel die einzige Frau unseres Rankings, nämlich die Kinder- und Jugendärztin Sibylle Koletzko (24.) vom Uniklinikum der LMU München.

Bleibt noch der Blick auf die regionale Verteilung der Magen-Darm-Leberforschung im *Laborjournal*-Verbreitungsgebiet. Einen klaren *Hot Spot* konnten wir diesmal nicht ausmachen. Vorn liegt Kiel dank seiner Uniklinik, vier unserer „Köpfe“ haben dort ihr Türschild. Ab dann verteilt es sich recht homogen weiter auf unterschiedliche Städte im Verbreitungsgebiet – wobei Heidelberg, München und Wien durch jeweils drei Forscher am zweithäufigsten repräsentiert sind.

Mario Rembold

Korrektur

In der Publikationsanalyse „Proteinforschung“ (LJ 1-2/2019: 34-37) fehlt bei den meistzitierten Artikeln die folgende Publikation:

Schwanhausser, B; Busse, D; Li, N; Dittmar, G; Schuchhardt, J; Wolf, J; Chen, W; Selbach, M
Global quantification of mammalian gene expression control.
NATURE 473(7347): 337-42 (19 MAY 2011)

Zum Stichtag unserer Analyse war dieser 2.276 Mal zitiert worden und belegt damit Platz 7. Wir entschuldigen uns für das Übersehen.

Gastroenterologie und Hepatologie

Die meistzitierten Originalartikel

Zitate

1. Llovet, JM;...; Hilgard, P;...; Zeuzem, S;...; Greten, TF; Galle, PR;...; Häussinger, D;...; Bruix, J
Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N ENGL J MED* 359(4): 378-90 (24 JUL 2008) 5.939
2. Qin, JJ;...; Raes, J; Arumugam, M;...; Yamada, T; Mende, DR;...; Bork, Peer;...; Wang, J
A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *NATURE* 464(7285): 59-65 (4 MAR 2010) 3.932
3. Muzny, DM;...; Doerner, A;...; Zornig, C;...; Thomson, E
Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *NATURE* 487(7407): 330-7 (19 JUL 2012) 3.157
4. Cheng, AL;...; Burock, K;...; Guan, ZZ
Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *LANCET ONCOL* 10(1): 25-34 (JAN 2009) 2.683
5. Arumugam, M; Raes, J;...; Yamada, T; Mende, DR; Fernandes, GR; Tap, J;...; Bork, P
Enterotypes of the human gut microbiome. *NATURE* 473(7346): 174-80 (12 MAY 2011) 2.354
6. Van Cutsem, E; Köhne, CH;...; Folprecht, G;...; Stroh, C;...; Schlichting, M; Nippgen, J; Rougier, P
Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *N ENGL J MED* 360(14): 1408-17 (2 APR 2009) 2.300
7. Jostins, L;...; [+ 105 Koautoren, darunter 10 aus D, z.B. Schreiber, S; Franke, A]
Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *NATURE* 491(7422): 119-24 (1 NOV 2012) 1.952
8. Poordad, F;...; Manns, MP;...; Younes, Z
Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N ENGL J MED* 364(13): 1195-206 (31 MAR 2011) 1.872
9. Jacobson, IM;...; Zeuzem, S
Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N ENGL J MED* 364(25): 2405-16 (23 JUN 2011) 1.794
10. Olive, KP;...; Rückert, F; Grutzmann, R; Pilarsky, C;...; Tuveson, DA
Inhibition of Hedgehog Signaling Enhances Delivery of Chemotherapy in a Mouse Model of Pancreatic Cancer. *SCIENCE* 324(5933): 1457-61 (12 JUN 2009) 1.613



Stefan Schreiber, Kiel (li., 1.),
Stefan Zeuzem, Frankfurt (re., 2.)



Markus W. Büchler, Heidelberg (li., 5.),
Peter R. Galle, Mainz (re., 7.)



Walter Reinisch, Wien (li., 10.),
Helmut Friess, München (re., 16.)

Die meistzitierten Reviews et al.

Zitate

1. Malfertheiner, P;...; Kuipers, EJ
Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *GUT* 61(5): 646-64 (MAY 2012) 1.236
2. Liacouras, C;...; Straumann, A;...; Aceves, SS
Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* 128(1): 3-20 (JUL 2011) 998
3. Kaser, A; Zeissig, S; Blumberg, RS
Inflammatory Bowel Disease. *ANNU REV IMMUNOL* 28: 573-621 (2010) 964



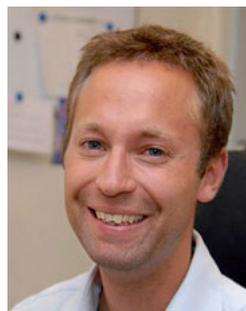
Bertram Wiedenmann, Berlin (li., 21.),
Claus-Henning Köhne, Oldenburg (re., 22.)

Publikationsanalyse 2008 – 2017

Von Mario Rembold

Die meistzitierten Köpfe

Zitate | Artikel



Andre Franke, Kiel (li., 3.),



Michael P. Manns, Hannover (re., 4.)



Thomas Berg, Leipzig (li., 8.),



Dieter Häussinger, Düsseldorf (re., 9.)



Markus M. Lerch, Greifswald (li., 17.),



Luigi Terracciano, Basel (re., 20.)



Sibylle Koletzko, München (li., 24.),



Frank Tacke, Aachen (re., 26.)

1. Stefan Schreiber , Klin. Mol.-biol & Epidemiol. Univ.-klin. Kiel	54.027	475
2. Stefan Zeuzem , Zentr. Innere Med. Univ.-klin. Frankfurt	36.472	439
3. Andre Franke , Klin. Mol.-biol. Univ.-klin. Kiel	28.499	304
4. Michael P. Manns , Gastrol., Hepatol. & Endokr. Med. Hochsch. Hannover	21.743	491
5. Markus W. Büchler , Allg.-, Visz.- & Transplant.-chir. Univ.-klin. Heidelberg	18.049	512
6. Philip Rosenstiel , Klin. Mol.-biol. Univ.-klin. Kiel	17.588	214
7. Peter R. Galle , Innere Med. I Univ.-klin. Mainz	14.816	237
8. Thomas Berg , Gastroenterol. & Rheumatol. Univ.-klin. Leipzig	12.443	204
9. Dieter Häussinger , Gastrol. Hepatol. & Infektiol. Univ.-klin. Düsseldorf	11.523	252
10. Walter Reinisch , Gastroenterol. & Hepatol. Med. Univ. Wien	11.486	126
11. David Ellinghaus , Klin. Mol.-biol. Univ.-klin. Kiel	11.401	65
12. Heiner Wedemeyer , Gastroenterol. & Hepatol. Univ.-klin. Duisburg-Essen	11.335	271
13. Tim F. Greten , NIH National Cancer Institute Bethesda (bis 2010 MH Hannover)	11.116	75
14. Peter Schirmacher , Pathol. Univ.-klin. Heidelberg	10.538	360
15. Peter Ferenci , Gastroenterol. & Hepatol. Med. Univ. Wien	9.852	128
16. Helmut Friess , Chirurgie Klinikum rechts der Isar TU München	9.601	285
17. Markus M. Lerch , Innere Med. A Univ.-klin. Greifswald	9.471	169
18. Werner Scheithauer , Onkolog. Abtl. Innere Med. I Med. Univ. Wien	9.417	56
19. Roland M. Schmid , Innere Med. II Klin. rechts der Isar TU München	8.963	303
20. Luigi Terracciano , Pathol. Univ.-spital Basel	8.480	229
21. Bertram Wiedenmann , Gastrol. & Hepatol. Charité Univ.-med. Berlin	8.429	138
22. Claus-Henning Köhne , Humanmed. Univ. Oldenburg	8.338	63
23. Markus F. Neurath , Gastroenterol. Med. Klin. I Univ.-klin. Erlangen	8.195	251
24. Sibylle Koletzko , Pädiatr. Gastroenterol. & Hepatol. Klin. LMU München	7.875	195
25. Pierre-Alain Clavien , Viszeral- & Transplant.-chir. Univ.-spital Zürich	7.785	217
26. Frank Tacke , Gastroenterol., Stoffwechselerkr. etc. Univ.-klin. RWTH Aachen	7.778	179
27. Guido Gerken , Gastroenterol. & Hepatol. Univ.-klin. Essen	7.517	221
28. Christian Trautwein , Gastroenterol., Stoffw.-erkr. etc. Univ.-klin. RWTH Aachen	7.469	250
29. Christoph Sarrazin , Gastroenterol., Diabetol. etc. St. Josefs-Hosp. Wiesbaden	7.444	185
30. Ralf Bartenschlager , Mol. Virol. Univ.-klin. Heidelberg	7.380	150

So entstehen unsere Tabellen

Berücksichtigt wurden Artikel aus den Jahren 2008 bis 2017 mit mindestens einem Autor mit Adresse im deutschen Sprachraum. Die Zahlen für Zitate und Artikel lieferte die Datenbank „Web of Science“ von Clarivate Analytics (ehemals bei Thomson Reuters). Stichtag war der 15. März 2019.

Die „Köpfe“ publizierten zwischen 2008 und 2017 bevorzugt in Fachblättern zur Gastroenterologie und Hepatologie oder arbeiteten an einem Institut dieser Ausrichtung. Reviews, Meeting Abstracts oder Ähnliches zählten nicht.

Wichtig: Die Datenbanken sind nicht fehlerfrei. Deren „innere“ Fehler können wir in der Regel nicht erkennen.

Listen: Mario Rembold

Special: Antikörper 2.0



Unter Beschuss: Unzählige Antikörper tummeln sich um ein HI-Virus und binden daran. Doch neben der „klassischen“ Y-Form gibt es auch noch andere Antigen-bindende Proteine mit ganz individuellem Aussehen.

Illustration: David Goodsell, RCSB Protein Data Bank (CC BY 4.0)

Stets zu Diensten

Die Evolution von Labor-Antikörpern und rekombinanten Antigen-Bindern schreitet rasant voran. Von den ersten Schritten Antigen-bindender Proteine und wo sie mittlerweile überall gelandet sind – ein Überblick.

Vor fast fünfzig Jahren produzierten Hybridzellen aus einem B-Lymphozyten und einer Tumorzelle, genannt Hybridom, die ersten monoklonalen Antikörper (*Nature* 256: 495-7). Die Moleküle legten eine steile Karriere hin und waren entscheidend für bahnbrechende Entdeckungen und die Entwicklung neuer Therapeutika. Ihre intensive Nutzung entlarvte auch ihre Schwächen. Monoklonale Antikörper (mAbs) sind ziemlich groß, was die Funktion gebundener Antigene beeinträchtigen kann. Sie sind nicht zellmembrangängig, können daher nur mit extrazellulären oder isolierten Epitopen reagieren. Im Zytosol sind sie nicht stabil, man kann sie also nicht für *In-vivo*-Studien von zytosolischen Antigenen verwenden.

Auch die Herstellungsmethode hat ihre Tücken. Wenn Zelllinien absterben, sind die Antikörper verloren, und man kann Studien nicht reproduzieren. Außerdem zeigte sich, dass die Funktion von mAbs wesentlich von ihrer Umgebung, also den Testbedingungen beeinflusst wird. Auf dem Alpbach *Affinity-Proteomics-Workshop* 2017 berichtete Mathias Uhlén (*Royal Institute of Technology* in Stockholm), das von 55.000 polyklonalen und 5.000 monoklonalen Antikörpern, die im Westernblot funktionierten, rund die Hälfte in den immunhistochemischen Tests versagt hatten (*New Biotechnol.* doi: 10.1016/j.nbt.2018.08.002). Monoklonale Antikörper sollten also umfassend validiert werden mit mehreren Tests wie ELISA, Westernblot, Im-

munfluoreszenz an Zelllinien und Gewebeschnitten.

Viele Hybridom-Linien sind nicht ausreichend charakterisiert: Ein erheblicher Teil der Zelllinien, die Antikörper für den Verkauf produzieren, stellen mehr als nur je eine Spezies von schweren und leichten Ketten her (mAbs 10: 539-46). „Wir haben 185 Hybridom-Linien aus sieben Laboratorien getestet, davon hatten vierzig Prozent mehr als nur eine Sorte Antikörper. Die Produkte solcher Zellen sind also nicht monospezifisch, was ein großes Problem ist“, berichtet der Seniorautor der Studie, Stefan Dübel von der Technischen Universität (TU) Braunschweig.

Deshalb ist es gut, dass es heute Alternativen gibt, etwa andere Herstellungsmetho-

den und neue Typen von Antigen bindenden Molekülen.

Paradigmenwechsel

Viele Forscher und auch erste Firmen setzen zur Herstellung von mAbs *et al.* auf gentechnische Produktionsmethoden. Am weitesten verbreitet ist der Phagen-Display, den wir im *Laborjournal* 07-08/2016 (S. 56-8) und 10/2015 (S. 58-60) bereits beschrieben haben. Andere Display-Techniken verwenden Hefen, Bakterien oder Ribosomen als Helfer. Rekombinante Display-Bibliotheken kann man aus dem Serum naiver oder immunisierter Tiere sowie aus halb- und vollsynthetischen Antikörper-Genen herstellen.

Einige Firmen machten diese Technologie zur Basis ihres Geschäftsmodells. Sie bieten vom ungeprüften Kandidaten bis hin zum genetisch sowie biochemisch charakterisierten *Binder* Produkte aus fast jedem Schritt der Produktionskette an. „Man kann aber auch Display-Antikörper-Bibliotheken selber machen. Es sind etliche Protokolle veröffentlicht worden“, sagt

Heinrich Leonhardt von der Ludwig-Maximilians-Universität München. „Die Herstellungskosten sind vergleichsweise niedrig, die Herstellungsdauer kurz mit sinkender Tendenz.“ Die große Kunst besteht darin, bei dem über mehrere Selektionsschritte verlaufenden Isolierungsprozess in den Millionen Klonen die Positiven nicht zu verlieren.

Ein Hoch auf den Display

Dass den Display-Techniken die Zukunft gehört, da sind sich die Eingeweihten wie Leonhardt und Dübel einig, denn Display-Technologien haben der Hybridom-Herstellung zwei Dinge voraus. Erstens können sie tatsächlich völlig ohne Tiere auskommen. Und zweitens sind die Produkte genetisch eindeutig definiert, die Experimente sind also reproduzierbar und die Ergebnisse miteinander vergleichbar. Leonhardt ist überzeugt: „Die Display-Technologie ist ein echter *Game Changer*.“

Auch erste Firmen stellten bereits ihre Antikörper-Produktion um, etwa Miltenyi Biotec mit Hauptsitz in Bergisch Gladbach. Ihre REALease-Moleküle wurden vollständig im Display-Verfahren entwickelt. Diese Antikörper sind für die Durchflusszytometrie bestimmt. Jeder besteht aus einem Rückgrat, an

das ein Fluoreszenzprotein gekoppelt ist, sowie einem Fab-Fragment, das spezifisch ein Oberflächenprotein erkennt. Das Besondere an diesen Molekülen ist – neben dem Herstellungsprozess – die Möglichkeit, sie nach der Zellsortierung von den Zellen wieder abzulösen. Auf diese Weise kann man unmarkierte, aber sortierte Zelltypen mit freien Epitopen isolieren. „Für dieses neue Konzept erhielten wir zwei Innovationspreise“, berichtet Svenja Weiler, Produktmanagerin für REALease-Antikörper. „Bisher haben wir REALease-Moleküle für die Isolierung humaner Immunzellen im Angebot. Jetzt entwickeln wir *Binder* zur Isolierung von Stammzellen.“

Viele neue Binder

In den letzten Jahren wurde eine ganze Reihe von Molekülen (und das sind nicht alles Immunglobuline) entwickelt, die eine Eigenschaft eint: Sie erkennen spezifisch Epitope und binden spezifisch Antigene. Im immunologischen Kontext fasst man sie unter dem englischen Begriff *Binder* zusammen.

Zunächst einmal schrumpfte man die großen monoklonalen Antikörper zu handlichen Fragmenten von 50 kDa Fab-Molekülen und 25 kDa Einzelketten (*Single Chain*)-Fragmenten.

Eine neue Ära in der Antikörper-Welt läuteten Nanobodies aus Kameliden (und Haien, siehe Seite 42) ein. Ihre Entdeckungsgeschichte ist ebenso witzig, wie schon oft erzählt. In den späten 80er Jahren sollten ein paar Biologen an der belgischen *Vrije Universiteit Brussel* Antikörper isolieren. Aber aus Angst vor dem HI-Virus wollten sie nicht mit menschlichem Serum arbeiten. Die Alternative, Mäusen Blut abzunehmen, kam auch nicht gut an. Zum Glück hatten die Kursleiter im Tiefkühler noch ein paar Liter Serum von Dromedaren. Das befanden die Studenten für ausreichend ungefährlich und spannend weil exotisch, so dass sie sich endlich an die Arbeit machten.

Fast vergessen

Sie isolierten Antikörper der üblichen Größenklasse um 150 kDa, aber auch kleinere Moleküle, nur 80 kDa groß. Die wären wohl als Artefakte in Vergessenheit geraten, hätten sich nicht Raymond Hamers und Cécile Hamers-Casterman dafür interessiert. Sie stellten fest, dass diese kleineren Moleküle nicht etwa Bruchstücke von Antikörpern sind, sondern eine eigene Klasse, die man heute als HC- oder *Heavy-Chain*-Antikörper bezeichnet, da ihnen die leichte Kette fehlt (*Nature* 363: 446-8). Diese Moleküle können, wie auch ihre größeren IgG-Verwandten, ohne Bindungsverlu-

DESTINATION PROTEIN!



PROTAG SINGLE DOMAIN ANTIBODIES

DERIVED FROM LLAMAS & ALPACAS
FOR ADVANCED PROTEIN DETECTION
& PURIFICATION

- **protag-HiRes** primary sdAbs
- **protag-HiSec** secondary sdAbs
- **protag-HiPur** sdAbs on agarose beads



info@progen.com
www.progen.com

PROGEN
passion for research





Aus Angst vor dem HI-Virus arbeitete eine Gruppe belgischer Biologen in den späten 80er Jahren lieber mit Dromedar-Serum – und stieß dabei auf ungewöhnlich kleine Moleküle.

Foto: Pixabay

ste auf die konstanten Fc-Teile verzichten. Klontiert man eine der variablen V_H-Einzeldomänen von HC-Antikörpern und selektioniert die effektivsten Binder mit einem Phagen-Display, erhält man einen Nanobody (siehe Illustration auf S. 36).

Wegen ihrer Winzigkeit von 11 bis 13 kDa und ihrer besonderen Struktur können Nanobodies gut in Gewebe eindringen. Sie binden auch kleinere Antigene, denen sich die Klassiker stur verweigern. Sie sind nicht wirklich immunogen und können stabil im Zytosol überleben. Deshalb eignen sie sich im Gegensatz zu gewöhnlichen Antikörpern für die Analyse von Antigenen im Zytosol. Außerdem sagt man ihnen große pH-Stabilität nach. Besonders hitzestabil und wenig anfällig für uner-

wünschte Aggregatbildung sind sie auch, das zumindest steht in allen Artikeln über Nanobodies geschrieben.

Eine vermeintliche Eigenschaft wurde allerdings kürzlich widerlegt: Sie sind nämlich nicht besonders temperaturstabil. „Weit mehr als die Hälfte von siebzig getesteten Nanobodies aggregierte irreversibel bei höheren Temperaturen“, fasst Patrick Kunz, ehemalig am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg, die Ergebnisse seiner Publikation in *Scientific Reports* zusammen (8: 7934). Eine unangenehme Eigenschaft, denn die Aggregate können immunogen sein sowie biochemische oder biotechnologische Anwendungen beeinträchtigen. „Also quantifizierten wir diesen Vorgang. Das war die Voraus-

setzung für die Suche nach strukturellen Eigenschaften, die die Aggregation unterdrücken.“ Stabilisierend wirkt sich die künstliche Verlängerung einer bestimmten Schleife aus. Auch eine Disulfidbindung bewahrt Nanobodies vor der Denaturierung. Leider sind aber Schwefelverbindungen im reduzierend wirkenden Zytosol nicht stabil. „Hier sind jetzt die Antikörper-Engineers gefragt, dieses Problem zu lösen“, gibt Kunz im übertragenen Sinne den Ball ab.

Bunter Mimetika-Zoo

Zusätzlich zu den von Antikörpern abgeleiteten *Bindern* wurden Antikörper-Mimetika entwickelt. Das sind Nicht-IgG-Moleküle,

Willkommen in unserem Antikörper-Zoo!

Mit über 20 Spezies und
20 Jahren Erfahrung mit
kameliden Antikörpern.

preclinics

ANIMAL
WELFARE
WARRANTY





Heinrich Leonhardt ist begeistert: „Die Display-Technologie ist ein echter Game Changer.“

Foto: Researchgate / Heinrich Leonhardt

die wie Antikörper spezifische andere Moleküle binden, ohne sie, wie etwa Enzyme, dabei zu verändern. Zum bunten Zoo der Mimetika gehören beispielsweise Adhiron, Affibodies, Affiline, Anticaline, Avimere, Armadillo Repeat Proteins, DARPins, Fynomere, Kunitz-Domänen und Monomere.

Sie entstanden alle mithilfe rekombinanter Methoden nach dem Muster natürlicher Proteingerüste. Strukturen von Fibronectin III bilden beispielsweise das Rückgrat von Nanobodies. Die mit nicht mal sieben Kilodalton wirklich winzigen Affibodies wurden auf der Basis von drei Alpha-Helices vom Protein A des Bakteriums *Staphylococcus aureus* entwickelt. Anticaline enthalten Teile von Lipocalinen.

Viel zu viele Möglichkeiten

Wenn der Laie einen *Binder* für eines seiner Experimente benötigt, wird er angesichts der Vielfalt an Möglichkeiten bestimmt ratlos sein. Welcher Typ *Binder* ist für welchen Zweck und für welchen Antigen die beste Option? „Das ist nicht leicht zu beantworten“, stimmt Leonhardt zu. „Man muss auf jeden Fall seine Zielstruktur ganz gut kennen, denn die *Binder* sind selber unterschiedlich gebaut. Bei den Nanobodies stehen drei Loops hervor und bilden eine konvexe Oberfläche, während Anticaline eine konkave Kontur haben. Armadillo-Moleküle legen sich dagegen wie Finger um ihre Zielstrukturen herum.“ Für Antigene mit kleineren, herausragenden Strukturen würden also Anticaline besser passen als Nanobodies. Umgekehrt findet man für Antigene mit Dellen auf der Oberfläche wohl eher einen Nanobody als ein Anticalin.

Nanobodies im Aufwind

Trotz ihrer besonderen Eigenschaften waren Nanobodies lange die Nebendarsteller. Die Monoklonalen spielten die Hauptrolle. Was sich unter anderem daran ablesen lässt, wie stark sie bereits im Arzneimittelsektor vertreten sind. Wie der „Antibodies to Watch“-Artikel

feststellt, waren im Jahr 2018 über 570 mAbs in klinischen Studien und zwölf neue therapeutische Antikörper wurden in der EU und/oder den USA zugelassen (*mAbs*. 11: 219-38). Für 2019 werden mindestens 16 Anträge auf Zulassung erwartet. Erst ein Nanobody schafft diesen Schritt, nämlich ein Molekül zur Behandlung einer seltenen Gerinnungsstörung.

Der Direktor des internationalen *Structural Genomics Consortium* Aled Edwards ist der Meinung, diese Entwicklung sei das Ergebnis der aktuellen Patentsituation (*Nature* 533: S70). Nanobodies würden von ihren Entdeckern sofort patentiert, die mAbs dagegen zunächst nicht. Inzwischen sind die ersten Patente für Kamelid-Antikörper, die sogenannten Hamers-Patente, in der EU und den USA abgelaufen. Seitdem nimmt die Nanobody-Entwicklung Fahrt auf.

Nanobodies lassen sich hervorragend funktionalisieren, etwa durch das Anheften von Fluorophoren, Radioisotopen, Signalmotiven, therapeutisch wirksamen Substanzen oder chemischen Reportermolekülen und Markierungen. Das erweitert ihre Einsatzmöglichkeiten enorm. Sie werden für die Molekular- und Zellbiologie verwendet, für Mikroskopie und Nanoskopie, als Biomarker und Therapeutika. Nanobodies helfen Strukturbiologen, denn sie unterstützen wie Chaperone andere Proteine bei der Kristallisation, was insbesondere sehr hydrophobe Moleküle wie Membranproteine strikt verweigern. Nanobodies werden zur Identifizierung neuer Epitope und Antigene verwendet, für die Analyse von Protein-Protein-Interaktionen, zu Proteomstudien und kommen in der synthetischen Biologie zum Einsatz.

Intrazelluläre Bindung

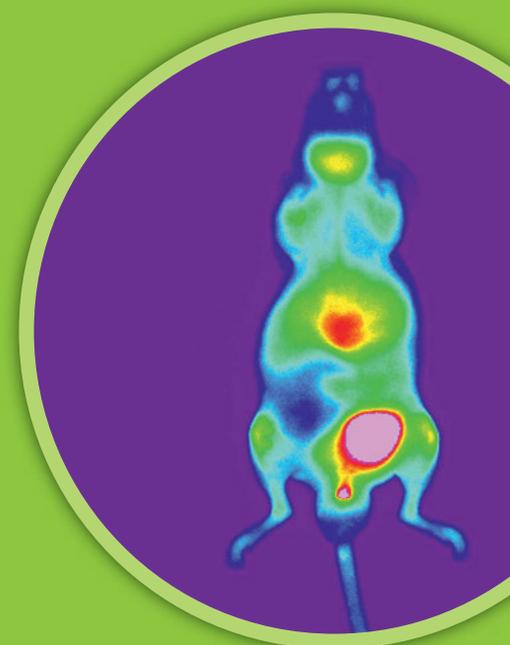
Wie bereits erwähnt sind Nanobodies im Zytosol stabil – aber wie bekommt man sie dorthin? Zum Beispiel durch transgene Expression. Um sie sichtbar zu machen, kann man sie mit GFP fusionieren. „Das war mein Claim“, sagt Leonhardt. „Aber mein BMBF-Antrag wurde damals glatt abgelehnt mit dem Hinweis, ich solle meine Nase mal ins Immunologielehrbuch stecken, dann würde ich verstehen, dass man Antikörper im Zytosol nicht stabil exprimieren kann.“ Über so viel Ignoranz kann der Forscher jetzt lachen, denn er hat es geschafft (*Nat. Methods* 3 : 887-9). Solche Konjugate aus Nanobodies und fluoreszierendem Bestandteil, genannt Chromobodies, kann man heute bei Chromotek kaufen (siehe *LJ* 06/2016, S. 32-3).

Neben GFP-markierten Nanobodies entwickelten die Forscher das Gegenstück, einen GFP-bindenden Nanobody, im Wissenschaft-

From antigen to preclinics

preclinics offers services for antibody development at different stages.

- From antibody generation to in vivo profiling.
- For therapeutic and diagnostic antibodies.



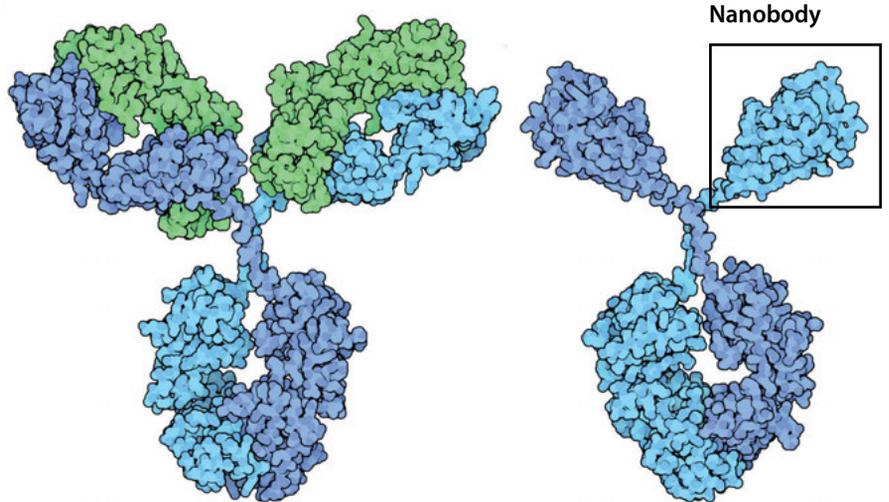
Innovation at every stage.

Contact us:
+49 331 24343350
info@preclinics.com

preclinics



Kostenlos in Uni, MPI,
Helmholtz bestellen:
laborjournal.de



Ein humaner Antikörper (links) und ein Kamelid-Antikörper (rechts).

Illustration: David Goodsell, RCSB Protein Data Bank (CC BY 4.0)

ler-Slang *GFP-Trap* genannt. Auch das ist ein tolles Werkzeug. Denn Protein-GFP-Fusionen gibt es ja massenhaft in tierischen und pflanzlichen Modellsystemen. Die *GFP-Binder* ersparen dem Forscher den mühseligen und nicht immer erfolgreichen Prozess, sich einen spezifischen *Binder* gegen das jeweilige Antigen zu kreieren. „Beides zusammen hat eine Welt neuer Möglichkeiten eröffnet“, so Leonhardt.

Nanobodies können aber auch von außen in die Zelle schlüpfen. Wie das gelingen kann, arbeiteten Forscher aus der Gruppe von Christian Hackenberger vom Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie in Berlin heraus. Sie versahen die *Binder* mit positiver Ladung in Form mehrerer, ringförmig angeordneter Arginine. Derart polar, können die originär nicht zellmembranängigen Moleküle ohne Transfektion oder Endozytose durch Kanäle in die Zelle gelangen. Sogar Cargo mit bis zu einer Größe von gut 80 kDa lässt sich auf diese Weise mit in die Zelle schaffen. Im Zellinneren angekommen verteilen sich die als Intrabodies bezeichneten Moleküle im Zytosol und den Nukleoli, weil sie sich sehr gerne mit negativ geladenen RNA-Molekülen umgeben (*Nat. Chemistry* 9: 762-71).

Protein-Protein-Interaktionen

Ähnlich wie bei einem *Yeast Two-Hybrid System* lassen sich mit Unterstützung von Nanobodies Kontakte zwischen Proteinen darstellen. Weil hier drei Komponenten zum Einsatz kommen, nannten die Erfinder diese Methode *Fluorescent-Three-Hybrid (F3H)*-Strategie (*Nat. Commun.* 4: 2660). Das Prinzip: Eine *GFP-Trap* wird an ein Protein gebunden, das sich an einer bekannten Position in der

Zelle ansammelt. Die *GFP-Trap* wird dort quasi fixiert. Interagiert das Protein mit einem zweiten, das mit einem anderen Fluoreszenz-Marker gekoppelt ist, wird dies mikroskopisch sichtbar.

Antigen-Kaserne

Etwa 30 Prozent aller genetischen Knockouts sind letal, was die Funktionsanalyse dieser Gene kompliziert gestaltet. Hier können Nanobodies behilflich sein, die im ER bleiben. Transgen exprimiert und mit einem KDEL-Peptid-Signalmotiv versehen, bleiben sie in diesem Kompartiment und kasernieren dort ihre Antigene (*mAbs* 6: 1394-401). Versieht man Nanobodies mit F-Box-Domänen von Ubiquitin-Protein-Ligase-Komplexen, werden die gebundenen Antigene dem Abbau im Proteasom zugeführt.

Sehr elegant ist auch die Lösung von Jörg Mansfeld und Kollegen von der TU Dresden. Sie verwendeten eine *GFP-Trap* mit einer gekoppelten Bindedomäne für Auxin. Nach der Zugabe des Pflanzenhormons zu Säugerzellen oder in eine Petrischale mit Zebrafischen bildet Auxin die Brücke zwischen dem E3-Ligase-Komplex und dem Nanobody samt seinem Antigen – und dann kommt das Antigen ab in den Zell-Schredder (*Nat. Commun.* 9: 3297; *LJ* 11/2018, S. 26-7). In Pflanzen funktioniert dieses System natürlich nicht, weil sie Auxin ständig produzieren.

Scharfe Bilder

Viel besser als GFP-markierte klassische Antikörper eignen sich Nanobodies für höchstauflösende Lichtmikroskopie wie STED (*Stimulated Emission Depletion*) und STORM

(*Stochastic Optical Reconstruction Microscopy*). Denn erstens können sie Gewebe besser penetrieren, und zweitens liegen sie mit einem Durchmesser von nur 2,5 Nanometer deutlich unter der Auflösungsgrenze der Mikroskope. Noch schärfere Bilder erhält man, wenn man GFP durch kleinere organische Fluorophore ersetzt.

Auch der korrelativen Immunfluoreszenz- und Elektronenmikroskopie (EM) verhelfen Nanobodies zu besseren Bildern, und zwar mit einer *Nanobody-Assisted Tissue Immunostaining for Volumetric Electron Microscopy (NATIVE)* genannten Methode (*Nat. Methods* 15: 1029-32). Der Clou: Die Nanobodies können in für die EM in Aldehydblöckchen fixierte Proben eindringen, während monoklonale Antikörper an der Oberfläche hängen bleiben.

Bei Lebend-Untersuchungen im Positronen-Elektronen-Tomographen (PET) oder Einzelphotonen-Emissions-Computertomographen sind radioaktiv markierte Nanobodies durchaus nützlich. Konjugiert man sie mit Polyethylenglykol, haben sie eine längere Verweildauer in den Versuchstieren, sodass die Nanobodies eine größere Chance haben, ihre Zielstrukturen zu entdecken. Mit derart funktionalisierten Nanobodies konnten Forscher beispielsweise die Wanderung von T-Zellen in Tumoren lebender Mäuse beobachten (*J. Exp. Med.* 214: 2243-55).

Viren neutralisieren

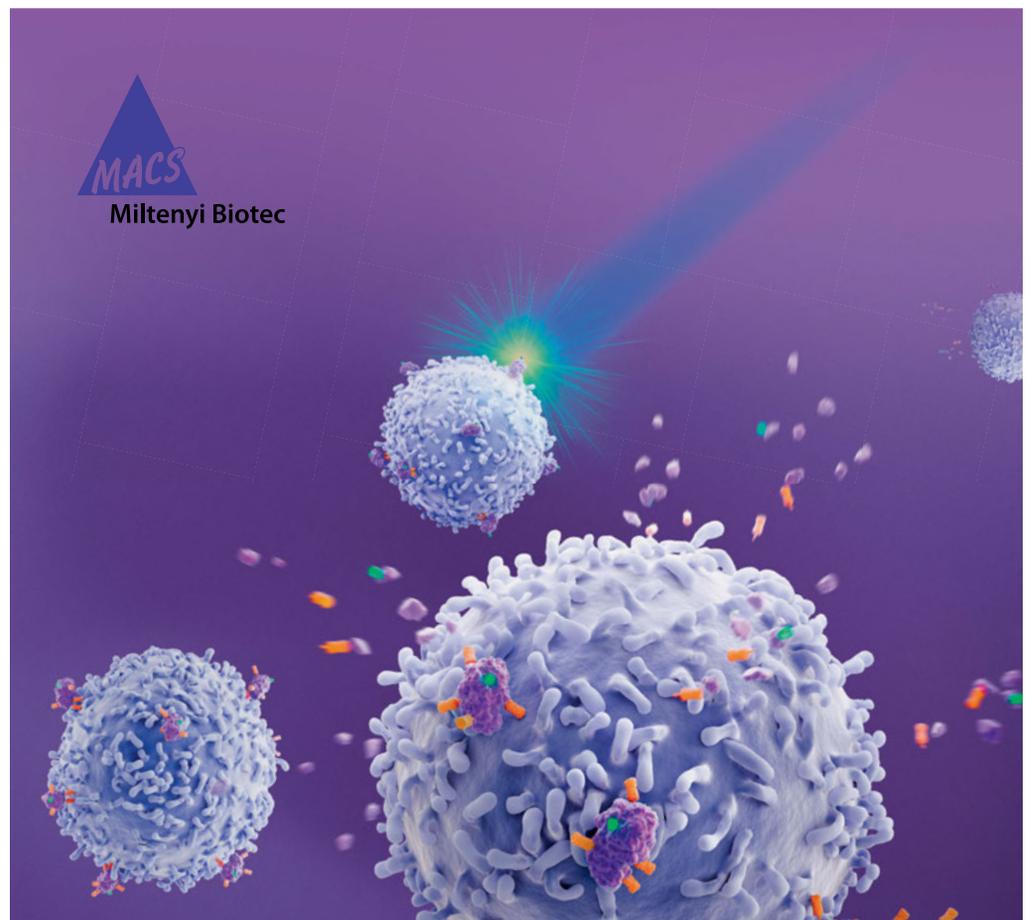
Hidde Ploegh vom *Whitehead Institute for Biomedical Research* in Cambridge (UK) und seine Mitarbeiter haben vorge-macht, wie man Nanobodies dazu nutzen kann, noch unbekannte Schwachstellen bei Infektionserregern zu identifizieren. Die Forscher suchten zunächst *Binder*, welche die Vervielfältigung von Viren unterbinden. Sie konzentrierten sich dabei auf Influenzaviren und Vesikuläre-Stomatitis-Viren (VSV). Anschließend untersuchten sie, an welche Viren-Antigen-Positionen sich die Nanobodies anheften und die Viren dadurch „neutralisieren“. Auf diese Weise gelang es ihnen, Bin-

destellen zu beschreiben, die man vielleicht als neue Ziele für antiviral wirkende Substanzen nutzen kann (*EMBO Rep.* 18: 1027-37; *mbio* 7: e01569-16).

Superclevere Konzepte

Angesichts der Fülle der Möglichkeiten liegt die Frage nahe, ob es demnächst Nanobodies gegen jeden Molekültyp einer Zelle, also gegen das gesamte Proteom, geben wird.

Vermutlich schon. Erste Versuche wurden im Rahmen des Projekts Affinomix unternommen. Leonhardt berichtet, er wisse von „Forschern, die superclevere Konzepte zur Produktion von Millionen von *Bindern* im Hochdurchsatz-Verfahren haben“. Mehr will er nicht ver-raten. „Ich prophezeie, dass in ein oder zwei Jahren die Antikörper-Welt eine andere sein wird.“ Na, da sind wir aber mal echt gespannt – und schreiben dann ein neues Special, *Antikörper 3.0 et al.*?
Karin Hollricher



MACS
Miltenyi Biotec

REAl ease® Releasable Antibodies

Label-free cells after cell sorting

- The next step in flexibility for fluorescence-based cell sorting
- Recombinantly engineered for reproducible results
- Label-free cells for specific downstream applications

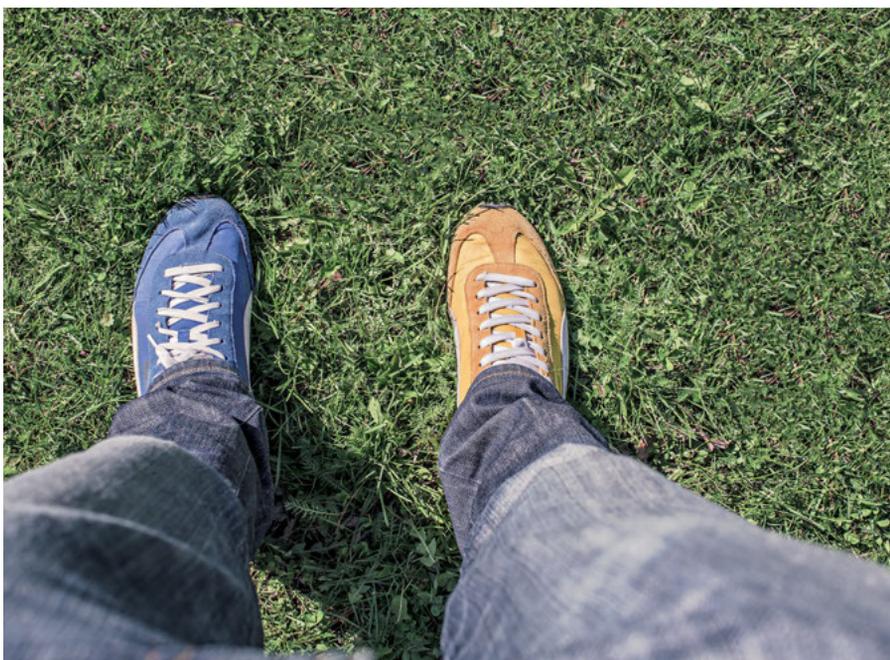
► miltenyibiotec.com/release-fluorochromes

REAl ease
Releasable Antibodies

Unless otherwise specifically indicated, Miltenyi Biotec products and services are for research use only and not for therapeutic or diagnostic use. MACS, the MACS logo, and REAl ease are registered trademarks or trademarks of Miltenyi Biotec GmbH and/or its affiliates in various countries worldwide. Copyright © 2019 Miltenyi Biotec GmbH and/or its affiliates. All rights reserved.

Therapien aus dem Baukasten

Bispezifische Antikörper binden zwei verschiedene Antigene. Therapeutisch lassen sie sich nutzen, um Proteine zusammenzubringen oder Immunzellen zum Tumor zu führen. Einige wenige Wirkstoffe sind schon zugelassen, viele neue Ideen werden derzeit erforscht.



Bei Antikörpern kann es von Vorteil sein, wenn die beiden leichten Ketten nicht das gleiche Epitop erkennen, sondern unterschiedliche. Besonders in der Krebstherapie könnten entsprechend gestaltete Antikörper helfen.

Foto: Pixabay

Ein Antikörper erkennt ein Antigen – davon zumindest gehen wir beim idealen Immunglobulin G (IgG) aus. Gedächtniszellen etwa halten ein IgG bereit, das ein ganz bestimmtes Epitop einer meist bakteriellen oder viralen Struktur bindet. Ebenso verwendet der Pathologe Antikörper für seine histologischen Färbungen, weil er sich auf diese Spezifität verlässt. Auch für therapeutische Zwecke kommen Antikörper zum Einsatz – zum Beispiel, um tumorspezifische Rezeptoren zu blockieren.

Manchmal wäre es aber vorteilhaft, wenn ein Antikörper nicht nur ein einziges sondern gleich zwei unterschiedliche Antigene zur selben Zeit spezifisch binden könnte. Solche bispezifischen Antikörper gibt es zwar nicht in der Natur, im Labor aber kann man sie herstellen. Vor allem im Kampf gegen Krebs setzen Forscher große Hoffnungen in die Designer-Proteine.

So etwa am Institut für Zellbiologie und Immunologie der Universität Stuttgart, wo Roland Kontermann eine Arbeitsgruppe leitet, die sich auf die Entwicklung therapeutisch wirksamer Proteine spezialisiert hat. Bispezifische Antikörper und antikörperähnliche bifunktionelle Proteine sind ein Schwerpunkt seiner Arbeit. Zwei verschiedene spezifische Bindestellen an ein und demselben Molekül können zwei Proteine auf der Zelloberfläche

zusammenbringen und dadurch Signalwege unterdrücken. Oder aber ein Signal schaltet sich gerade dadurch ein, weil für die Aktivierung die Heterodimerisierung zweier Rezeptoren notwendig ist. Die beiden Zielmoleküle können auch auf unterschiedlichen Zelltypen liegen; dann hält der bispezifische Antikörper Zellen beieinander, die sonst getrennte Wege gehen würden. „Achtzig Prozent der bispezifischen Antikörper, die gerade entwickelt werden, sind für Krebstherapien gedacht“, erklärt Kontermann, „und davon wiederum geht es bei der Hälfte der Wirkstoffe um ein *T-Cell-Targeting* – also die Idee, T-Zellen gezielt zum Tumor zu bringen.“ Dabei richtet sich das eine Ende des Antikörpers meist gegen CD3-Rezeptoren auf den T-Zellen, das andere Ende erkennt ein tumorspezifisches Protein. Die T-Zellen sollen dann die Tumorzellen bekämpfen.

Jahrzehntelange Vorarbeit

Kontermann nennt eine konkrete Anwendung für einen bispezifischen Antikörper: Hämophilie A. „Bei dieser Gerinnungsstörung fehlt der Gerinnungsfaktor VIII“, erklärt Kontermann. Wird dieses Protein aktiviert, bringt es normalerweise die beiden Gerinnungsfaktoren IXa und X zusammen, wodurch die Gerinnung eingeleitet wird und die Blutung

stoppt. In der Regel kann man den Betroffenen helfen, indem man den Faktor VIII künstlich verabreicht. „Leider kommt es bei einem Teil der Patienten zu einer Immunität gegen Faktor VIII“, schränkt Kontermann ein. In diesem Fall kann ein bispezifischer Antikörper namens Emicizumab helfen, der die beiden Gerinnungsfaktoren zusammenführt. „Das Präparat ist auch schon unter dem Namen Hemlibra zugelassen“, so Kontermann. Vertrieben wird es von Roche.

Die ersten Publikationen zur erfolgreichen Herstellung bispezifischer Antikörper stammen aus den 1980er Jahren. „Die Entwicklungen, die den Weg dorthin geebnet haben, gehen aber viel weiter zurück“, erläutert Kontermann und verweist auf César Milstein, der 1984 zusammen mit Georges Köhler und Niels Jerne den Medizin-Nobelpreis erhielt. Für diese Auszeichnung maßgeblich war eine Arbeit Köhlers und Milsteins, die 1975 erschienen ist und die Herstellung monoklonaler Antikörper aus Zellkulturen beschreibt (*Nature* 256: 495-7). Zuvor konnte man B-Zellen nämlich nicht dauerhaft in Zellkultur halten. Doch Milstein und Köhler immortalisierten die B-Zellen, indem sie sie mit Myelomzellen verschmolzen.

„Damit war die Hybridom-Technologie erfunden“, fasst Kontermann zusammen. Fortan konnte man einen Antikörper dauerhaft in einer Zelllinie produzieren. Die vielleicht offensichtlichste Methode, einen bispezifischen Antikörper herzustellen: Man isoliert einfach Antikörper aus zwei verschiedenen Hybridomen und konjugiert diese chemisch miteinander. Dabei kommt natürlich ein recht klobiges Molekül heraus, das mindestens doppelt so groß ist wie ein übliches IgG.

Antikörper verschmelzen

Will man es handlicher, kann man beide Hybridome miteinander verschmelzen zu einem „Quadrom“. Auf diese Weise kommt eine Zelllinie heraus, die auch bispezifische Antikörper produziert. Führen wir uns hierzu noch einmal die typische Ypsilon-Struktur eines IgG vor Augen: Zwei schwere Ketten binden sich über Disulfidbrücken aneinander; der untere Teil dieser beiden schweren Ketten bildet den Fuß des „Ypsilon“ und enthält eine unveränderliche konstante Aminosäurekette; es handelt sich um den Fc-Teil des Antikörpers. Der obere Teil der beiden schweren Ketten bildet jeweils ein Ärmchen mit einem variablen

Teil. An jedes dieser beiden Ärmchen bindet dann noch eine leichte Kette mit variablem Teil. Es entstehen die beiden Schenkel des „Ypsilon“, die für das Erkennen des Antigens zuständig sind. Normalerweise sind die beiden schweren und die beiden leichten Ketten eines IgG-Moleküls jeweils identisch; der Antikörper ist zwar bivalent, allerdings erkennt jedes Ärmchen das gleiche Epitop. Würde nun aber jedes Ärmchen ein anderes Antigen erkennen, hätte man nicht nur einen bivalenten sondern auch einen bispezifischen Antikörper.

Um das zu erreichen, verschmilzt man also zwei verschiedene Hybridome. Die neue Zelllinie synthetisiert nun bispezifische Antikörper, bei denen jedes der beiden Ärmchen ein anderes Antigen erkennt. „Allerdings enthalten dabei nur rund zehn Prozent der Antikörper wirklich die gewünschten bispezifischen Eigenschaften“, macht Kontermann auf einen Nachteil dieser Methode aufmerksam. Denn nur die Antikörper, bei denen sich die beiden richtigen leichten und die beiden richtigen schweren Ketten korrekt zusammenfinden, will man ja am Ende isoliert haben.

„Hier können Sie aber über Mutationen nachhelfen, damit sich die beiden verschiedenen schweren Ketten finden und bevor-

zugt aneinander binden“, nennt Kontermann einen Ausweg. Um die gewünschte Paarung der leichten mit der schweren Kette zu begünstigen, gibt es ebenfalls Möglichkeiten. Horst Lindhofer und Kollegen beispielsweise hatten 1995 Quadrome aus einer Maus- und einer Ratte-Zelllinie hergestellt (*J. Immunol.* 155: 219-25). Da sich leichte und schwere Ketten derselben Spezies mit höherer Wahrscheinlichkeit verknüpfen, war die Ausbeute der bispezifischen Antikörper deutlich größer, als es sich aus den Regeln der Kombinatorik ergibt. Besagte Publikation legte den Grundstein für den ersten bispezifischen Antikörper, der 2009 als Medikament zugelassen wurde: Catumaxomab, damals vertrieben von Fresenius Biotech unter dem Handelsnamen Removab.

Erste Zulassung 2009

Catumaxomab gehört zu jenen bispezifischen Antikörpern, die über Bindung des CD3-Rezeptors T-Zellen zum Tumor lotsen. Auf den Tumorzellen erkennt Catumaxomab das Epitheliale Zelladhäsionsmolekül (EpCAM) als tumorspezifischen Marker. Der Fc-Abschnitt dockt außerdem an weitere Immuneffektoren wie Makrophagen und natürliche Killer-

zellen an. Daher bezeichnete Fresenius diesen Wirkstoff auch als trifunktionalen Antikörper. Zum Einsatz kam Catumaxomab gegen maligne Aszites. Als Aszites bezeichnen Mediziner die Ansammlung von Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Speziell der maligne Aszites tritt gelegentlich infolge von Tumorerkrankungen wie Eierstock- oder Bauchspeicheldrüsenkrebs auf.

Zwar wurde Catumaxomab wohl von Seiten des Herstellers vor zwei Jahren wieder vom Markt genommen, dennoch bleibt der Wirkstoff ein Pionier unter den therapeutischen bispezifischen Antikörpern. Inzwischen sind die gentechnischen und zellbiologischen Methoden noch weiter fortgeschritten. Daher lassen sich bi- und sogar multispezifische Antikörper heute mehr oder weniger nach einem Baukastenprinzip designen. „Wir haben 2017 ein Review dazu veröffentlicht“, blickt Kontermann zurück, „und schon zu diesem Zeitpunkt gab es über hundert verschiedene Formate, aus denen man wählen und neue Kombinationen erstellen konnte“ (*mAbs.* 9: 182-212). So ist etwa der Fc-Teil verantwortlich für eine längere Halbwertszeit und aktiviert auch weitere Zellen des Immunsystems.

Umgekehrt können manchmal auch möglichst kleine Moleküle von Vorteil sein, um die

NANOBODY DISCOVERY
CUSTOM-TAILORED SINGLE-DOMAIN ANTIBODY SERVICES

ANTIGEN PRODUCTION / **IMMUNIZATION**

UNIQUE DISCOVERY PLATFORM
DEVELOPED BY NANOTAG

LIBRARY CONSTRUCTION

DOWNSTREAM OPTIMIZATION
ANIMAL FREE PRODUCTION

www.nano-tag.com

 NanoTag
Biotechnologies



Christine Engeland möchte mit Masernviren und BiTEs Krebszellen den Garaus machen.

Foto: NCT Heidelberg

Durchlässigkeit in bestimmte Gewebe zu erhöhen. Beim „Diabody“-Format zum Beispiel liegen nur die variablen antigenbindenden Domänen zweier verschiedener Antikörper auf jeweils einer einzigen Polypeptidkette – und beide Ketten werden dann über einen kurzen „Peptid-Linker“ miteinander verknüpft. „Da gibt es eine ganze Bandbreite an Parametern, vor allem um die Flexibilität und Stabilität zu beeinflussen“, sagt Kontermann.

Man ist heute auch nicht mehr an die Struktur eines Immunglobulins gebunden. In seiner Minimalform kann ein bispezifischer Antikörper ein kurzes Molekül aus einer Peptidkette sein, das auf eine einzelne mRNA passt – mit zwei unterschiedlichen antigenbindenden Domänen an jedem Ende. Für eine handliche Übersicht über einige dieser „Baukästen“ sei ein weiteres Review empfohlen, das Kontermann zusammen mit seinem Fachkollegen Ulrich Brinkmann verfasst hat – frei zugänglich und verständlich illustriert (*Drug Discov. Today* 20: 838-47).

Leider durchgefallen

Der bispezifische Antikörper als zugelassenes Medikament ist derzeit noch die Ausnahme. Allerdings, so berichtet Kontermann, befinden sich derzeit rund achtzig bispezifische Antikörper in Studien unterschiedlichster Phasen. (Einen, wenn auch teilweise nicht mehr ganz aktuellen, Überblick hierzu geben auch Sergey Sedykh und Kollegen in einem Review, der Anfang 2018 erschienen ist: *Drug Des. Devel. Ther.* 12: 195-208).

Andererseits gibt es auch immer wieder Studien, die in der klinischen Phase abgebrochen werden, weil die Antikörper doch an falscher Stelle wirken oder ihrerseits als Antigen

erkannt werden. Auch wenn der Kreativität aus chemischer und molekularbiologischer Sicht kaum Grenzen gesetzt sind, wenn man sich aus dem Antikörper-Baukasten bedient: Am Ende müssen sich die gebastelten Moleküle eben auch therapeutisch bewähren und ihren klinischen Nutzen beweisen.

Man habe aber viel aus Antikörpern der ersten Generationen gelernt, berichtet Christian Leisner, CEO und Wirkstoffentwickler der Züricher Biotech-Firma CDR-Life. Er gibt uns einen Einblick, woran er und seine Kollegen derzeit arbeiten: „Wir haben eine neue Immuntherapie mit trispezifischen Antikörpern entwickelt. Diese Antikörper bringen zum einen T-Zellen zum Tumor, zusätzlich blockieren sie aber auch Checkpoint-vermittelte *Escape*-Mechanismen der Krebszellen – ohne dabei gesundes Gewebe zu beeinflussen.“ Den ersten Daten nach zu urteilen, seien diese Moleküle wirkungsvoll gegen Krebs und nebenwirkungsarm. „Zu dieser Technologie haben wir gerade drei verschiedene Krebsprojekte laufen“, so Leisner. „Das Erste könnte im Frühjahr 2021 in Phase 1/2 eintreten.“

Hilfe durch T-Zellen

Offenbar setzt man also tatsächlich große Hoffnungen in Antikörper, die speziell T-Zellen an den Tumor heranführen. Die Firma Amgen hat sich hierzu sogar ein Akronym als Marke registriert: BiTE, für *Bispecific T-Cell Engager*. Mit Blinatumomab ist sogar schon ein erstes Medikament dieser Wirkstoffklasse zugelassen, nämlich gegen bestimmte Leukämien und Lymphome.

Auch Christine Engeland möchte BiTEs zur Krebstherapie einsetzen, und zwar mithilfe von Masernviren. Dabei hat es Engeland auf solide Tumore abgesehen. „Gegen Blutkrebs sind die Erfolge mit BiTEs recht gut, weil man mit CD19 auf den B-Zellen einen relativ spezifischen Tumormarker hat“, fasst sie den aktuellen Stand zusammen. „Doch bei soliden Tumoren ist es sehr viel schwieriger, Zielstrukturen zu finden, die nur auf Tumorzellen und nirgends sonst im Körper vorhanden sind.“ Engeland verweist außerdem darauf, dass solide Tumore häufig ein komplexes dreidimensionales Gewebenetzenwerk bilden und somit viele Tumorzellen für Antikörper nur schwer erreichbar sind. „BiTEs werden schnell verstoffwechselt und müssen daher kontinuierlich per Infusion verabreicht werden“, erklärt Engeland.

Bei Krebserkrankungen des blutbildenden Systems sind die freischwimmenden malignen Zellen hingegen meist gut zugänglich für die Antikörper. Ein solider Tumor müsste länger behandelt werden, und weil es weniger eindeutige Zielrezeptoren gibt, sind mehr Nebenwirkungen zu erwarten. „Unsere Idee war daher, dass wir die Tumorzellen mit einem Virus

infiltrieren und eine für das BiTE kodierende Sequenz einfügen. Dadurch werden die therapeutischen Antikörper nur im Tumor gebildet.“

Masernviren gegen Krebs

Engeland forscht in Heidelberg am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) in der Arbeitsgruppe von Guy Ungerechts. Das Team möchte Krebszellen mithilfe onkolytischer Viren zu Leibe rücken. Grundsätzlich ist das keine neue Idee, denn in der Vergangenheit beobachteten Mediziner immer wieder einmal, dass es einzelnen Krebspatienten nach Infektionen oder Lebendimpfungen kurzzeitig besser ging. „Es gibt Viren, die sich natürlicherweise besonders gut in Tumorzellen vermehren“, nennt Engeland den Grund für diese Beobachtungen. Allerdings liefen Therapieversuche, mit Viren gezielt Tumore zu bekämpfen, zunächst ins Leere. Erst in der jüngeren Vergangenheit und durch die molekularbiologischen Möglichkeiten rückten Ideen rund um onkolytische Viren wieder in den Fokus.

Viele Tumorzellen sind im Vergleich zu gesunden Körperzellen anfälliger für den Eintritt von Viren. „Oft sind auf malignen Zellen Rezeptoren überexprimiert, die für den Eintritt bestimmter Viren notwendig sind“, weiß Engeland und nennt als Beispiel CD46 als einen Masernvirus-Rezeptor. „Bei anderen Viren lässt sich der virale Tropismus gentechnisch so modifizieren, dass die Viren nur in malignen Zellen replizieren.“ Darüber hinaus bieten Tumorzellen vielen Viren günstige Bedingungen zur Replikation: „Einige Viren sind auf Wachstumssignale angewiesen, die vor allem in Tumorzellen aktiv sind; in vielen malignen Zellen sind auch die natürlichen antiviralen Signalwege, speziell die Interferon-Antwort, defekt.“ Somit gibt es also Viren, die natürlicherweise eine Spezifität für Krebszellen mitbringen, ohne in gesunden Zellen Schäden anzurichten.

Das Forscherteam aus Heidelberg arbeitet mit einem für Menschen harmlosen attenuierten Masern-Stamm, der sonst bei Impfungen zum Einsatz kommt. Diesen haben Engeland und ihre Kollegen mit einer proteinkodierenden Sequenz zur Synthese eines BiTEs versehen. Das eine Ende dieses BiTEs besteht aus einer CD3-bindenden Domäne zur Rekrutierung von T-Zellen, die andere Seite trägt ein Tumorantigen-bindendes Fragment. Die BiTE-kodierenden Masernviren (MV-BiTEs) haben Engeland und ihre Kollegen sowohl in Zellkulturen als auch in Mausmodellen getestet und erste Ergebnisse hierzu vor einem Jahr vorgestellt (*Clin. Cancer Res.* 24: 2128-37).

MV-BiTE-infizierte Zellen exprimierten wie erwartet die bispezifischen Antikörper. In den Mäusen sahen Engeland und ihre Kollegen

eine verstärkte Infiltration der Tumore durch T-Zellen. Dabei hat das Team auch mit *Xenograft*-Modellen gearbeitet, für die den Mäusen menschliche Darmtumore eingesetzt worden waren; außerdem transferierten die Forscher menschliche Immunzellen in die eigentlich immundefizienten Tiere. So konnten sie an einem Säugermodell testen, wie menschliche T-Zellen und menschliche Tumore interagieren, wenn die MV-BiTEs verabreicht und BiTE-Proteine exprimiert sind. Anzeichen einer Toxizität ließen sich laut der Autoren nicht nachweisen, sodass die Ergebnisse bislang vielversprechend aussehen.

Sollten die mit BiTE-Sequenzen versehenen Viren auch im Menschen funktionieren, hätte das mehrere Vorteile. Zunächst einmal entstehen die bispezifischen Antikörper nur dort, wo es auch maligne Zellen gibt; Nebenwirkungen in anderen Geweben sind dadurch unwahrscheinlicher. „Im Idealfall setzt die infizierte Tumorzelle tausende weitere Viruspartikel frei, die wiederum benachbarte Tumorzellen befallen“, fährt Engeland fort. Statt eine BiTE-Gabe per Infusion aufrechtzuerhalten, würde der Tumor den Wirkstoff also selbst produzieren.

Damit nicht genug, „Wir hoffen außerdem auf synergistische Effekte durch die Virusinfektion“, erläutert Engeland, „denn eine akute Virusinfektion ist ein sehr starker Stimulus für das Immunsystem.“ Ein Tumor, der zuvor immunologisch toleriert wurde, falle dem Immunsystem in diesem veränderten Kontext wieder auf, und zwar in zweifacher Hinsicht: Zum einen über die durch die BiTEs rekrutierten T-Zellen, zum anderen über die Replikation und das Freisetzen der Viruspartikel. „Durch die Virotherapie kann eine Anti-Tumor-Immunantwort induziert werden, die dann auch gegen Metastasen wirkt“, berichtet Engeland über die Ergebnisse ihrer Experimente.

Direkt in den Tumor

Engeland hofft daher, dass über die modifizierten Masernviren eine Initialzündung stattfindet, durch die die körpereigene Immunabwehr den Tumor wieder als Gefahr erkennt und bekämpft. Für die aktuelle Studie hatten die Forscher ihre Viren direkt in den Tumor injiziert. Denkbar sei aber auch eine systemische Gabe. Die Therapie sollte auch dann wirksam sein, wenn der Patient gegen Masern geimpft

ist oder bereits eine Maserninfektion überstanden hat. „Das wäre sogar die Voraussetzung, damit wir einen Patienten überhaupt in eine klinische Studie einschließen“, betont Engeland. Inwieweit eine Masernimmunität die Therapieeffekte beeinflusst, müsse sich dann in klinischen Studien zeigen. „Es scheint, als könne man die neutralisierenden Antikörper durch eine hohe Viruskonzentration kurzzeitig überwinden“, zeigt sich Engeland zuversichtlich. Bis MV-BiTEs aber wirklich am Menschen getestet werden können, brauche es zunächst weitere präklinische Experimente.

Bispezifische Antikörper bringen also frischen Wind in die Krebstherapie und bieten Spielraum für neue Ideen. Gerade weil man dadurch auf mehreren Wegen den Tumorzellen zu Leibe rückt, kommt man vielleicht Resistenzbildungen zuvor. Eine allzu große Euphorie könnte jedoch voreilig sein, denn Nebenwirkungen werden immer wieder beobachtet. Doch mit einem intelligenten *Targeting* – wie etwa den onkolytischen Viren – und immer neuen Bausteinen im Antikörper-Baukasten bekommt man viele Probleme hoffentlich in den Griff.

Mario Rembold



THE DIFFERENCE OF BRILLIANT TOOLS

AND BRILLIANTLY BRIGHT POLYMER DYES. Whether your aim is to minimize compensation or add new markers to complex experiments, brilliant dyes and custom reagent offerings from BD can help simplify the world of flow cytometry. From our BD Horizon Brilliant™ dyes and BD Optibuild™ custom reagents, to our new BD Horizon™ Guided Panel Solution (GPS), our offerings can help simplify difficult and time-consuming processes. And, if you require help and support, all our products and tools are backed by BD training, educational seminars and technical application support. Discover the difference of brilliant dyes. **Discover the new BD.**

Discover more by visiting bd.com/DO1-Brilliant



IMPRESSUM

Laborjournal
26. Jahrgang | Heft 4/2019

gegründet 1994
von Hanspeter Sailer † und Kai Herfort

ISSN: 1612-8354
Einzelpreis: 3,50 Euro

Verlag und Herausgeber:

Lj-Verlag GmbH & Co. KG
Merzhauser Straße 177
D-79100 Freiburg
Fax: +49-761-35738
www.laborjournal.de

Druck & Lithos:

Hofmann Infocom GmbH
Emmericher Str. 10
90411 Nürnberg

Anzeigen:

top-ad Bernd Beutel
Schlossergäßchen 10
D-69469 Weinheim
Tel. +49-6201-290 92-0
Fax. +49-6201-290 92-20
E-Mail: info@top-ad-online.de

Versand/Abo:

Tel. +49-761-28 68 69

Stellenanzeigen:

Ulrich Sillmann,
Tel. +49-761-29 25 885
Fax. +49-761-3 57 38
E-Mail: stellen@laborjournal.de

Kalender:

Tel. +49-761-29 25 885
E-Mail: kalender@laborjournal-online.de

Graphik/Bilder/Montagen/Layout:

Kai Herfort, Juliet Merz, Ralf Neumann
Ulrich Sillmann

Redaktion:

Zentrale: Tel. +49-761-28 68 93
Chefredakteur: Ralf Neumann
Tel. +49-761-29 25 884
Kai Herfort (-28 68 69)
Harald Zähringer (-29 25 886)
Juliet Merz (-29 25 881)
E-Mail: redaktion@laborjournal.de

Titelbild:

nmid - Fotolia; Design Cells - Fotolia;
hoto30 - iStock; Montage: Kai Herfort

Ständige MitarbeiterInnen:

Ulrich Dirnagl, Rafael Florés,
Kathleen Gransalke, Karin Hollricher,
Sigrid März, Andrea Pitzschke,
Mario Rembold, Chris Schlag,
Larissa Tetsch, Annette Tietz, Hans Zauner

Bankverbindung:

Fidor-Bank
IBAN: DE42 7002 2200 0020 1347 47
BIC: FDDDEMXXX

Ein Sprung ins kalte Wasser

Viele, aber nicht alle Haie bilden kleine Antikörper, die man sich mit biotechnologischen Methoden zunutze machen kann – das weiß jetzt auch der Biochemiker Harald Kolmar, dank der Hartnäckigkeit seines damaligen Doktoranden und eines speziellen Paktes.

Wie er auf den Hai gekommen ist, erzählt Harald Kolmar (Technische Universität Darmstadt) leidenschaftlich gerne. Vor wenigen Jahren, es mag 2013 oder 2014 gewesen sein, habe ihn sein zukünftiger Doktorand Stefan Zielonka von kleinen Antikörpern erzählt, die man 1995 bei Haien entdeckt habe. Sie seien stabil, klein und reversibel faltbar – kurzum tolle Moleküle für immunchemische und immunologische Anwendungen. Kolmar habe geantwortet: „Wir sind in Darmstadt 500 Kilometer von jedem Meer entfernt, wo willst du denn einen Hai herbekommen?“ Dennoch fand er die Idee so spannend. Also schlossen sie einen Pakt: Wenn Zielonka Haie besorgen könne, finanziere Kolmar das Projekt.

Die kleinen Moleküle entdeckte ein Forscherteam aus den USA und der Schweiz erstmals in Ammenhaien (*Nature* 374: 168-73). Fast alle Immunglobuline dieses Fisches haben das ganz gewöhnliche IgG-Format, nur wenige Prozent sind so besonders klein. Man nannte sie *Immunoglobulin New Antigen Receptors* (IgNAR). Sie bestehen aus nur zwei identischen schwe-

ren Ketten mit jeweils fünf Domänen. Die Bindedomäne vNAR enthält drei *Complementarity-Determining Regions* (CDRs), welche die Spezifität und Affinität der Moleküle bestimmen.

Zielonka, der zu der Zeit noch auf eine Promotionsstelle bei Kolmar hoffte, machte sich also auf die Suche. In einem Aquazoo bei Karlsruhe fand er einen Bambushai, die Universität Gießen bot Zugang zu ihren jungen Gefleckten Katzenhaien. Damit war der Deal mit Kolmar gültig. Die Katzenhaie wurden immunisiert und man wartete ungeduldig auf die ersten Serumproben.

Ein Desaster

„Die Geschichte mit den Katzenhaien war ein einziges Desaster“, schildert Kolmar. Erst seien die Tiere nicht gewachsen. Nach langem Suchen fand man spezielles Futter, das ihnen auf die Sprünge half. „Und dann erlitten wir einen Nackenschlag: Wir fanden keine kleinen Antikörper in den Katzenhaien.“ Diese Enttäuschung teilten die Darmstädter

*Von diesem braungebänderten Bambushai (*Chiloscyllium punctatum*) haben Harald Kolmar und Stefan Zielonka zwar kein Blut bekommen, dafür lieferte ein Tier aus Karlsruhe die benötigten Antikörper.*

Foto: Flickr / Steve Childs (CC BY 2.0)





Glücklicherweise hat sich Harald Kolmar (links) vor wenigen Jahren auf die Idee seines damaligen Doktoranden Stefan Zielonka (rechts) eingelassen.

Foto: TU Darmstadt (links), Xing/Stefan Zielonka (rechts)



Biochemiker, wie sie später herausfanden, mit Forschern von *Global Biotherapeutics Technologies* in Aberdeen, einem schottischen Unternehmen, das zu Pfizer gehört (*Fish & Shellfish Immunol.* 34: 1158-69).

Zu diesem Zeitpunkt hätte Kolmar das Projekt am liebsten eingestampft, aber Zielonka wollte noch nicht aufgeben. Er hatte ja noch den Bambushai. Das Tier war zwar nicht immunisiert worden, aber der Forscher entdeckte in dessen Blut tatsächlich kleine Antikörper – die allerdings nicht besonders divers waren. Die Unterschiede lagen ausnahmslos in deren CDR3-Bereichen.

Der Schlüssel zum Erfolg

Also verabschiedete sich Zielonka wieder ins Labor, randomisierte CDR3-Bereiche durch die Insertion von zwölf bis zwanzig Basen langer Oligomeren und klonierte schließlich diese Einzeldomänen-Moleküle in Hefen (*J. Biotechnol.* 191: 236-45). „Das war der Schlüssel zum Erfolg“, erinnert sich Kolmar. „Danach hat er sich die CDR1-Bereiche vorgenommen. Daraus entstand unsere *Mother of all Libraries* mit über einer Milliarde Transformanden.“

Obwohl zwischen der Entdeckung von kleinen Immunglobulinen in Kamelen und Haien nur zwei Jahre liegen, hinkt die Entwicklung von Einzelketten-vNARs denen von Nanobodies deutlich hinterher. Während vergangenes Jahr bereits der erste therapeutische Nanobody zugelassen wurde, sind die Liebhaber von vNAR-Molekülen davon noch weit entfernt. Angesichts der rasanten Entwicklungen der letzten zehn Jahre mit Nanobodies und vielen anderen kleinen Antigen-bindenden Formaten fragt man Kolmar immer wieder, ob man Hai-Bindemoleküle überhaupt brauche und wenn ja, wozu? Tja, woher soll man das wissen, bevor man sich intensiv damit beschäftigt hat?

Eine kleine Hai-Antikörper-Community befasst sich unerschütterlich mit diesen Molekülen. Eine Hochburg ist Aberdeen. In der schottischen „Silver City“ untersucht Helen Dooley die evolutionäre Geschichte dieser speziellen Moleküle während Andrew Porter, Caroline Barelle und Kollegen deren Fähigkeiten „versilbern“. Sie arbeiten bei der Firma Elasmogen, die 2016 aus der dort ansässigen Universität ausgegründet wurde, und entwickeln vNAR-Domänen, die sie unter dem Markennamen soloMER verkaufen. Diese Moleküle lassen sich nach dem *Plug-and-Play*-Prinzip zu bispezifischen und/oder biparatopischen Varianten kombinieren. Laut ihrer Webseite sind erste Moleküle aus der Elasmogen-Produktion in präklinischen oder Phase-I-Studien.

pH-empfindlich

Auch im Kolmar-Labor wird weiter mit vNAR-Molekülen gearbeitet. Beispielsweise hat Doreen Köning CDR3-Bereiche mit Histidinen angereichert und damit die Moleküle pH-empfindlich gemacht (*Methods Mol. Biol.* 1827: 109-27). Schon zwei Histidine reichen aus, um die Struktur der Moleküle durch Protonierung und Deprotonierung zu verändern, was wiederum die Bindung der Antigene beeinflusst. Mit dem pH-Wert der Umgebung lässt sich also die Bindung steuern.

Die ersten Jahre hat Kolmar die vNAR-Forschung aus Bordmitteln finanziert. Jetzt stellt er Anträge und die werden auch bewilligt. „Bis dahin war es aber ein steiniger Weg“, sagt er. „Wir haben uns erst nach neun oder zehn Publikationen wirklich getraut, den ersten DFG-Antrag zu stellen. Denn Gutachter tun sich ja schwer, wenn man mit einem Projekt oder Methoden kommt, mit denen man noch keine Erfahrung nachweisen kann.“ Das dürfte nun kein Problem mehr sein.

Karin Hollricher

CANDOR – Originator of LowCross-Buffer®

- innovative solutions
- highest quality standards
- expert technical support

for optimizing reliability of your immunoassays

CANDOR Bioscience GmbH

www.candor-bioscience.com

Hall 20, Stand A28
21 – 23 May 2019





Die adivo-Gründer Kathrin Ladetzki-Baehs und Markus Waldhuber mit ihren Hunden Caesar, Canela und Paulo.

Foto: adivo

Auf den Hund gekommen

Das Wohl von Herrchens und Frauchens Lieblingen liegt der Firma adivo besonders am Herzen. Um Haustieren bei schweren Erkrankungen helfen zu können, ist das Martinsrieder Start-up volles Risiko eingegangen und hat schlussendlich eine beachtliche Antikörper-Bibliothek erstellt.

Als ihr Hund zum zweiten Mal an Krebs erkrankte, erkannte die Mitgründerin von adivo Kathrin Ladetzki-Baehs eins: dass zur Behandlung schwerer beziehungsweise chronischer Erkrankungen bei Haustieren kaum Optionen bestehen. In Gesprächen mit Kollegen bei ihrem damaligen Arbeitgeber MorphoSys reifte eine Idee: Ladetzki-Baehs möchte therapeutische Antikörper zur Behandlung schwerwiegender Erkrankungen entwickeln – sowohl bei Hunden als auch anderen Haustieren.

„Ich bin ein leidenschaftlicher Tierbesitzer und daher bereit, für wirksame Therapien durchaus Geld auszugeben. Denn mein Tier ist nicht einfach so ersetzbar“, erklärt Ladetzki-Baehs. „Und es gibt sicher viele Tierbesitzer, die das genauso empfinden.“ Ausgehend von dieser Prämisse entstand ein Projekt, das sie und bald auch ihr Kollege Markus Waldhuber neben ihren eigentlichen Jobs bearbeiteten. Ladetzki-Baehs: „Eine Ausgründung war nie geplant, es war einfach ein Projekt, das wir machen wollten.“

Glücklicherweise waren die Technologien und das Know-how zur Entwicklung des Kernstücks der Idee – der synthetischen caninen Antikörper-Bibliothek – bereits bei MorphoSys vorhanden und mussten „nur“ noch umgesetzt werden. Ein kleines Team entwickelte

die Bibliothek innerhalb von zwei Jahren. Die offizielle Gründung von adivo sowie der Einzug in das Innovations- und Gründungszentrum in Martinsried erfolgte im März 2018. Die Vorarbeit dazu erledigten die beiden Gründer Ladetzki-Baehs und Waldhuber größtenteils nach Feierabend und am Wochenende.

Volles Risiko

„Die Gründung war volles Risiko“, gibt Ladetzki-Baehs zu, denn zu diesem Zeitpunkt befanden sich die Martinsrieder noch mitten in Gesprächen mit Investoren, da ein weiterer Geldgeber fehlte. „Jemanden zu finden, der überhaupt bereit war, in den vergleichsweise kleinen tiermedizinischen Markt zu investieren, war schon sehr schwierig. Wir sprechen hier von einem jährlichen Umsatz von circa 30 Milliarden Euro – nur ein Bruchteil des humanmedizinischen Marktes“, meint Ladetzki-Baehs und Waldhuber ergänzt: „Zudem haben viele Fonds, bei denen wir es versucht hatten, den Fokus ausschließlich in der Humanmedizin.“

Zu Gute kam den beiden Gründern, dass die synthetische Antikörper-Bibliothek bereits fertig war, denn: „Kaum jemand will Geld in ein Projekt oder eine Idee investieren, die

noch umgesetzt werden muss“, weiß Waldhuber. Mit der fertigen Bibliothek als Argument konnten die Martinsrieder neben MorphoSys und dem High-Tech-Gründer-Fonds (HTGF) auch das Schweizer Investment-Unternehmen Occident Group gewinnen. All die Überzeugungsarbeit kostete jedoch Zeit, so dass erst im Sommer 2018 die *Seed*-Finanzierung feststand. „Bis dahin haben wir das Unternehmen privat vorfinanziert, in der festen Überzeugung, dass es klappen kann“, resümiert Ladetzki-Baehs.

100 Prozent Hund

Die eigens entwickelte Antikörper-Bibliothek ist auch das Alleinstellungsmerkmal von adivo. Waldhuber: „Mitbewerber in unserem Feld nehmen bestehende Antikörper und modifizieren diese, damit sie in der einzusetzen Spezies keine ungewollte Immunreaktion hervorrufen. Das nennt man im Falle von Hunden Caninisieren, bei Katzen Felinisieren. Dieser Ansatz kann sehr erfolgreich sein. Jedoch beeinflussen diese Modifikationen oft auch die Stabilität oder Affinität des Antikörpers negativ, sodass dieser zwar nicht mehr immunogen ist, aber damit auch über eine verminderte Funktionalität verfügen kann.“

Bei adivo hingegen sind die Antikörper quasi am Reißbrett entworfen und somit per Design 100 Prozent canin. „Wir haben unzählige Antikörpersequenzen analysiert. In diesem Zusammenhang konnten wir identifizieren, welche Subtypen es im Hund gibt, wie diese verteilt sind, wie ihre Bindungsdomänen aussehen und wie es sich mit der Aminosäureverteilung verhält. Davon ausgehend haben wir dann das Design für unsere Bibliothek entworfen“, erläutert Waldhuber. Die mittels Gensynthese erstellte Bibliothek umfasst derzeit etwa zehn Milliarden Antikörper.

Alles im Phagen

„Gebaut“ haben die Martinsrieder die Bibliothek mittels Phagen-Display. Das heißt, die Sequenzinformationen der Antikörper sind in das Genom von Bakteriophagen direkt hinter dem Gen für das Hüllprotein (dem Capsid) integriert. Werden die Phagen assembliert, wird der Antikörper in Form eines Fusionsproteins mit dem Capsid exprimiert und so an der Oberfläche des Phagen präsentiert. Dadurch lassen sich die Antikörper gegen ein gewünschtes Antigen in einem einfachen Verfahren selektieren, das in etwa einem ELISA gleicht: Pha-

gen, die einen passenden Antikörper auf ihrer Oberfläche tragen, binden an das auf einer Oberfläche immobilisierte Antigen. Alle anderen werden einfach gewaschen. „Der Phagen-Display ist eine sehr etablierte Methode und liefert gute Ergebnisse. Im Gegensatz zu Mitbewerbern, die häufig auf das zurückgreifen, was bereits vorhanden ist, können wir die Eigenschaften der Antikörper vorher definieren und entsprechende Selektionsstrategien anwenden“, erklärt Waldhuber.

Sind geeignete Kandidaten gefunden, können diese für die weitere Produktentwicklung vorbereitet werden. „Die Stärke von adivo ist die frühe Antikörperentwicklung, wobei wir uns mit der Identifizierung eines Lead-Kandidaten beschäftigen. Die danach folgenden Zulassungsprozesse werden zusammen mit Partnern realisiert, die Experten in den jeweiligen Disziplinen der klinischen Entwicklung sind“, gibt Waldhuber einen Einblick.

Lieber Qualität

Für tiermedizinische Produkte gelten wie auch für humanmedizinische strenge regulatorische Vorschriften und ihre Herstellung erfordert den GMP-Standard. Lediglich die für

die klinischen Studien geforderten Kohorten sind weitaus kleiner als in der Humanmedizin. Dafür arbeitet adivo als Start-up mit entsprechenden Partnern.

Hinsichtlich der möglichen Einsatzbereiche der caninen Antikörper sind praktisch keine Grenzen gesetzt. Anvisiert haben die Martinsrieder bis dato aber hauptsächlich onkologische und chronisch-inflammatorische Erkrankungen. Da in der Behandlung von Haustieren die Erhaltung der Lebensqualität über der reinen Lebensverlängerung steht, haben onkologische Antikörper gerade eher eine nachrangige Priorität. „Beim Menschen ist jeder Monat mit dem Partner, dem Kind oder den Eltern sehr wertvoll. Beim Tier wird dies anders gesehen, die Lebensverlängerung um jeden Preis findet bei Tierbesitzern keine Akzeptanz“, erläutert Ladetzki-Baehs. Bei Therapien für chronisch-inflammatorische Erkrankungen hingegen ist das Nebenwirkungsprofil in der Regel sehr vorteilhaft, und die Therapie führt häufig zu einer schnellen Verbesserung der Lebensqualität.

Laut adivo ist großes Interesse an der Technologie vorhanden, und es gibt diverse Anfragen. Genauer darüber verraten wollten die beiden Gründer jedoch nicht. *Tobias Ludwig*

Träum' nicht länger

von einem Basen-Triplet mit den beiden von nebenan ...

... lern' Aminosäuren und mach' sie klar!

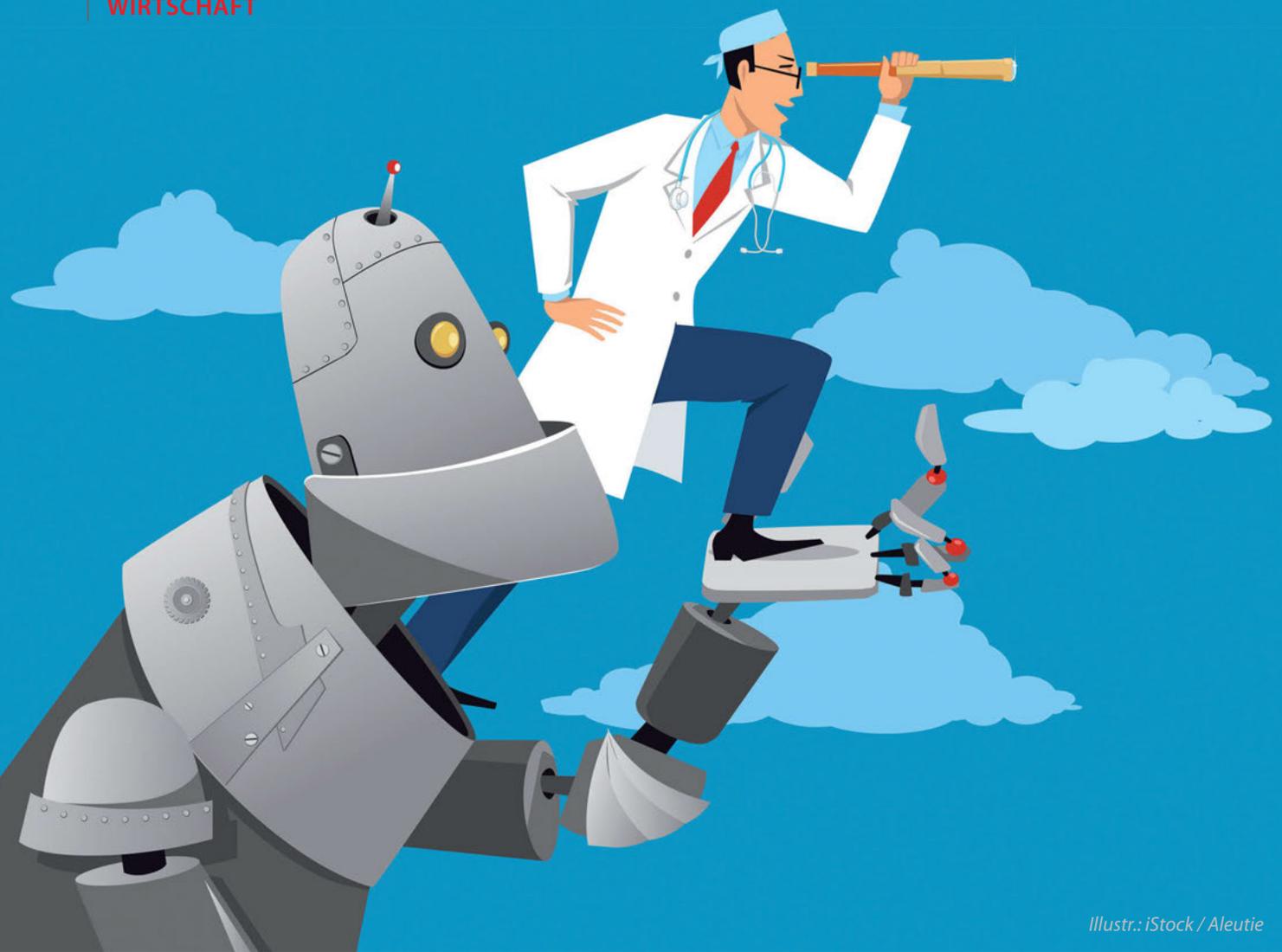


Die neuen T-Shirts von LABORJOURNAL: Sozusagen Lifestyle-Wechseltattoos mit IQ-Boost!

Jetzt im Shop und nur für Dich und Gleichgesinnte.

Erhältlich in geschmackvollem Schwarz für nur 15,- € inkl. MwSt. und Versand.

Das Original gibt's nur bei uns im Laborjournal-Shop unter: www.laborjournal.de/rubric/shop



Illustr.: iStock / Aleutie

KÜNSTLICHE INTELLIGENZ IN DER MEDIZIN

Das große Lernen geht weiter

In der letzten Laborjournal-Ausgabe berichteten wir über Künstliche Intelligenz im Labor. Heute geht es um lernende Diagnostiksysteme in der Medizin und intelligente Helfer in der pharmazeutischen Wirkstoffentwicklung.

Medienwirksam plauderte Bundeskanzlerin Angela Merkel Mitte 2018 mit Sophia, einer „Künstlichen Intelligenz“ in Menschenform. Man darf durchaus auch „Roboter“ sagen, klingt aber nicht so „innovativ“.

Im darauffolgenden Dezember fand – ebenfalls im Beisein von Frau Merkel – bereits zum zwölften Mal der vom Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie ausgerichtete Digital-Gipfel in Nürnberg statt. Thematischer Schwerpunkt: Künstliche Intelligenz, oder kurz KI. Fazit: Deutschland und Europa müssen aus den Puschen kommen, um den Anschluss an die USA oder China nicht zu verlieren. Über digitale Zwillinge in der Medizin wurde sinniert, über wirtschaftliche Megatrends sowie Schlüssel- und Zukunftstechnologien. Merkel sagte: „Was jetzt stattfindet

– das ist ein ganz entscheidender Punkt für ein Industrieland wie Deutschland, in dem ein großer Teil der Wertschöpfung noch über die industrielle Fertigung stattfindet –, ist die Digitalisierung der Herstellungsprozesse und die Digitalisierung der Prozesse zwischen Unternehmen und Kunden.“

Schon mehr als nur Pläne

Das klingt nach Zukunft, nach großen Plänen. Dabei sind Digitalisierung und die Anwendung Künstlicher Intelligenz bereits in vollem Gange. Vielleicht nicht überall, aber auf jeden Fall in den Lebenswissenschaften (siehe auch: „Lernfähige Meister der Daten – Künstliche Intelligenz im Labor“, LJ 03/2019, S. 16-20). In der Wissenschaftssuchmaschine

PubMed ergibt die Suche nach *Artificial Intelligence* über 86.000 Treffer. Millionen Menschen laufen bereits mit sogenannten *Wearables* durch die Gegend, die Herzschlagfrequenz oder Bewegungsmuster analysieren. Die App der Firma xbird (Berlin) zum Beispiel warnt Diabetiker vor Unterzuckerung, Delta von KI elements (Saarbrücken) unterstützt bei der Demenzdiagnose. Blinde oder sehingeschränkte Menschen hingegen können auf die Hilfe des vernetzten Minicomputers der Leipziger AiServe Technologies hoffen, der sie sicher durch die Straßen manövriert.

Andere Projekte stecken noch in der Forschungsphase. Die App i-Prognosis des Fraunhofer-Instituts für Intelligente Analyse- und Informationssysteme IAIS in Sankt Augustin entdeckt frühe Parkinson-Symptome, wohin-

gegen der *Mobile Liver Explorer* des Fraunhofer-Instituts für Digitale Medizin (MEVIS, Bremen) während einer Operation Patientenda-ten für Chirurgen visualisiert.

Offensichtlich ist die medizinische Diagnostik also ein großer Markt für Künstliche Intelligenz und *Machine Learning*.

In einer „Mensch-gegen-Maschine“-Studie trat ein künstliches neuronales Netzwerk gegen geballte Dermatologen-Expertise an. 58 Hautärzte identifizierten auf dermatoskopischen Bildern immerhin knapp 87 Prozent bössartiger Hautveränderungen. Wenn sie weitere klinische Informationen erhielten, verbesserte sich die Quote auf 89 Prozent. Die Künstliche Intelligenz hingegen schaffte direkt im ersten Anlauf 95 Prozent korrekt identifizierte Melanome (*Ann. Oncol.* 29(8): 1836-42). Der selbstlernende Hautkrebsvorsorge-Assistent *Moleanalyzer* der Bad Birnbacher Firma FotoFinder hilft bereits heute etlichen deutschen Dermatologen bei der Entscheidung: Muttermal oder Melanom? In einer weiteren Studie stellte sich eine autonome KI gegen 101 Radiologen mit dem Ziel, Brustkrebs auf Mammographie-Aufnahmen zu identifizieren. Dabei schnitt die KI nicht schlechter ab als die Mediziner (*J. Natl. Cancer Inst.*: djy222).

Das ist nicht selbstverständlich. Eine zuverlässige Diagnosestellung erfordert jahrelanges Training eines Jungmediziners. Irgendwann ist er dann Experte und bildet neue Ärzte aus. Mit jedem neuen Arzt beginnt der Lernprozess aber von Neuem. Wäre es nicht toll, wenn man die erlernten Informationen von einem Mediziner-Hirn direkt ins nächste verpflanzen könnte, um so das Dilemma des „Immer-von-Null-Anfangens“ zu umgehen? Dann wäre der junge Mediziner mit einem Schlag direkt auf dem Lernlevel des erfahrenen und könnte nicht nur von Anfang an ordentliche Diagnosen stellen, sondern gleichzeitig von diesem Expertenlevel aus weiter lernen.

Einmal gelernt, immer gelernt

Nichts anderes machen *Machine Learning*-Algorithmen. Sie ermöglichen es Computern zu lernen, und dieses Wissen ist beliebig kopier- und vervielfältigbar.

In der bildgebenden Diagnostik geht es dabei um das Erkennen von Mustern in Bildern, *Computer Vision* genannt. Voraussetzung für den Lernprozess ist, dass bereits digitale Daten vorliegen, zum Beispiel CT-Scans, MRT-Aufnahmen, Röntgenbilder, Kardiogramme oder – wie im Dermatologie-Beispiel – Fotografien von auffälligen Muttermalen. Selbst dann weiß das Computerprogramm aber noch lange nicht, was es mit all diesen Daten anfangen soll. (Daher sagen auch gewisse Leute, dass es mit der Intelligenz bei der KI ja gar

nicht so weit her sei – und sprechen lieber von Mustererkennungsverfahren. Klingt aber ebenfalls nicht so „innovativ“ wie „Künstliche Intelligenz“.)

Die KI muss folglich erklärt bekommen: Wenn das Muster so und so aussieht, deutet das auf dies und das hin. Der Algorithmus lernt, wie ein Mensch Muster zu sehen, zu klassifizieren und zu interpretieren. Zusätzlich muss er noch verstehen, welches der Normalzustand beispielsweise eines gesunden Organs ist und wie eine Abweichung davon aussieht.

Das klingt banal, ist es aber nicht. Man stelle sich vor, einem Menschen wurde bei einer früheren Operation ein Teil seiner Leber entfernt. Bei einer CT-Aufnahme wird die KI genau dies bemängeln, auch wenn das in dem Moment gar nicht der Grund des Übels ist.

Schnell wird deshalb klar: Drei oder vier Bilder reichen nicht aus, um den Algorithmus zu füttern und zu lehren. Je mehr Bilder das Computerprogramm zum Lernen zur Verfügung hat, umso sicherer und exakter arbeitet es nachher. Einmal gelernt, ist die KI dann erheblich schneller, effizienter und ausdauernder als ein Mensch. Selbst der engagierteste Radiologe wird nach dem einhundertsten CT-Bild unkonzentriert und müde. Routine heißt der Feind. Computerprogrammen ist das wurscht, Langeweile ist ein Fremdwort für sie. So sollen Fehldiagnosen und als Folge Behandlungsfehler vermieden werden.

Der britische Kognitionspsychologe Geoffrey Hinton, der als Begründer der Erforschung künstlicher neuronaler Netze gilt, sagte im Februar 2017 in einem Interview mit dem *New Yorker*: „Es ist mehr als offensichtlich, dass in fünf Jahren *Deep Learning* besser arbeiten wird als Radiologen.“ Provokant forderte er zudem: „Man sollte sofort aufhören, Radiologen auszubilden.“

Bisher jedoch sollen KI-Technologien mitnichten Mediziner ersetzen. Nein, sie sollen ihnen Routineaufgaben abnehmen und sie unterstützen. Das letzte Wort hat nach wie vor der behandelnde Arzt. Vielleicht erhält er von seiner KI noch ein paar Tipps: Welche weiteren Messparameter wären noch hilfreich? Vielleicht sollte nach genetischen Biomarkern geschaut werden? So hilft etwa die Bildanalyse-Software *ImFusion* Suite der Münchner Firma *ImFusion* bei der Planung und Anleitung von Operationen, indem sie 2D-Ultraschalldaten in dreidimensionale Bilder umwandelt, um sie dann eins zu eins mit CT- oder MRT-Aufnahmen abgleichen zu können.

Hinton jedoch ist sicher: „Nehmen Sie alte Klassifikationsprobleme [...], sie werden mithilfe von *Deep Learning* gelöst. Es wird tausende Anwendungen für *Deep Learning* geben.“

Definitiv geht es in diese Richtung: Im Dezember 2018 hat die US-amerikanische Zulas-

sungsbehörde FDA eine KI-basierte, von Bayer und Merck entwickelte Software als neuartiges Medizinprodukt eingestuft, die auf CT-Aufnahmen eine seltene Lungenkrankheit diagnostizieren soll: die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH). Eine Software des chinesischen Pharmaunternehmens Lepu Medical, die diverse kardiovaskuläre Erkrankungen wie Arrhythmien, Hypertrophien oder Infarkte detektiert, erhielt ebenfalls 2018 ihre FDA-Zulassung. Und bereits 2017 wurde *Cardio DL* von Arterys (USA) zugelassen, eine medizinische *Imaging*-Plattform für Herzerkrankungen. Drei Beispiele von vielen.

Denkbar ist aber ebenfalls, dass eine Künstliche Intelligenz den Mediziner außer mit Bildanalyse und -interpretation auch mit Therapieempfehlungen und Erfolgsprognosen unterstützt. Denn gibt man ihr Zugriff auf bereits vorhandene klinische Daten, kann sie Studienergebnisse, aktuelle Leitlinien, Veröffentlichungen in Fachzeitschriften oder anonymisierte Patientenunterlagen wie Laborberichte, Genomdaten oder pathologische Befunde miteinander vergleichen. Heraus käme zum Beispiel: Bei 243 ähnlichen Fällen wurde diese oder jene Therapie angewandt und hat bei 87 Prozent der Patienten angeschlagen. So eine Mammutaufgabe kann ein einzelner Mediziner gar nicht leisten, vor allem nicht unter dem herrschenden Zeitdruck.

Nimmermüde Helfer

Gleichzeitig aber ist inzwischen bekannt: Jeder Patient reagiert anders auf ein Medikament. Träger von Mutationen in den Genen *CYP2C9* und *VKORC1* zum Beispiel reagieren entweder sensitiver oder gar resistent auf den Blutverdünner Warfarin. Eine solche interindividuelle Dosisvarianz birgt einerseits die Gefahr der Überdosierung sowie der Therapiewirkungslosigkeit andererseits. Personalisierte, maßgeschneiderte Medizin scheint demnach die Zukunft, bei der jedem Patienten ein digitaler Zwilling zur Seite gestellt wird – ein virtueller Mensch aus Einsen und Nullen. In *LL* 1-2/2019 (S. 42-43) stellten wir beispielsweise das Wiener Start-up *Allcyte* vor, das mithilfe einer automatisierten, lernenden Hochdurchsatz-Mikroskopie-Plattform Zellen von Leukämiepatienten screent und somit eine personalisierte Krebstherapie ermöglicht.

Computersimulationen könnten zudem helfen abzuschätzen, wie sinnvoll eine Medikamentenbehandlung bei einem Patienten überhaupt ist. Voraussetzung ist aber der Zugriff auf möglichst viele Datenquellen, deren Verknüpfung und Strukturierung.

Den Bedarf nach solchen Datenpaketen – vor allem seitens großer Pharmafirmen – hat auch die bei Frankfurt angesiedelte Firma *Inno-*

plexus erkennt: „Wir können mehr als drei Milliarden Webseiten pro Tag durchsuchen und aus ihnen relevante Inhalte extrahieren“, erläutert Innoplexus-CEO Gunjan Bhardwaj (siehe auch Kasten „Zur Person“) den Suchprozess – und erklärt weiter: „Unsere domänenspezifische KI erkennt Bilder und Muster und führt alles in einer semantischen Analyse zusammen. Der Computer lernt also, wie ein Mensch zu sehen.“

Solange die Daten in digitaler Form vorliegen, ist es dem Algorithmus egal, ob es sich um Zahlen, Text oder Bilder, HTML oder PDF

handelt. Problematischer, so Bhardwaj, sei die Sprache: „Wenn Mediziner oder Wissenschaftler in Mikrobiologie oder Onkologie über Medizin sprechen, sprechen sie kein Deutsch oder Englisch. Sie sprechen medizinisches Deutsch, medizinisches Englisch. Das ist eine domänenspezifische Sprache, bestehend aus unterschiedlichen Taxonomien und Ontologien.“

Suchen Sie doch einmal im Internet nach *Indy*, oder gern auch ausgeschrieben nach *I'm not dead yet*. Erst mit dem Zusatz *Drosophila* wird für einen unbedarften Forscher ein Schuh

draus. Eine KI in der medizinischen Forschung muss also lernen, Fachbegriffe als solche zu erkennen. Deshalb arbeiten in Unternehmen, die KI-basierte Technologien für den medizinischen Markt entwickeln, Mediziner und Biologen Hand in Hand mit KI-Spezialisten, Programmierern und Datenwissenschaftlern.

Dümpeln in Datensilos

Künstliche neuronale Netzwerke müssen allerdings weit mehr leisten, als Bilder oder Texte auszuwerten. Laut Bhardwaj müssen domänenspezifische KIs auch den Kontext verstehen. „Ein Kind startet mit 2.800 Wortbegriffen – und wenn man ein Shakespeare ist, versteht man bis zu 600.000 Wörter. So haben auch wir mit einer kleinen Zahl von Begriffskonzepten aus den *Life Sciences* angefangen. Jetzt versteht unsere KI mehr als 30 Millionen Begriffe, aber auch deren semantische Zusammenhänge“, sagt der Wirtschaftswissenschaftler – und ergänzt: „Die Sprache ist dynamisch. Wenn Sie mehr lesen, werden Sie auch mit der Begriffswelt der Lebenswissenschaften vertrauter. Diese Maschine liest alles, was da draußen ist.“

„Da draußen“ – das sei einerseits das veröffentlichte Universum, spezifiziert Bhardwaj, also wissenschaftliche Publikationen und Kongresse, klinische Studien, aber auch Patente. Die Menge an Daten wächst täglich. „Es gibt eine Studie von Peter Densen, die besagt, dass im Jahr 2020 die Verdopplungszeit von medizinischem Know-how etwa 73 Tage betragen wird. Das heißt, Ende des Jahres 2020 werden es 32-mal mehr Daten sein als am Jahresanfang“, zitiert Bhardwaj (*Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 122: 48-58). Kein Mensch kann diese explodierenden Datenmengen bewältigen, geschweige denn logische Zusammenhänge zu jeder einzelnen Information herstellen. Eine KI jedoch kann das sehr wohl.

Eine weitaus größere Herausforderung seien experimentelle und klinische Daten, die fernab von Internet und Clouddiensten auf internen Servern von Forschungszentren oder Unikliniken liegen, gibt Bhardwaj zu bedenken. In sogenannten Datensilos dümpeln Informationen separiert und im schlimmsten Falle vergessen von der Welt herum und können nicht von Super-Suchmaschinen wie derjenigen von Innoplexus aufgespürt werden. Noch schlimmer sind Aufzeichnungen, die ausschließlich händisch dokumentiert wurden und auch heute teils noch werden – zum Beispiel Patientenakten oder Laborbücher. Derartig schwer greifbare Daten sind eine absolute Innovationsbremse, ob nun unbewusst oder gar bewusst zurückgehalten.

„Wissenschaftler teilen zur Zeit keine fehlgeschlagenen Experimente. Das gleiche Expe-

ZUR PERSON

Gunjan Bhardwaj (Innoplexus)...



Foto: Innoplexus

... kam nach seinem Wirtschaftsstudium in Mumbai (Indien) für seine Doktorarbeit nach Deutschland. Später arbeitete er bei den Beratungsunternehmen Ernst & Young sowie der Boston Consulting Group. Bedingt durch ein Ereignis in seinem persönlichen Umfeld widmete sich Bhardwaj ab 2011 der Entwicklung einer auf Künstlicher Intelligenz (KI) basierten Super-Suchmaschine für medizinische Daten. 2015 gründete er gemeinsam mit seinem ehemaligen Studienfreund Gaurav Tripathi die Eschborner Analytikfirma Innoplexus.

Das Start-up in der Nähe der Bankenmetropole Frankfurt hilft Pharma- und Biotechfirmen bei der Suche, Strukturierung und Verknüpfung von relevanten Daten aus der stetig anwachsenden Menge an veröffentlichten (und unveröffentlichten) Informationen mithilfe (KI) sowie einer proprietären Blockchain-Technologie. Als Mitglied des „Bundesverband[s] für Künstliche Intelligenz“ setzt sich Innoplexus für einen sozialverträglichen Einsatz KI-basierter Technologien ein.

Bhardwaj war bereits Zukunftsmanagement- und Digital-Beirat etlicher Pharmaunternehmen und lehrt an der Frankfurt School of Finance & Management sowie an der Fachhochschule Pforzheim. Überdies veröffentlichte der „Ehrenrepräsentant für das Land Baden-Württemberg in Indien“ neben zahlreichen Fachartikeln ein Buch über Marketing in Schwellenländern. Sein zweites Buch handelt von KI in der Arzneimittelentwicklung und erscheint voraussichtlich Mitte 2019.

(Warum seine Firma Innoplexus heißt, erklärt Geschäftsführer Gunjan Bhardwaj aktuell auf Laborjournal online.)

periment, das gleiche Protokoll wird in vier Laboren in Deutschland durchgeführt“, kritisiert Bhardwaj das bestehende wissenschaftliche Publikationssystem, das erfolgreiche Studien und positive Ergebnisse bevorzugt. „Das verschlingt nicht nur unnötig Steuergelder, sondern führt auch zu einer Innovationsredundanz. Wenn alle Forschungsinstitute wüssten, was die anderen machen, könnten sie zumindest denselben Fehler nicht wieder und wieder machen.“ *Researcher Vision* statt *Computer Vision*.

Gerade negative Ergebnisse sind beispielsweise in der Arzneimittelentwicklung wichtig. Pharmafirmen setzen hier schon lange auf KI, die weit über automatisierte Routineprozesse hinausgeht. Die Entwicklung von Medikamenten soll weg von zufälligen Entdeckungen – also weniger *Trial and Error*, sondern planbare Technologie.

Zeit- und Kostenersparnis sind der Antrieb. Die Entwicklung eines neuen Wirkstoffs von der Entdeckung bis hin zum Abschluss klinischer Studien verschlingt nach wie vor dreistellige Millionenbeträge und dauert im Schnitt zehn Jahre. Wie kann KI dort helfen?

Der erste Schritt ist immer die Identifizierung eines Zielmoleküls, welches mit einer Krankheit in Verbindung gebracht wird. Computeralgorithmen können nun durch die Einbindung mannigfaltiger Informationsquellen die pharmakokinetischen Eigenschaften potenzieller Bindungspartner ermitteln und simulieren. Die KI-Plattform der kanadischen Firma Deep Genomics beispielsweise entwickelt *in silico* Wirkstoffkandidaten. An den Universitäten Aberystwyth und Cambridge wiederum wurde die KI Eve entwickelt, die statistische Modelle und *Deep Learning* verwendet, um Experimente zu planen, durchzuführen und zu interpretieren. Für eine Vielzahl von Kandidaten können so Vorhersagen zu Bindungswahrscheinlichkeiten, Wirkung und sogar mögliche Nebenwirkungen gemacht werden, ohne dass auch nur ein Experiment nötig ist. Anfang 2019 präsentierten Forscher eine mithilfe der KI Rosetta gebastelte Version des Zytokins Inter-

leukin-2, die verbesserte therapeutische Aktivität mit gleichzeitig reduzierter Toxizität und Immunogenität aufweist (*Nature* 565, 186-91) – ein Topkandidat für zukünftige Krebstherapien.

Problem Datensicherheit

Aber nicht nur das. Frühe klinische Studien könnten anhand von Ergebnissen vorangegangener Studien sowie klinischer Patientendaten zunächst mit virtuellen Probanden simuliert werden – was nicht nur zu mehr Si-

cherheit für Patienten führen, sondern auch die oftmals mühselige Probandensuche erleichtern würde. Denn anhand verschiedener simulierter Szenarien kann eine KI unter Berücksichtigung physiologischer oder genetischer Besonderheiten geeignete Probanden vorschlagen – sowie ein optimiertes Studiendesign und -protokoll erstellen. Auch das spart natürlich Zeit und Geld.

So viel Potenzial lockt nicht nur große Pharmaunternehmen an, die fleißig die wie Pilze aus dem Boden schießenden KI-assozi-

Julabo
THE TEMPERATURE CONTROL COMPANY

DYNEO™

Dynamisch. Intuitiv.

-50 °C ... +200 °C



Mehr Informationen
www.julabo.com



www.julabo.com

Warum unser Newsletter super ist:

Er ist:

fresh
fancy
kalorienarm
bekömmlicher
als Bier



...ach ja,
informativ
und lustig

Etwa alle 14 Tage informieren wir mit unserem Newsletter über frische Online-Inhalte und über das Erscheinen des Laborjournal-E-Papers.



<https://www.laborjournal.de/rubric/aktuell/index.lasso>

ierten Start-ups aufkaufen oder sie mit Geld versorgen. GlaxoSmithKline (GSK) zum Beispiel arbeitet mit den Oxfordern von Exscientia an KI-basierten Datenprozessierungssystemen für die Wirkstoffentwicklung und peilt mit Insilico Medicine aus den USA Krebs sowie altersbedingte Krankheiten an. Roche kaufte 2018 für 1,9 Milliarden US-Dollar die US-Firma Flatiron, ein Spezialist für die Aufbereitung und Auswertung klinischer Daten.

Laut Marktanalyst CB Insights haben Healthcare-KI-Start-ups seit 2013 satte 3,8 Milliarden Euro an privatem Beteiligungskapital eingeworben. Generell wird dem KI-Markt natürlich eine rosige Zukunft weisgesagt. Divergen Marktforschungsunternehmen zufolge gehen die Umsatzprognosen für Europa und die Welt katapultartig nach oben: Bis 2025 soll die KI-Branche in Europa je nach Quelle 7 bis 20 Milliarden Euro erwirtschaften, weltweit gar zwischen 30 und 80 Milliarden Euro.

Kein Wunder, dass auch Google, Apple und Co. teilhaben wollen. Einerseits ist das sicherlich eine Chance, bringen die Giganten neben reichlich Kapital auch direkt jede Menge Rechenleistung mit. Google kaufte laut CB Insights zwischen 2011 und 2016 gleich elf Unternehmen auf, die sich mit KI beschäftigen; Apple und Intel immerhin je fünf.

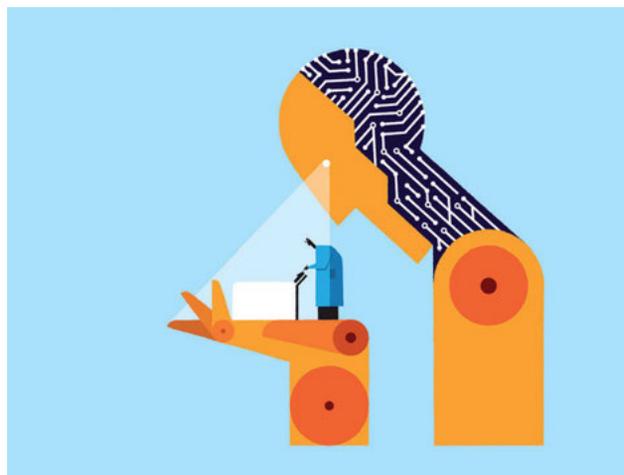
Datenschützern jedoch wird bei solchen Szenarien angst und bange. Datenkraken wie Google, Apple oder Facebook sind nicht unbedingt für Diskretion und Datensicherheit bekannt. Wer schützt personenbezogene Daten vor Missbrauch?

Auch Innoplexus-Geschäftsführer Bhardwaj sieht darin ein großes Problem und nennt als Beispiel 23andMe, ein kalifornisches Biotechunternehmen, das Privatpersonen Gendaten anbietet. 2007 investierte Google 3,9 Millionen US-Dollar in das Start-up, im vergangenen Jahr stieg GSK mit 300 Millionen Dollar ein. „Die haben ihre Kunden nicht informiert, dass sie die Gendaten eines Tages an GSK verkaufen würden. Das ist eine Schande für die Datensicherheit, für den Respekt gegenüber dem Individuum“, moniert Bhardwaj. In Europa schätzt er die Lage besser ein: „Europäer haben einen schlechten Ruf im digitalen Wettbewerb, weil sie angeblich hinterherhinken. Ich sehe das anders: Europa steht für die richtigen Werte und setzt auf Datensicherheit und Anonymisierung.“

Damit das so bleiben kann, benötigen Europa, und Deutschland im Speziellen, allerdings mehr Unterstützung: „Europa muss mehr fördern“, so Bhardwaj. „Die momentane Gesetzgebung unterstützt jedoch hauptsächlich große Unternehmen wie Google oder Apple. Die Start-ups, die Mittelständler, die keine großen Lobbyisten in Brüssel haben, kommen dabei zu kurz.“

Keine KI ohne Infrastruktur

Deutschland hat gerade angekündigt, bis 2025 drei Milliarden Euro in KI zu investieren. Das klingt viel, für 2019 sind allerdings erst mal „nur“ 50 Millionen Euro eingeplant. Frankreich zieht mit 1,5 Milliarden Euro Förderung bis 2023 nach, China will bis 2030 150 Milliarden Dollar investieren. Andere Länder hin-



Illustr.: ElogicSquare

gegen sind bereits aktiv. Kanada zum Beispiel fördert KI bereits seit 2017 über insgesamt fünf Jahre mit 375 Millionen Dollar.

In Deutschland sind die Defizite aber möglicherweise noch ganz anderer Natur. Angela Merkel sinnierte auf dem bereits erwähnten Digital-Gipfel am 04.12.2018 in Nürnberg: „Das heißt, dass wir natürlich erst einmal die infrastrukturellen Voraussetzungen brauchen, um neue technologische Möglichkeiten nutzen zu können. Dabei geht es eben um die digitalen Netze.“

Was genau das in der Praxis heißt, bringt Bhardwaj auf den Punkt: „Als wir für unsere Firma in Frankfurt Hochgeschwindigkeits-Internet benötigten, hat das sechs Monate gedauert. Sechs Monate! Auch wenn Millionen und Milliarden in KI investiert werden, zuerst einmal müssen diese grundsätzlichen Probleme gelöst werden.“

Nicht nur auf der „künstlichen“ Seite gibt es offenbar noch viel zu lernen.

Sigrid März



Kennen Sie den?

Der knapp Hundertjährige

Unser Gesuchter beweist: Ein strenger Achtstundentag kann genügen, um höchste Weihen zu erreichen – und ein hohes Alter noch dazu.

„Der Hundertjährige, der aus dem Fenster sprang und verschwand“, so lautet der Titel eines der erfolgreichsten skandinavischen Romane der letzten Jahre. Unser gesuchter Skandinavier hätte den Titel fast in die Tat umsetzen können – als er starb, fehlten ihm nur noch 133 Tage dazu. Vier Jahre zuvor war sein letzter wissenschaftlicher Aufsatz in einem Fachjournal erschienen.

Seine Kindheit beschreibt der älteste Sohn eines Holz- und Kohlehändlers ziemlich idyllisch: „Meine Heimatstadt liegt nett von Hügeln umgeben am Fjord, zur Nordsee mit ihren wunderschönen Dünen und Stränden waren es nur zehn Kilometer mit dem Fahrrad. Wir selbst lebten in einem schönen großen Haus und hatten noch ein hübsches kleines Sommerhäuschen an der Nordseeküste. Unser Holzlager war ein exzellenter Spielplatz, immer waren Freunde da – und Schule war ein eher unbedeutender Teil unseres Lebens.“

Den ersten Riss bekam die Heimatidylle durch den Tod des Vaters, als unser Gesuchter zwölf Jahre alt war. Mit 15 musste er sie dann ganz verlassen und ging in ein Internat knapp 200 Kilometer weiter im Osten des Landes.

Drei Jahre später war der Hobbysegler wieder zurück und noch ohne Pläne, als er eines Tages mit einem Medizinstudenten Tennis spielte. Nach dem Spiel verkündete er seiner Mutter, dass er ebenfalls Medizin studieren wolle – und begann damit zwei Tage später an der Universität der Landeshauptstadt.

Das Studium verlief für den Kurzentschlossenen zunächst plangemäß – bis 1940 Hitler-Deutschland das Land besetzte. Einige seiner Uni-Lehrer gingen daraufhin in den Untergrund; und eines Nachts musste er als Praktikant eine Blinddarm-Operation zu Ende brin-

gen, weil der verantwortliche Assistenzarzt sich mittendrin zu einer verabredeten Wafenfornung der Engländer verabschiedete.

In diesem Krankenhaus traf der überzeugte Sozialdemokrat schließlich auch „Krankenschwester Nielsen“. 1948 heiratete er sie, 1952 und 1954 kamen ihre zwei Töchter auf die Welt.

Seinen Medizin-Abschluss machte er 1944 und arbeitete noch drei weitere Jahre als Chirurg. Allerdings schwand in dieser Zeit sein Interesse an der klinischen Medizin immer mehr – und er begann, sich für die physiologischen Mechanismen der Lokalanästhesie zu interessieren. Schließlich kehrte er der Klinik 1947 den Rücken und trat etwa 100 Kilometer östlich von seiner Heimatstadt eine Position am Institut für Medizinische Physiologie der dortigen Universität an. Es dauerte sieben Jahre, bis er seine Doktorarbeit in seiner Heimatsprache als Buch veröffentlichen konnte

– dies aber nur, weil er daneben noch ganze sechs Paper auf Englisch publizierte.

Nur drei Jahre nach dem Dokortitel folgte dann sein größter Coup. In *Biochimica Biophysica Acta* veröffentlichte er als alleiniger Autor eine Arbeit, die ihm ziemlich genau vierzig Jahre später einen sehr herzlichen Händedruck des schwedischen Königs einbringen sollte. Auf der Suche nach einem ATP-abbauenden Enzym war ihm ein Protein ins Netz gegangen, dass zwar tatsächlich ATP spaltete – dass diesen Vorgang aber vor allem dazu nutzte, um den grundlegenden Prozess sämtlicher Langstrecken-Informationenübertragung und jeglicher aktiver Bewegung in unserem Körper zu bewerkstelligen.

Sechs Jahre später wurde er an derselben Universität zum Professor für Physiologie berufen. Und natürlich lieferte dieser Befund genug Stoff für all seine Schülerinnen und Schüler sowie den gesamten Rest seiner eigenen wissenschaftlichen Karriere.

Diese dauerte, wie bereits erwähnt, noch sehr lange. Dabei erklärte er eines als beson-

ders wichtig: „Ich bin ein Familienmensch. Daher beschränkte ich meine Aktivität im Institut stets auf acht Stunden konzentrierte Arbeit – von 8 bis 16 oder von 9 bis 17 Uhr. Den Rest des Tages, wie auch die Wochenenden oder Ferien, verbrachte ich mit meiner Familie.“

Zugleich war er zeitlebens ein Gegner jeglichen Wettbewerbs um Forschungsgelder. „Dass Forscher so viel Zeit verschwenden müssen, um externe Förderung für ihre Arbeit einzuwerben, schadet der modernen Forschung enorm“, sagte er einmal. „Die Politiker, die das forcieren, haben keine Ahnung, wie Forschung funktioniert.“

Und ein anderes Mal: „Forschung ist ähnlich wie Ölbohren: Natürlich braucht die Förderplattform die nötigen Ressourcen, aber wir alle wissen, dass das Bohrloch irgendwann trocken läuft. Also müssen wir fortwährend neu bohren – auch auf das Risiko hin, gar kein Öl zu finden. Wenn wir dann aber auf Öl stoßen, wiegt das meist sämtliche Kosten der erfolglosen Bohrungen auf.“

Wie heißt der altersweise „Ölbohrer“?

RN

Na, wer ist's?

Mailen Sie den gesuchten Namen sowie Ihre Adresse an: redaktion@laborjournal.de. Wir verlosen mehrere Laborjournal-T-Shirts.

In LJ 1-2/2019 suchten wir **Bryan Keith** („**Dexter**“) **Holland**. Gewonnen haben **Evelyn Möller** (Bietigheim-Bissingen) und **Laura Steller** (Freiburg).

Auflösung aus LJ 3/2019:

Der „Beinahe-Bühnenheld“ ist **W. Neal Burnette**, der das Grundprinzip des **Western Blots** zwar erst als Dritter, wenn auch unabhängig von den beiden „Vorgängern“ publizierte. Aufgrund der **Finesse seiner Methode** gilt er jedoch zu Recht als dessen **Miterfinder**.



PRODUKTÜBERSICHT: LABORSCHÜTTLER UND RÜHRER

Mischen mit Schall oder Strom

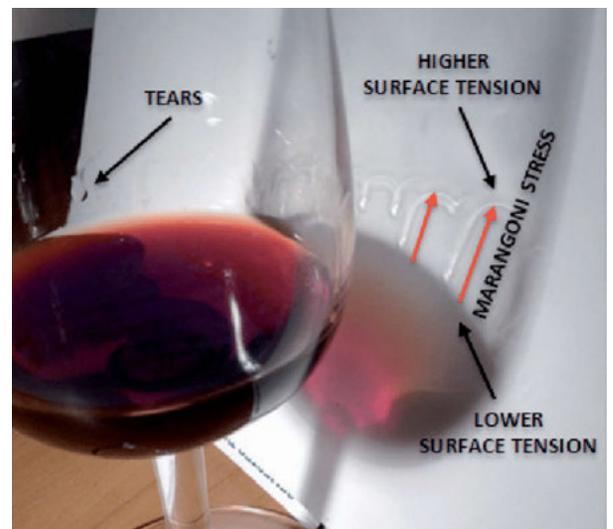
Rühren und Schütteln sind uralte Mischtechniken, die in kleinen Volumina jedoch an ihre Grenzen stoßen. Für Mikrotiterplatten wurden deshalb interessante neue Mischmethoden entwickelt.

Die Natur nimmt sich für die gleichmäßige Verteilung von Molekülen in Flüssigkeiten sehr viel Zeit. Bis sich neu in Flüssigkeiten hinzugegebene Stoffe oder Lösungen allein durch Diffusionsprozesse vermischt haben, können Stunden oder sogar Tage vergehen. Im Labor hilft man der Natur deshalb etwas auf die Sprünge und rührt oder schüttelt Reaktionsansätze, Puffer oder Assays ziemlich heftig, um die einzelnen Bestandteile möglichst schnell homogen zu verteilen. Zwar sind Schütteln und Rühren rein strömungsmechanisch nicht dasselbe – das wusste bereits James Bond, der seinen Martini lieber geschüttelt als gerührt trank. Das Resultat ist aber bei beiden Verfahren identisch: Die chemisch oder physikalisch in den Flüssigkeiten gelösten Moleküle werden von dem erzeugten Flüssigkeitsstrom mitgerissen und hierdurch gründlich durchmischt.

Dass chemische Reaktionen hierdurch beschleunigt werden, erkannten schon Steinzeitmenschen, die ihren Getreidebrei über der Feuerstelle mit einem Holzstab rührten. Auch Biowissenschaftler nehmen manchmal noch einen Glasstab, um eine Lösung schnell von Hand zu mischen. In der Regel verwenden sie hierfür jedoch elektrische Laborschüttler und Rührer, die es in unterschiedlichsten Ausführungen gibt. Vom praktischen Magnetrührer über Rührwerke fürs Grobe bis hin zu sanft wippenden Plattformen für Western Blots. Bei den einschlägigen Herstellern findet man Geräte, die alle erdenklichen Mischbewegungen ausführen: rotieren, waagrecht oder wippend kreisen, wippen, dreidimensional taumeln, über Kopf drehen oder einfach nur hin und her schaukeln.

Nanowelt mit eigenen Gesetzen

Diese rein mechanischen Mischtechniken funktionieren im Labor-üblichen Milliliter- bis Liter-Maßstab tadellos. Problematisch wird das Mischverhalten von Flüssigkeiten jedoch, wenn die Volumina sehr klein werden, etwa in den in biowissenschaftlichen Laboren allgegenwärtigen Mikrotiterplatten. Mit ein bisschen hin und her schaukeln der Platten ist es dann nicht mehr getan. In den winzigen Volumina von 384- oder 1.536-Mikrotiterplatten übernehmen zunehmend adhäsive sowie kohäsive Flüssigkeitskräfte das Kommando und dominieren über Zähigkeitskräfte (Viskosität), die in größeren Flüssigkeitsmengen das Mischen erleichtern. Die kleinen Tröpfchen haften hierdurch sehr stark an den Wandungen der Wells und lassen sich mit der Drehbeschleunigung der üblicherweise für Mikro-



Der Marangoni-Effekt ist für die Weinränen verantwortlich, die knapp über der Weinoberfläche am Weinglas herunterlaufen. Kaum zu glauben, aber mit diesem physikalischen Phänomen lassen sich auch Flüssigkeiten in Mikrotiter-Wells mischen.

Foto: Roy J. Nates

titerplatten verwendeten Orbitalschüttler nicht mehr so leicht in eine rotierende Strömung versetzen wie größere Volumina.

Bei Orbitalschüttlern entsteht die kreisförmige Bewegung der Schüttel-Plattform durch eine in ihrer Mitte angebrachte Achse, die exzentrisch mit der rotierenden Antriebs-Welle verbunden ist. Die Umlaufbahn (Schütteldurchmesser) beziehungsweise der Orbit entspricht der doppelten Länge des Exzenters. Je nach Größe der geschüttelten Gefäße, liegen die gängigen Schütteldurchmesser zwischen wenigen Millimetern und einigen Zentimetern. Kritisch wird es insbesondere bei Mikrotiterplatten mit 384 oder 1.536 und mehr Wells, deren Inhalte sich nur noch mit sehr kleinen Orbits und hohen Umdrehungszahlen beziehungsweise Schüttelfrequenzen mischen lassen. Um zum Beispiel den Inhalt einer 1.536-Mikrotiterplatte gründlich und schnell zu durchmischen, darf der Orbit nicht viel mehr als einen Millimeter betragen. Je nach Füllvolumen muss man die Schüttelfrequenz dabei auf mindestens 2.500 bis 5.000 Umdrehungen pro Minute einstellen.

Inzwischen haben sich Ingenieure und Geräteentwickler etliche alternative Mischtechniken für Mikrotiterplatten einfallen lassen. Hierzu zählen ziemlich exotische Methoden wie zum Beispiel die Marangoni-Konvektion. Bei dieser füllt man die Wells zunächst mit den gewünschten Lösungen und gibt danach einen kleinen Tropfen einer mit Wasser mischbaren organischen

Flüssigkeit auf die Oberfläche. Der Trick dabei ist, dass sich die Oberflächenspannung des Flüssigkeitstropfens sehr stark von der des Well-Inhalts unterscheidet. Der Tropfen breitet sich hierdurch mit rasender Geschwindigkeit auf der Flüssigkeitsoberfläche aus und mischt die Flüssigkeiten durch die entstehenden Turbulenzen. Den Marangoni-Effekt kann man auch sehr schön an einem mit Wein gefüllten Glas beobachten, vorausgesetzt, man trinkt nicht gerade den übelsten Fusel mit niedrigem Alkoholgehalt. An der knapp über der Oberfläche des Weins gelegenen Glaswandung entstehen sogenannte Weintränen, die tropfenförmig an der Innenseite des Glases herunterlaufen. Auch hierfür ist der Marangoni-Effekt verantwortlich, den der italienische Physiker Carlo Marangoni bereits Ende des neunzehnten Jahrhunderts beschrieb (und nicht wie oft kolportiert, im Wein enthaltendes Glycerin).

Ähnlich ausgefallen klingt zunächst auch der Burt-Lancaster-Trapez-Mixer. Dahinter verbirgt sich aber nur ein ziemlich unspektakulärer Deckel für Mikrotiterplatten, in den kleine trapezförmige Rührer integriert sind, die in die Wells eintauchen und sich in den darin befindlichen Flüssigkeiten drehen. Offensichtlich ließen sich die Entwickler von dem Spielfilm "Trapez" inspirieren, in dem Burt Lancaster einen Trapez-Artisten spielt.

All diese Mischmethoden haben jedoch ein großes Manko: Die Flüssigkeiten in den Wells geraten in direkten Kontakt mit Materialien, die in die Wells eintauchen, wodurch die Gefahr für Kontaminationen erheblich ansteigt. Vermieden wird dies durch kontaktfreie Verfahren, zu denen neben Orbitalschüttlern auch akustische Mischtechniken zählen. Eines der ersten akustischen Mischverfahren für Mikrotiterplatten, das auf akustischen Oberflächenwellen (SAW) basiert, entwickelte die Gruppe des Physikers Achim Wixforth an der Universität Augsburg bereits vor gut fünfzehn Jahren. Um seine Idee zu vermarkten, gründete Wixforth die Firma Advalytix, die schon bald von Olympus übernommen wurde und schließlich unter die Fittiche von Beckman Coulter geriet. Die Idee der SAW-Mikrotiterplatten verschwand aber letztlich wieder in den Firmen-Schubladen.

Strömung durch platzende Minibläschen

Auch die sogenannte Adaptive Fokussierte Akustik (AFA) die Ingenieure der amerikanischen Biotech-Firma Covaris entwickelten, konnte sich bisher als Mischtechnik für Mikrotiterplatten noch nicht richtig durchsetzen. Bei der AFA sendet ein Ultraschallwandler gezielt hochfrequente Ultraschallwellen in die Wells, die in den darin befindlichen Flüssigkeiten Millionen winziger Blasen erzeugen. Erreichen diese eine kritische Größe, kollabieren sie und fallen wieder in sich zusammen. Die hierdurch entstehende Mikroströmung führt schließlich in sehr kurzer Zeit zur vollständigen Durchmischung der Flüssigkeit. Covaris verwendet die AFA-Technik aber im Wesentlichen in Ultraschall-Geräten, mit denen sich zum Beispiel DNA-Stränge in kleine Stücke zerlegen lassen, die für das *Next Generation Sequencing* geeignet sind. Um die hierzu nötigen Scherkräfte aufzubringen, wird die Energie des AFA-Ultraschalls einfach etwas höher eingestellt als beim reinen Mischen.

Eine weitere akustische DNA-Fragmentierungs-Technik, die ebenfalls für das Mischen in Mikrotiterplatten geeignet ist, stammt von dem kalifornischen Ultraschall-Spezialisten Microsonic Systems. Bei dessen sogenannter *Bulk Lateral Ultrasonic* (BLU)-Technik erzeugt der Ultraschallwandler seitliche Druckwellen, die Flüssigkeiten in Mikrotiter-Wells in rotierende Wirbel versetzen, wodurch sie sich sehr schnell und effektiv mischen.

Ein gänzlich anderes, aber äußerst interessantes Mischverfahren für Mikrotiterplatten hat sich das Team des Strömungsmechanikers Igor Mezic von der *University of California* in Santa Barba-

ra ausgedacht. Mezic erforscht mit seinem Team das Verhalten nicht-linearer dynamischer Systeme. Zu diesen gehören nicht nur weltumspannende Meeresströmungen, sondern auch die winzigen Flüssigkeitsströme in mikrofluidischen Chips oder sehr dicht angeordneten Mikrotiterplatten. Da man kleine Flüssigkeitsströme mit elektrischen Feldern elektrokinetisch lenken kann, kam er auf die Idee, mehrere Elektroden in die Wells einer Mikrotiterplatte einzubauen und diese über eine mit Leiterbahnen versehene Grundplatte an ein steuerbares Spannungsgerät anzuschließen. Fließt ein Strom durch die senkrecht in die Wells ragenden Elektroden, treten in der umgebenden Flüssigkeit aufgrund der entstehenden elektrischen Felder sowohl elektrothermische als auch elektroosmotische Effekte auf, die die Flüssigkeit elektrokinetisch in Bewegung versetzen. Über die Art des Stroms (Wechsel- oder Gleichstrom), Spannungsstärke, Frequenz der elektrischen Felder sowie Form und Anordnung der Elektroden lässt sich die Flüssigkeitsbewegung exakt steuern. Mezics elektrokinetische Mikrotiterplatte (iPlate) ist deshalb nicht nur zum Mischen geeignet, sondern auch für Konzentrations-, Separations oder Transportprozesse.

Inzwischen hat der gebürtige Kroatie das Start-up Integrated Fluidics (ifluidics) gegründet, das die iPlates zusammen mit der Steuerungssoftware sowie dem Netzteil vertreibt und den Markt für Mikrotiterplatten damit gehörig aufmischen will. Glaubt man ifluidics jüngstem Flyer, so erhöhen die iPlates die Sensitivität von Assays um mehrere Größenordnungen, beschleunigen Reaktions-Kinetiken um das Zifache und sparen zudem erhebliche Mengen Proben- und Verbrauchsmaterial ein.

Harald Zähringer

Eine Komplettlösung für Ihren Molekularbiologie-Workflow

Die richtigen Produkte...zur rechten Zeit.
Der Molekularbiologie-Workflow von MP Bio ist ideal für Ihre Downstream-Anwendungen, einschließlich:
DNA-Sequenzierung, Genexpressionsassays, Microarray-Analyse und vieles mehr

LEARN MORE!
mpbio.com

LYSIS

EXTRAKTION & AUFREINIGUNG

PCR

ELEKTROPHORESIS



Europe
✉ info.europe@mpbio.com
☎ 00800.7777.9999

APAC
✉ enquiry_ap@mpbio.com
☎ 65.6775.0008

Americas
✉ custserv@mpbio.com
☎ 800.854.0530

Laborschüttler & Rührer

Tabelle 1: Laborschüttler

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT-NAME	ART DER BEWEGUNG	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
Bio-Budget Technologies Krefeld www.biobudget-shop.de Kontakt: Karin Widulle Tel. +49 2151 6520830 info@bio-budget.de	3D-Shaker 3D 05	3D (kreisende Wippbewegung)	Inklusive Plattform (290 x 260) mm mit Antirutschmatte Auch mit Doppelplattform erhältlich Digitale LED-Anzeige, Timer Robustes Metallgehäuse, sehr leise	1.010,-
	Orbital-Shaker MO 10	Orbital (waagrecht kreisend)	Verschiedene Plattformen Belastbar bis 10 kg Digitale LED-Anzeige, Timer Robustes Metallgehäuse, sehr leise	1.529,- (Plattform ab 121,-)
Carl Roth Karlsruhe www.carlroth.de Kontakt: Tel. 0800 5699 000 info@carlroth.de	Reagenzglasschüttler Rotilabo Mini Vortex	Kreisförmig, vibrierend	Für Kleingefäße mit Ø bis 30 mm Fest eingestellte Drehzahl von 4.500 min ⁻¹ Leiser Betrieb mit guter Mischwirkung	89,50
Corning Amsterdam, (Niederlande) www.corning.com Kontakt: Tel. 31 20 659 60 51 CSEurope@corning.com	Corning LSE Digital Microplate Shaker	Orbital	Bis zu 4 Mikrotiterplatten Umlaufbahn 3 mm Digitalanzeige mit Einknopfsteuerung Einsatz in Kühlräumen oder Inkubatoren	891,10
	Corning LSE Low Speed Orbital Shaker	Orbital	Zum Anfärben und Waschen zerbrechlicher Gele Schonende Bewegung Analoge Steuerung mit Drehknöpfen 19-mm-Orbit für Blotting, Gelfärbung und allgemeines Mischen Einsatz in Kühlräumen und Inkubatoren	928,20
	Corning LSE Orbital Shaker	Orbital	Zwei Plattformvarianten aus Edelstahl 19-mm-Orbit Digitalanzeige mit Einknopfsteuerung, digitale Steuerung Einsatz in Kühlräumen oder Inkubatoren 4 x 1 l, 5 x 500 ml, 9 x 250 ml oder 16 x 125 ml	1.416,55
Dunn Labortechnik Asbach www.dunnlab.de Kontakt: Tel. +49 2683 43094 info@dunnlab.de Hersteller: Bellco Glass	Linearschüttler	Linear	10–200 Bewegungen/Min, Hublänge: 25,4 mm Max. Beladung: 4 kg Unterschiedliche Plattformen sowie Zubehör	Ab 1.642,-
	Wippschüttler	Rocker	0–30 Bewegungen/Min., Kippwinkel: 0°–12° Max. Beladung: 9 kg Unterschiedliche Plattformen sowie Zubehör	Auf Anfrage
	Orbitalschüttler	Orbital	Bis 200 oder 350 U/min, Hublänge: 25,4 mm Max. Beladung: 4 oder 9 kg Unterschiedliche Plattformen sowie Zubehör	Ab 1.693,-
	Hochgeschwindigkeits-Orbitalschüttler	Orbital	Digital, 40–1.550 U/min, Hublänge: 1,59 mm Maximale Beladung: 9 kg Plattform für Mikrotiterplatten erhältlich	Auf Anfrage
	Rotator	Rotierend	Für 15, 25, 30 mm Röhrchen Bis 50 U/min, Neigung der Rotatorscheibe: bis 7° Modell mit geringer Höhe erhältlich	Auf Anfrage
	Versa-Shake	Linear	Digital, 20–240 U/min, Hublänge: 25,4 mm Max. Beladung: 16 kg Unterschiedliche Plattformen sowie Zubehör	Auf Anfrage
	Versa-Rock	Rocker	Wippschüttler, digital 5–30 Bewegungen/Min., Kippwinkel: 5°–14° Max. Beladung: 9 kg Unterschiedliche Plattformen sowie Zubehör	Auf Anfrage
	Versa-Orb	Orbital	Digital, 10–350 U/min, Hublänge: 25,4 mm Max. Beladung: 10 kg Unterschiedliche Plattformen sowie Zubehör	Auf Anfrage
Hersteller: Sheldon Manufacturing (ShellLab)	Versa-Orb Hochgeschwindigkeits-Orbitalschüttler	Orbital	Digital, 40–1.550 U/min, Hublänge: 1,59 mm Max. Beladung: 10 kg Plattform für Mikrotiterplatten erhältlich	Auf Anfrage
	Mini-Orbitalschüttler	Orbital oder linear	30–300 U/min, Hublänge: 22 mm Benutzerfreundlicher LCD-Touchscreen Optionen: separate Steuereinheit, Schalter zum Wechsel der Schüttelbewegung von orbital zu linear, Klebematte, Aufsatzplattform etc.	Ab 1.240,-
	Orbitalschüttler	Orbital oder linear	30–300 U/min, Hublänge: 22 mm Benutzerfreundlicher LCD-Touchscreen Optionen: separate Steuereinheit, Schalter zum Wechsel der Schüttelbewegung von orbital zu linear, Klebematte, Aufsatzplattform etc.	Ab 1.877,-
Hersteller: Capp	Schüttler	Orbital und linear	30–300 U/min, Hublänge: 22 mm 2 Plattformen mit Drahtgestellen, die zu einer Plattform vereint werden können	2.173,-
	CRP-18X	Orbital	Passend für alle 96-Well-Mikrotiterplatten durch austauschbare Klemmen Geeignet für 20 x 1,5/2 ml 300 bis 1.800 U/min, Hublänge: 1 mm	258,-
	CRP-412X	Orbital	Schüttler für bis zu 4 x 96-Well-Platten Einfacher Ein- und Ausbau sowie Zugriff auf die Platten 200–1.200 U/min, Hublänge: 3 mm Puls-Modus: Richtungswechsel alle 30–90 Sekunden	645,-
	CRR-08X	Rollend	Effizientes Mischen durch Probenrollen und -schütteln 10–80 U/min Puls-Modus: Richtungswechsel alle 30–90 Sekunden Für bis zu 15 x 7 ml Röhrchen	490,-
	CRR-0316	Rotierend	Mischen von bis zu 16 Röhrchen Max. 13 x 100 mm 30 U/min, Neigung Rotatorscheibe: 38° Abnehmbare Rotatorscheibe Max. Beladung: 1,5 kg	272,-

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	ART DER BEWEGUNG	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
Dunn Labortechnik Kontakt siehe Seite 54 Hersteller: IBI Scientific	CR3-08X	3D	Puls-Modus: Richtungswechsel alle 30–90 Sekunden Plattform: 350 x 350 mm, inklusive Gummimatte, 10–120 U/min, max. Beladung: 5 kg	785,-
	CRP-3X	Orbital oder linear	Max. Beladung: 7,5 kg, 50–300 U/min, Hublänge: 20 mm 6 Programme speicherbar Plattformen für verschiedene Gefäßgrößen	1.204,-
	Belly Button, Belly Dancer	3D taumelnd	Bis 100 U/min Für Kühlraum und Inkubator Antirutschmatte erhältlich „Belly Button“ mit zwei Plattformgrößen, sowie zweiter stapelbarer Plattform erhältlich	Ab 1.090,-
Eppendorf Deutschland Wesseling www.eppendorf.com Kontakt: Tel. +49 2232 418 0 vertrieb@eppendorf.de	ROCAA220S	Rocker	Wippschüttler aus Edelstahl 0–22 Bewegungen/Min., Kippwinkel: 2°–11° Maximale Beladung: 9,1 kg Erweiterbar auf bis zu 4 Plattformen	Ab 1.233,-
	MixMate	Kreisförmig	Drehzahl: 300–3.000 U/min, 3 mm Orbit (2D) Vortexfunktion integriert 5 verschiedene Halterungen (Tubes: 0,5; 1,5/2,0; 5/15; 25/50 ml; PCR-Platte 96W) 2DMix-Control (planare Mischbewegung) und Anti-Spill-Technologie	1.700,- 2159,- CHF
	Innova 2000	Kreisförmig	Plattformgröße: 33 x 28 cm 1,9 cm Orbit (2D), 25–500 U/min Halterungen für: Erlenmeyerkolben, Reagenzgläser/konische Gefäße, Mikrotiterplatten Variable Halterungen: Haftkissen, verstellbarer Spannrollenträger	2.594,- 3294,- CHF
	Innova 2050	Kreisförmig	Plattformgröße: 41 x 31 cm 1,9 cm Orbit (2D), bis zu 11,3 kg, 25–500 U/min Halterungen für Erlenmeyerkolben, Reagenzgläser/konische Gefäße, Mikrotiterplatten Variable Halterungen: Haftkissen, verstellbarer Spannrollenträger	2.769,- 3517,- CHF
	Innova 2100	Kreisförmig	Plattformgröße: 46 x 46 cm 1,9 cm Orbit (2D), bis zu 13,6 kg, 25–500 U/min Halterungen für Erlenmeyerkolben, Reagenzgläser/konische Gefäße, Mikrotiterplatten Variable Halterungen: Haftkissen, verstellbarer Spannrollenträger	3.835,- 4870,- CHF
	Innova 2150	Kreisförmig	Plattformgröße: 61 x 46 cm 1,9 cm Orbit (2D), bis zu 22,7 kg, 25–500 U/min Halterungen für Erlenmeyerkolben, Reagenzgläser/konische Gefäße, Mikrotiterplatten Variable Halterungen: Haftkissen, verstellbarer Spannrollenträger	4.185,- 5315,- CHF
	Innova 2300	Kreisförmig	Plattformgröße: 76 x 46 cm 2,5 oder 5,1 cm Orbit (2D), bis zu 27,2 kg, 25–500 U/min Halterungen für Erlenmeyerkolben, Reagenzgläser/konische Gefäße, Mikrotiterplatten Variable Halterungen: Haftkissen, verstellbarer Spannrollenträger	2,5 cm: 6.366,- 8085,- CHF 5,1 cm: 6.711,- 8523,- CHF
	Innova 2350	Kreisförmig	Plattformgröße: 91 x 61 cm 2,5 oder 5,1 cm Orbit (2D), bis zu 31,7 kg, 25–500 U/min Halterungen für: Erlenmeyerkolben, Reagenzgläser/konische Gefäße, Mikrotiterplatten Variable Halterungen: Haftkissen, verstellbarer Spannrollenträger	2,5 cm: 6.936,- 8809,- CHF 5,1 cm: 7.270,- 9233,- CHF
Gesellschaft für Labortechnik (GFL) Burgwedel www.gfl.de Kontakt: Tel. +49 5139 99580 info@gfl.de	Schüttelapparat 3005	Kreisend	Behutsame bis kräftige Bewegung, sanfter Anlauf, geräuscharm Timer Bewegungstisch: 33 x 33 cm Max. 8 kg 20–500 U/min 10 mm Amplitude	1.146,-
	Schüttelapparat 3015	Kreisend	s.o. Bewegungstisch: 45 x 45 cm, max. 15 kg, 20–300 U/min, 30 mm Amplitude	1.644,-
	Schüttelapparat 3017	Kreisend	s.o. Digitaler Timer Mikroprozessor-gesteuert RS-232-Schnittstelle	1.703,-
	Schüttelapparat 3019	Kreisend	s.o. Bewegungstisch: 67,6 x 54 cm, max. 30 kg, 20–250 U/min (mit Rahmengestell 20–200), 32 mm Amplitude	3.154,-
	Schüttelapparat 3020	Kreisend	s.o. Digitaler Timer Mikroprozessor-gesteuert RS-232-Schnittstelle	3.499,-
	Schüttelapparat 3006	Hin und her	Behutsame bis kräftige Bewegung, sanfter Anlauf, geräuscharm Timer Bewegungstisch: 33 x 33 cm Max. 8 kg 20–300 U/min 20 mm Amplitude	1.187,-
	Schüttelapparat 3016	Hin und her	s.o. Kräftige, ruckartige Bewegung Bewegungstisch: 45 x 45 cm Max. 15 kg 20–300 U/min 30 mm Amplitude	1.644,-
	Schüttelapparat 3018	Hin und her	s.o. Digitaler Timer Mikroprozessor-gesteuert RS-232-Schnittstelle	1.703,-
	Schüttelapparat 3011	3D taumelnd	Sanfte gleichmäßige Bewegung, geräuscharm Timer Bewegungstisch: 45 x 45 cm Max. 15 kg 2–50 U/min 3 Winkelgrade zur Waagerechten	1.729,-
	Schüttelapparat 3012	3D taumelnd	s.o. Digitaler Timer Mikroprozessor-gesteuert RS-232-Schnittstelle	1.884,-
	Schüttelapparat 3013	Wippen	Sanfte gleichmäßige Bewegung, geräuscharm Timer Bewegungstisch: 45 x 45 cm, max. 15 kg, 2–50 U/min 3 Winkelgrade zur Waagerechten	1.674,-
	Schüttelapparat 3014	Wippen	s.o. Digitaler Timer Mikroprozessor-gesteuert RS-232-Schnittstelle	1.857,-
	Vibrationsschüttler 3023	Kreisend vibrierend	Bewegungstisch: 33 x 33 cm Max. 1,2 kg 100–1.450 U/min 3 mm Amplitude Aufnahmehalterung für sechs Testplatten	1.442,-
	Reagenzglas-Rotator 3025	Überkopf drehend	6–60 U/min Herausnehmbare Bewegungsachse: Aufnahme von maximal 24 Reagenzgläsern 12–17 mm Ø Glaslänge zwischen 75 und 180 mm	1.057,-

Tabelle 1: Laborschüttler

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	ART DER BEWEGUNG	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
Gesellschaft für Labortechnik (GFL) Kontakt siehe Seite 55	Überkopfschüttler 3040	Überkopf drehend	Max. 20 kg, 1–20 U/min Max. 12 Flaschen/Gefäße bis max. 110 mm Ø und max. 270 mm Höhe Rund oder eckig	2.987,-
Gilson International Limburg-Offheim www.gilson.com Kontakt: Tel. +49 6431 212150 info@gilson.com	Roto-Mini Plus	Rotieren, Rotieren mit Oszillierung, Rütteln, Wippen	Flexibel, variabel für Gefäße von 0,5–50 ml 5–70 U/min	490,-
Heidolph Instruments Schwabach www.heidolph.de Kontakt: Tel. +49 9122 9920 0 sales@heidolph.de	Reax top	Vortexer	Extra starkes Schüttelorbit von 5 mm Bis zu 2.500 U/min	284,-
	Multi Reax	Multi Vortexer	150–2.500 U/min Bis zu 26 Gefäße gleichzeitig mischen Timer	1.311,-
	Vibramax-Modelle	Kreisförm. vibrierend	150–1.350 U/min Belastungsgewicht: 2 kg Timer	918,-
	Titramax-Modelle	Kreisförm. vibrierend	Für vier bzw. sechs Mikrotiterplatten Belastung: 2 oder 5 kg Timer	Ab 898,-
	Rotamax, Unimax-Modelle	Rotierend	Belastung: 2, 5 oder 10 kg Timerfunktion	Ab 985,-
	Duomax	Wippen	2–50 U/min, für alle gängigen Standardgefäße Belastung: 5 kg Timer	1.412,-
	Polymax-Modelle	Taumelnd	2–50 U/min, für alle gängigen Standardgefäße Belastung: 5 oder 10 kg Timer	Ab 1.430,-
	Promax-Modelle	Wippen	Hubweg: 32 mm, Bewegung für Scheidetrichter Belastung: 5 oder 10 kg Timer	Ab 1.474,-
	Reax 2	Überkopf	Überkopfschüttler für unterschiedliche Anwendungen Belastung: 1 kg	1.050,-
	Reax-20-Modelle	Überkopf	4–12 Gefäße Belastung: 30 kg Schnellspanntechnik für verschiedene Flaschen	Ab 2.756,-
IKA-Werke Staufen www.ika.de Kontakt: Tel. +49 7633 8310 sales@ika.de	Kreisschüttler	Kreisend	Diverse Plattformschüttler für unterschiedliche Schüttelgewichte Mikrotiterplattenschüttler mit elektronischer Drehzahlregelung	Auf Anfrage
	Wippschüttler	Wippen, Taumeln	Diverse Wippschüttler zum homogenen Mischen in Kolben, Kulturflaschen, Petrischalen und Röhrchen	Auf Anfrage
	Rollenschüttler	Rollend	Diverse Rollschüttler für sanfte Roll- und Wippbewegung	Auf Anfrage
	Kleinschüttler und Vortexer	Kreisend	Kleinschüttler für kleine Gefäße und Mikrotiterplatten Vortexer mit verschiedenen Ein- und Aufsätzen für das Schütteln unterschiedlicher Gefäße ausrüstbar	Auf Anfrage
Infors HT Bottmingen (Schweiz) www.infors-ht.com Kontakt: Tel. +41 61 425 7700 info@infors-ht.com	Multitron	Kreisförmig	60 l oder 23.000 parallele Ansätze Dreifach stapelbar Optional: Kühlung, CO ₂ -Regelung, Befeuchtung, LED-Beleuchtung, antimikrobielle Oberfläche Datenaufzeichnung und Steuerung mit Eve-Software	Auf Anfrage
	Multitron Standard	Kreisförmig	Dreifach stapelbar, optionale Kühlung Datenaufzeichnung und Steuerung mit Eve-Software	Auf Anfrage
	Minitron	Kreisförmig	Zweifach stapelbar Optional: Kühlung, CO ₂ -Regelung, Befeuchtung, LED-Beleuchtung Datenaufzeichnung und Steuerung mit Eve-Software	Auf Anfrage
	Ecotron	Kreisförmig	Zweifach stapelbar, optionale Kühlung	Auf Anfrage
	Celltron	Kreisförmig	Für Einsatz in CO ₂ -Inkubatoren Antimikrobielle Oberfläche	Auf Anfrage
	Orbitron	Kreisförmig	Bis zu 31 kg Beladungskapazität	Auf Anfrage
LLG Labware Meckenheim www.llg-labware.com Kontakt: R. Mecke Tel. +49 2225 921148 r.mecke@llg.de	uniShaker 2	Taumelnd	Bis 1,6 kg Traglast	420,-
	uniShaker 25	Kreisend	Bis 25 kg Traglast Bis 500 U/min	2.270,-
LTF Labortechnik Wasserburg/Bodensee www.labortechnik.com Kontakt: Noël Kändler Tel. +49 8382 9852 0 info@labortechnik.com	DOS-Serie: 5 Modelle zur Auswahl	Orbital	Digitale oder analoge Orbitalshaker mit Hochleistungs-Schritt-Motor 20–1.300 U/min, stufenlose Steuerung der Rotationsgeschwindigkeit Für Dauerbetrieb geeignet	Ab 709,-
	Mini-Plattenschüttler PSU-2T	Orbital	2–4 Mikrotiterplatten 150–1.200 U/min, Non-Stop-Modus Für Kalträume und Inkubatoren geeignet (+4°C bis +40°C)	429,-
	Multi-Plattenschüttler und Vortex MPS-1	Orbital	Mit Plattenaufsätzen für Mikrotiterplatten, PCR, Deep-Well und Teströhrchen 300–1.200 U/min, Einstellschritte: 100 U/min Für 0,3–2 ml Tubes Vortex für 15 ml und 50 ml Tubes	849,-
	Sunflower Mini-Shaker 3D Multi-Bio 3D	3D	Mini-Shaker: 5–60 U/min, Bio 3D: 1–100 U/min Höchstlast: 1 kg	339,-
	Intelli-Mixer	Überkopf, Rotation	1–90 U/min 8 verschiedene Racks V-Spin-Western-Blot-Protokoll 23 Mischprogramme + Vortex	Ab 515,-

Produktübersicht

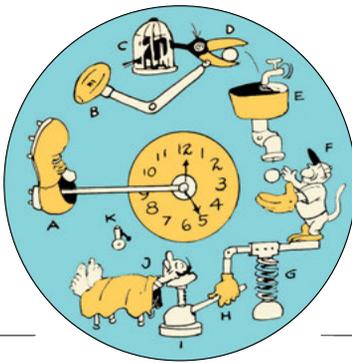
ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	ART DER BEWEGUNG	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
LTF Labortechnik Kontakt siehe Seite 56	Wipp-Schüttler MR-1 / MR-12	Wippen	Höchstlast: 1–5 kg, je nach Modell Non-Stop-Modus bis zu 7 Tage Sanfte Bewegung bei niedriger Geschwindigkeit Neigungswinkel: 7°/10° Plattformgröße: 21,5 x 21,5 cm / 48 x 48 cm	415,- 981,-
	Wippschüttler DRS-12	Wippen	Leistungsstark, sehr leise, wartungsfreier Non-Stop-Betrieb Winkeleinstellung: 1–12°, 1–50 U/min Max. Belastung: 5 kg (mittig)	745,-
	Vortex-Mixer V3	Vibration	Handlich, ruhig 50–4.500 U/min, 3 mm Vibrationsamplitude 2 Adapter: Universal für 1 Tube von 0,5 ml–50 ml, Mixadapter: für bis zu 9 Tubes 1,5 ml–2 ml	194,-
	Multi-Speed-Vortex MSV-3500	Vibration	300–3.500 U/min, 4 mm Orbit 4 verschiedene Adapter, für Tubes von 0,2–50 ml	Ab 468,-
	Multi-Vortex V-32	Vibration	500–3.000 U/min Bis zu 32 Tubes gleichzeitig 2mm Orbit	290,-
	Einzel-Vortex V-1	Vibration	Sanfte Mischung bis kräftige Resuspension 750–3.000 U/min, für Tubes von 1,5–50 ml 4 mm Orbit	195,-
Quantifoil Instruments Jena www.qinstruments.de Kontakt: Tel. +49 3641 876120 info@QInstruments.com	BioShake 3000 elm	Planare Orbitalbewegung	2,0 mm Orbit, 200–3.000 U/min Für Mikrotiter-, PCR und Deep-Well-Platten Kompaktes Design mit voll integrierter Elektronik Automatische Mikrotiterplattenwechsel Selbstpositionierend mit 0,1 mm Genauigkeit	2.100,-
	BioShake 5000 elm	Planare Orbitalbewegung	1,2 mm Orbit, 200–5.000 U/min Für 384- und 1.536-Well-Mikrotiterplatten Automatische Plattenwechsel Beschleunigung bis zu 25 G Selbstpositionierend mit 0,1 mm Genauigkeit	2.500,-
Serva Electrophoresis Heidelberg www.serva.de Kontakt: Judith Koch Tel. +49 6221 13840 44 info@serva.de	Serva BlueShake	Vorwärts/rückwärts, seitlich, zirkular	4° Neigungswinkel, große Tischfläche Timer und Steuerung über Touchscreen Gele, Membranen etc. sind mit Magneten fixierbar Robust	2.750,-
	Serva BlueStain	3D	Färbeautomat und Schüttler Standard-Programme vorinstalliert, freie Änderung/Eingabe weiterer Programme Steuerung über Touchscreen 4° Neigungswinkel, große Gelschale	8.550,-
Thermo Fisher Scientific Langensfeldbold www.thermofisher.com Kontakt: Tel. 0800 1536 376 (gebührenfrei innerhalb Deutschlands) Tel. +49 6184 90 6000 (von außerhalb Deutschlands) info.labequipment.de@thermofisher.com	MaxQ 2000 und MaxQ 3000 Tisch-Orbital-schüttler	Orbital	Dreifach-Exzenterantrieb für große Lademengen Drei verschiedene Tablare: 28 x 33 cm / 46 x 46 cm oder zweistufiges Tablar 15–500 U/min, Schüttelamplitude 1,9 bzw. 2,5 cm Auch als CO ₂ -resistente Ausführung erhältlich 5 Jahre Gewährleistung und 10 Jahre auf Antrieb	Ab 3.912,-
	MaxQ HP Hochleistungs-Tischschüttler	Orbital	3-facher Ausgleichsmechanismus Geringe Wärmeabgabe und feuchtegeschützte Elektronik 2 Modelle mit je 2 Tablargößen 25–525 U/min, Schüttelamplitude: 2,54 cm 5 Jahre Gewährleistung und 10 Jahre auf Antrieb	Ab 3.493,-
	CO ₂ -beständiger Schüttler	Orbital	Kleine Stellfläche Edelstahlkonstruktion und speziell behandelte mechanische Bauteile zum Schutz vor CO ₂ und Feuchte Externe Steuereinheit mit LED-Anzeige Minimale Wärmeabgabe 30–300 U/min, Schüttelamplitude: 1,9 cm	2.624,-
	Kompakter Digitaler Mikrotiterplattenschüttler	Orbital	Für bis zu 4 Mikrotiterplatten Digitales Display Kompakte Bauweise für Inkubatoren (nicht CO ₂), Klimakammern und Kühlschränke (bis zu 60 °C) 150–1.200 U/min, Schüttelamplitude: 0,3 cm	912,-
	Kompakter Digitaler Wippschüttler oder Rotator	Wippen	Konsistente und ruhige Wippbewegung durch PID-Regelung 5–100 U/min, Kippwinkel: 7°–13° Kompakte Bauweise für Inkubatoren (nicht CO ₂), Klimakammern und Kühlschränke (bis zu 60 °C) Genoppte Matte	887,-
	Kompakter Digitaler Minirotator	Orbital	Konsistente, ruhige Bewegung durch PID-Regelung 50–300 U/min Dauerbetrieb oder 1 min bis 99 h 59 min Kompakte Bauweise für Inkubatoren (nicht CO ₂), Klimakammern und Kühlschränke (bis zu 60 °C)	1.032,-
	Teleshake	Orbital	Für 1.536-Well-Platten, in Roboteranlagen integrierbar 4.000–8.500 U/min Schüttelamplitude: 0,1–1 mm	Ab 1.579,-
Witeg Labortechnik Wertheim www.witeg.de Kontakt: Tel. +49 9342 93010 info@witeg.de	SHO-1D	Orbital	10–300 U/min 23 x 23 cm Tablar Timer: 99 Std. 59 Min Umgebung +5 bis 50°C, 85% relative Luftfeuchte s.o. 35 x 35 cm Tablar	687,92
	SHO-2D			741,60
	SHR-1D	Horizontal	10–300 U/min 23 x 23 cm Tablar Timer: 99 Std. 59 Min Umgebung +5 bis 50°C, 85% relative Luftfeuchte s.o. 35 x 35 cm Tablar	694,90
	SHR-2D			737,39
	RT-10	Rotator	5–60 U/min Timer: 99 Std. 59 Min 5 Rotoren 0–90°-Winkel Überlastungsschutz, LED-Betriebsanzeige	584,52
	RK-1D RK-2D	Wippen	5–50 U/min 29 x 20 cm Tablar 6 Programme, 10 Stufen Timer: 99 Std. 59 Min s.o. 300 x 300 mm Tablar	410,24 420,74
	VM-10	Kreisen, Vortex	0–3.300 U/min Analoge Phasensteuerung Touch-One-Funktion	159,28

Tabelle 2: Rührer

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	RÜHRDREH- ZAHL	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
Carl Roth Karlsruhe www.carlroth.de Kontakt: Tel. 0800 5699 000 info@carlroth.de	Rotilabo-Mini- Magnetrührer M 3	Max. 1.100 min ⁻¹	Für Rührmengen bis zu 3 l Stufenlos einstellbarer Drehzahlbereich ABS-Gehäuse Aufstellfläche 13 x 15 cm	76,-
Dunn Labortechnik Asbach www.dunnlab.de Kontakt: Tel. +49 2683 43094 info@dunnlab.de Hersteller: Bellco Glass Chemglass Life Sciences Capp	Bell-ennium	30–500 U/min	Magnetrührer mit 1, 2, 5 oder 9 Positionen Oberfläche aus Edelstahl Optional mit RS-485-Schnittstelle und Bewegungsalarm	Auf Anfrage
	Dura-Mag	25–400 U/min	Magnetrührer mit 2, 5 oder 9 Positionen Oberfläche aus Edelstahl Optional mit Bewegungsalarm	Auf Anfrage
	CRS-15x	15–1.500 U/min	Magnetrührer mit 1 Position Maximale Traglast: 800 ml Puls-Modus: Richtungswechsel alle 30 Sekunden Nur 16,5 mm dick Geschwindigkeit einstellbar; mit Zeitschalter	191,-
Heidolph Instruments Schwabach www.heidolph.de Kontakt: Tel. +49 9122 9920 0 sales@heidolph.de	Hei-Torque Core	Bis 2.000 U/min	Max. Drehmoment bis 40 Ncm, Viskositäten bis 10.000 mPas, Timerfunktion, „Max“-Button für den kurzzeitigen Betrieb mit maximaler Geschwindigkeit Minimale Geräuschentwicklung	849,-
	Hei-Torque Value 100-, 200-, 400- Modelle	Bis 2.000 U/min	2,4“-Display, Max. Drehmoment bis 100, 200, 400 Ncm, Anzeige der Drehmomenttendenz Konstante Drehzahl auch bei wechselnder Last Minimale Geräuschentwicklung	1.365,- 1.740,- 2.220,-
	Hei-Torque Precision 100-, 200-, 400- Modelle	Bis 2.000 U/min	3,2“-Display, Max. Drehmoment bis 100, 200, 400 Ncm, Genaue Drehmomentanzeige USB- und RS-232-Schnittstelle Intervallbetrieb, Timer/Countdown/Uhr Minimale Geräuschentwicklung	1.625,- 1.980,- 2.610,-
	RZR 1	Bis 2.200 U/min	Für einfache Rühraufgaben Drehmoment bis 100 Ncm	596,-
IKA-Werke Staufen www.ika.de Kontakt: Tel. +49 7633 8310 sales@ika.de	Magnetrührer	Bis 2.500 U/min	Diverse Modelle für Gefäßgrößen von 0,25–150 l Unterschiedliche Drehzahlbereiche Mehrstellenmagnetrührer mit geräuscharmer Spulenantriebs-Technik	Auf Anfrage
	Rührwerke	Bis 2.000 U/min	Diverse Modelle für Gefäßgrößen von 5–200 l und Flüssigkeiten mit unterschiedlichen Viskositäten	Auf Anfrage
LLG Labware Meckenheim www.llg-labware.com Kontakt: R. Mecke Tel. +49 2225 921148 r.mecke@llg.de	uniStirrer 1	1.500 U/min	Timer IP65 Edelstahloberfläche Wartungsfreier Induktionsantrieb Wechsel der Drehrichtung	169,-
	uniStirrer 1/M4	1.200 U/min	4 Rührstellen Timer IP65 Edelstahloberfläche Wartungsfreier Induktionsantrieb	395,-
	uniStirrer 2	2.000 U/min	Rührvolumen bis 1.000 ml Rührstellendurchmesser 120 mm Sehr leicht	105,-
LTF Labortechnik Wasserburg/Bodensee www.labortechnik.com Kontakt: Noël Kändler Tel. +49 8382 9852 0 info@labortechnik.com	Multimixer MM-1000	40–1.000 U/min	Überkopfrührer mit Ständer Rotieren, Reziprok, Vibrieren Für bis zu 20 l, durchgängiges Mischen bis zu 7 Tage	Ab 621,-
Scienova Jena www.scienova.com Kontakt: Stefan Kreusch Tel. +49 3641 504 586 info@scienova.com	Xpress Magnetic Dialysis Set	1.100 U/min	Für Rührmengen bis 3 l Geringe Erwärmung im Betrieb Rotilabo-Mini-Magnetrührer M 3 kostenlos im Set mit der Xpress Magnetic Mixing Box	409,75 (Set)
Serva Electrophoresis Heidelberg www.serva.de Kontakt: Judith Koch Tel. +49 6221 13840 44 info@serva.de	Magnetrührer	15–1.500 U/min	Für Volumen von 50–800 ml (max. Gefäßdurchmesser: 100 mm) Empfohlene Größe des Rührmagneten: 25 mm Mit USB-Anschluss für flexiblen Einsatz Gehäuse aus ABS/Polyester für Umgebungstemperatur von -25 °C bis 70 °C	145,-
Thermo Fisher Scientific Langensfeldbold www.thermofisher.com Kontakt: Tel. +49 6184 90 6000 (von außerhalb Deutschlands) info.labequipment.de@ thermofisher.com	Variomag Mini Magnetrührer	Bis 1.400 U/min	Bis 5 ml, 12 x 12 x 5 mm Kantenlänge IP68, unter Wasser nutzbar Integration in Anlagen möglich	Ab 198,-
	Variomag Micro Magnetrührer	130–1.400 U/min	Ferngesteuerter Magnetrührer mit Induktionsantrieb 1.000 ml Rührvolumen 48 x 48 x 15 mm Kantenlänge Edelstahloberfläche IP68, unter Wasser nutzbar	Ab 367,-
	Variomag Maxi Direct Magnetrührer	80–2.000 U/min	Induktionsantrieb mit sanfter, stufenweiser Startbeschleunigung Präzise Mikroprozessorsteuerung, Digitalanzeige Bis 5 l Rührvolumen IP64 Edelstahloberfläche	504,-

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	RÜHRDREH- ZAHL (RPM)	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
Thermo Fisher Scientific Kontakt siehe Seite 58	Variomag Compact Magnetrührer	130–1.400 U/min	Ferngesteuert mit Induktionsantrieb bis 1.500 ml Rührvolumen 120 x 120 x 35 mm Kantenlänge Edelstahloberfläche IP68, unter Wasser nutzbar	Ab 382,-
	Variomag Maxi Magnetrührer	Bis 2.000 U/min	Ferngesteuert mit Induktionsantrieb, bis 5 l Regulierbare Leistungseinstellungen Flache, leicht zu reinigende Arbeitsoberfläche Chemikalienresistentes Edelstahlgehäuse, IP68 – kann im Wasserbad bei bis zu 50 °C verwendet werden	Ab 422,-
	Cimarec i Poly 15 Magnetrührer	130–990 U/min	Induktionsantrieb mit 15 Rührstellen für 15 x 250 ml Becher oder 6 x 1-Liter-Flaschen Präzise Mikroprozessorsteuerung, Digitalanzeige IP32, pulverbeschichtet	Ab 841,-
	Cimarec i Multipoint 6 und Multipoint 15 Magnetrührer	80–2.000 U/min	Induktionsantrieb mit 6 oder 15 Rührstellen Bis 3 l Rührvolumen je Rührstelle Vollsynchrones Rühren an allen Positionen Präzise Mikroprozessorsteuerung, Digitalanzeige Rührleistung unabhängig von der Drehzahlregelung einstellbar, IP64, Edelstahloberfläche	Ab 1.324,-
	Cimarec i Telesystem Multipoint Magnetrührer	Bis 2.000 U/min	Ferngesteuert mit Induktionsantrieb, 6, 15 oder 60 Rührstellen mit je bis zu 2 l Rührvolumen Vollsynchrones Rühren an allen Positionen Edelstahloberfläche, IP68 Für den Einsatz in Inkubatoren, Klimakammern, Wasserbädern bis 50 °C geeignet	Ab 1.125,-
	Cimarec Biosystem Magnetrührer für die Zellkultur	5–120 U/min	Ferngesteuert, Rühren von Zellkulturen in CO ₂ -Brutschränken 1 Rührstelle für bis zu 20 l oder 4 Rührstellen für je 5 l Erwärmungsfreier Betrieb Anlaufautomatik, Edelstahloberfläche	Ab 486,-
	Cimarec Mobil 10 und Mobil 25 Magnetrührer	100–1.000 U/min	Ferngesteuert mit Permanentmagnet-Antrieb Bis 10 l Rührvolumen Edelstahloberfläche, rund (128 x 35 mm) Anlaufautomatik und Schnellstopp Bei hohen Temperaturen (bis 121 °C) und hohem Druck (bis 2 bar)	Ab 458,-
	Cimarec Power Direct Magnetrührer	100–2.000 U/min	Direkt bedienbar mit Induktionsantrieb Rühren von bis zu 40 l Integriertes Steuergerät mit variabler Leistungseinstellung Schnellstopp in zwei Sekunden, IP22, Edelstahl	881,-
	Cimarec Mobil und Mobil Direct Magnetrührer	100–1.000 U/min	Mit starkem Permanentmagnet-Antrieb mit 30 bzw. 50 Ncm Drehmoment 150, 200 oder 600 l Rührvolumen Edelstahloberfläche, IP64/65 Für Pilotanlagen oder in Prozessgeräte integriert	Ab 1.422,-
	Cimarec+ Magnetrührer	50–1.500 U/min	Gleichmäßiges Rühren bei niedrigen Drehzahlen 1, 4 oder 6 l Rührvolumen Plattenoberfläche aus Keramik oder Aluminium LED-Anzeige für Temperatur und Drehzahl Erhöhtes Display zum Schutz der Elektronik vor verschütteten Flüssigkeiten	Ab 239,-
	SuperNuova+ Magnetrührer	50–1.500 U/min	Gleichmäßiges Rühren bei niedrigen Drehzahlen 4 oder 6 l Rührvolumen Plattenoberfläche aus Keramik oder Aluminium Erweiterte Steuerfunktionen, LED-Anzeige Erhöhtes Display zum Schutz der Elektronik	Ab 753,-
	RT Basic Magnetrührer	150–2.500 U/min	Plug-and-Play-Rührer für Routineanwendungen 2, 4 oder 5 l Rührvolumen Flache, leichte Bauweise mit geringem Platzbedarf	Ab 147,-
	RT Touch Magnetrührer	30–2.000 U/min	Leiser, langlebiger bürstenloser Gleichstrommotor mit digitaler Steuerung 4 oder 5 l Rührvolumen, stufenweises Hochfahren des Rührvorgangs Vorbereitet für Betrieb mit Stativstange Flache, leichte Bauweise	Ab 285,-
Witeg Labortechnik Wertheim www.witeg.de Kontakt: Tel. +49 9342 93010 info@witeg.de	HS-30D	200–3.000 U/min	Max. 10 l, 10.000 mPas Digital-Display, Timer 99 Std. 59 Min Überlastungsschutz	342,75
	HS-100D	200–3.000 U/min	Max. 20 l, 50.000 mPas Digital-Display, Timer 99 Std. 59 Min Überlastungsschutz	369,53
	HS-30T	200–3.000 U/min	Max. 10 l, 10.000 mPas Digitale ext. Steuerung, Timer: 99 Std. 59 Min Überlastungsschutz	474,09
	HS-100T	200–3.000 U/min	Max. 20 l, 50.000 mPas Digitale ext. Steuerung, Timer: 99 Std. 59 Min Überlastungsschutz	480,76
	HS-50A	Bis 3.000 U/min	Max. 10 l, 10.000 mPas Analog Überlastungsschutz Rührer teleskopierbar	282,30
	HS-120A	Bis 3.000 U/min	Max. 20 l, 50.000 mPas Analog Überlastungsschutz Rührer teleskopierbar	310,02
	HT-50DX	50–1.000 U/min	Max. 40 l, 100.000 mPas Digital-Display, Timer: 99 Std. 59 Min Überlastungsschutz	433,52
	HT-120DX	50–1.000 U/min	Max. 60 l, 150.000 mPas Digital-Display, Timer: 99 Std. 59 Min Überlastungsschutz	476,91
	HT-50T	50–1.000 U/min	Max. 40 l, 100.000 mPas Digitale ext. Steuerung, Timer: 99 Std. 59 Min Überlastungsschutz	541,98
	HT-120T	50–1.000 U/min	Max. 60 l, 150.000 mPas Digitale ext. Steuerung, Timer: 99 Std. 59 Min Überlastungsschutz	612,98
	HT-50AX	Bis 1.000 U/min	Max. 40 l, 100.000 mPas Analog LED-Betriebsanzeige Rührer teleskopierbar	338,62
	HAT-120AX	Bis 1.000 U/min	Max. 60 l, 150.000 mPas Analog LED-Betriebsanzeige Rührer teleskopierbar	398,19



Neue Produkte

ZENTRIFUGATION

Festwinkelrotor

Name und Hersteller:
FA-6x250 von Eppendorf

Technik: Bisher erfuhren 250 mL-Flaschen auf Ausschwingrotoren eine maximale Beschleunigung von etwas mehr als 5.000 x g. Mit dem neuen Festwinkelrotor erreichen sie eine Beschleunigung von mehr als 15.000 x g.



Vorteile: Zwölf unterschiedliche Adapter reduzieren umständliche Rotorenwechsel innerhalb eines Workflows auf ein Minimum. Nach dem einfachen Adaptertausch können verschiedene Gefäßtypen mit unterschiedlichsten Volumina verwendet werden.

Mehr Informationen:
Tel. +49 2232 418-0
www.eppendorf.com/next-benchmark

LIQUID HANDLING

Pipettierroboter

Name und Hersteller:
Assist Plus von Integra

Technik: Der Pipettierroboter kann sowohl direkt an der Pipette als auch über einen Computer programmiert werden. Mit der inbegriffenen, neuesten VIALAB-Software lassen sich auch komplexe Arbeitsabläufe einfach erstellen.

Vorteile: Der Roboter hat drei Arbeitspositionen, um Reagenzien, Reagenzröhrchen und Proben unterzubringen. Er ist kompatibel mit verschiedenen Laborgefäßen sowie allen elektronischen Mehrkanalpipetten von Integra, einschließlich der Voyager-Pipette mit einstellbarem Spitzenabstand.

Mehr Informationen:
Tel. +49 6409 81999 15
www.integra-biosciences.com



CHROMATOGRAPHIE

Säulen

Name und Hersteller:
Sepapure von Knauer

Technik: Für die Affinitäts-Chromatografie wird die Agarose-Festphase mit Liganden funktionalisiert, um rekombinant exprimierte Proteine mit His- oder GST-Tags zu reinigen. Antikörper können über die Affinität zu Protein A oder Protein G gereinigt werden. Die Ionenaustauschersäulen sind als schwache und starke Anionen- oder Kationenaustauscher erhältlich. Die Entsalzungssäule basiert auf Dextran mit einer Ausschlussgröße von 5 kDa. Sie trennt kleine Moleküle und Salze zuverlässig von den größeren wertvollen Proteinen.



Vorteile: Sepapure FPLC-Säulen werden als gebrauchsfertige 1 ml - oder 5 ml - Kartuschen geliefert und können auch als Bulk-Material erworben werden. Die Medien für Affinitäts- sowie Ionenaustausch-Chromatografie basieren auf Agarose, die sich als stationäre Phase in der Biochromatografie bewährt hat.

Mehr Informationen:
Tel. 49 30 809727-0
www.knauer.net/sepapure-de

ZELLKULTUR

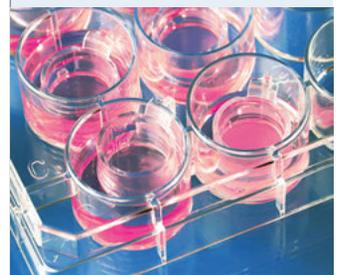
Zellkultur-Inserts

Name und Hersteller:
Zin1 von Brand

Technik: Die Zellkultur-Einsätze können ohne weiteres Zubehör sowohl hängend als auch stehend verwendet werden. Sie sind mit Haken und drei Standfüßen ausgestattet und passen genau in 6-, 12- und 24-Well-Platten. Dennoch bleibt ausreichend Abstand für einen sauberen und kontaminationsarmen Mediumwechsel. Werden die Inserts stehend oder hängend platziert, sorgen die Standfüße und der Haken für sicheren Halt und eine parallele Ausrichtung der Membran über dem Boden der Zellkulturschale.

Vorteile: Viele Zelllinien gedeihen dank der cellGrade plus-Oberfläche besonders gut – auch ohne zusätzliche Beschichtungen.

Mehr Informationen:
Tel. + 49 9342 808-1594
www.brand.de/inserts





NEULICH AN DER BENCH (188): PROKARYOTISCHE AGO-PROTEINE

Land in Sicht?

Argonauten-Proteine galten noch vor wenigen Jahren als mögliche Gen-Editing-Konkurrenten für CRISPR-Cas. Bis sie durch vorschnelle Publikationen in schweres Fahrwasser gerieten und erhebliche Zweifel an ihrer Tauglichkeit als Genom-Editoren auftauchten. Inzwischen sind sie dem ersehnten Ziel aber wieder etwas näher gekommen.

In Eukaryoten bewerkstelligen Argonauten-Proteine (eAgos) als Teil des RNA-Induced Silencing Complex (RISC) einen wichtigen Schritt beziehungsweise Schnitt bei der RNA-Interferenz (RNAi). Sie binden an die kurzen doppelsträngigen siRNA-Moleküle, die nach der RNA-RNA-Paarung von DICER bereitgestellt werden, und zerschneiden den zu einer Ziel-RNA komplementären Strang. Anschließend lassen sie sich vom übriggebliebenen *guide*-Strang (gRNA) zur passenden Ziel-mRNA führen, die sie ebenfalls zerschneiden. Im weitesten Sinne sind eAgos also Endonukleasen, die von nicht-kodierenden kurzen RNAs zu ihren Ziel-RNAs gelotst werden.

Wie eAgos bestehen auch prokaryotische Agos (pAgos), bis auf einzelne Ausnahmen, aus vier Domänen: MID- und PAZ-Domäne binden an die 5' und 3'-Enden der gRNAs. Die RNase-ähnliche PIWI-Domäne beherbergt eine katalytische Tetrade, die für das Zerschneiden der Ziel-Sequenzen verantwortlich ist. Die N-Domäne scheint hingegen für das Entwinden des RNA-Duplexes zuständig zu sein.

Variablere Domänen

In Eukaryoten sind die Domänen sehr ähnlich aufgebaut, in Prokaryoten ist ihre Vielfalt dagegen wesentlich größer. So fand Alexei Aravins Gruppe vom *California Institute of Technology* in Pasadena über 700 nicht-redundante Proteinsequenzen, als sie aktuelle Datenbanken nach pAgo-homologen Sequenzen in *Archae* und *Eubakterien* abgraste, die unabhängig von der Stammbaumzugehörigkeit per Zufall über verschiedene Genera verteilt sind (*mBio* 9:e01935-18).

Die Domänen-Architektur der pAgos lässt sich in drei Typen einteilen: kurzer Typ, langer Typ A und langer Typ B. Grob gesagt, fehlt den Vertretern des kurzen Typs die PAZ-Domäne



Einem griechischen Mythos zufolge segelten die Argonauten auf ihrem Schiff Argo von der Stadt Iolkos nach Kolchis im heutigen Georgien, um das goldene Vlies zu erobern. Einzelne prokaryotische Vertreter der nach den antiken Seefahrern benannten Argonauten-Proteine könnten für das Genom-Editieren geeignet sein.

Foto: Encyclopædia Britannica

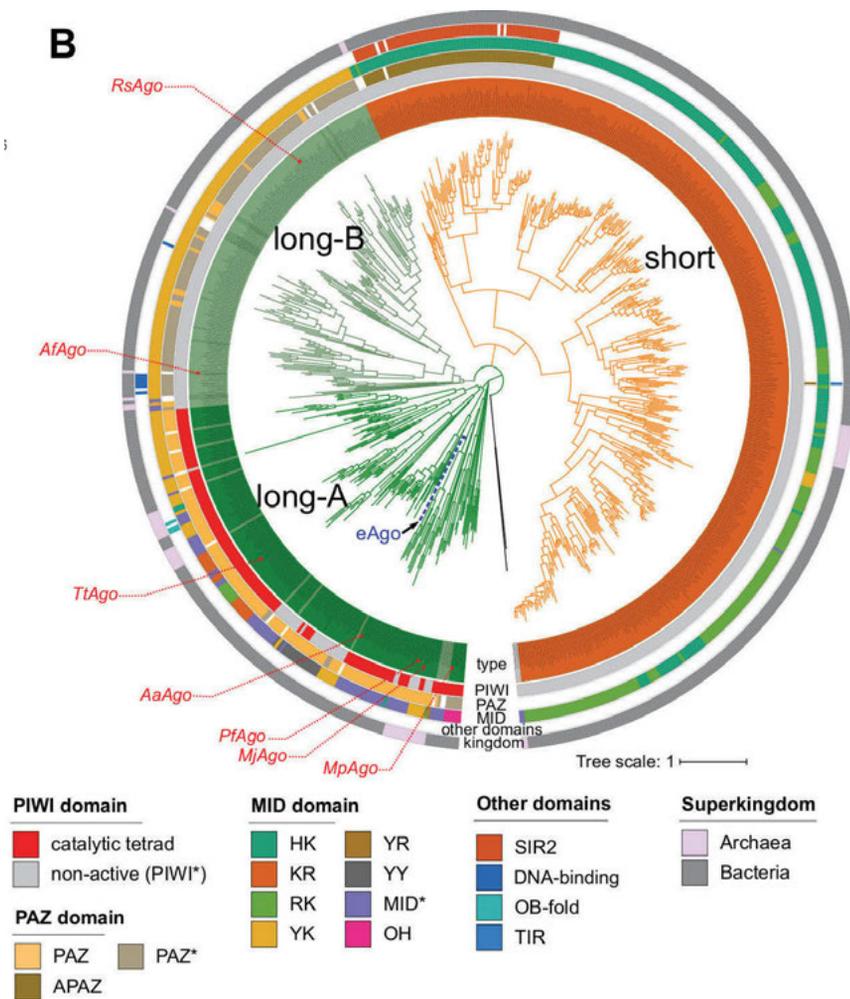
und ihre PIWI-Domäne weicht an katalytisch relevanten Positionen ab. Letzteres trifft auch auf den langen Typ B zu. Als Werkzeug für genetische Manipulationen sind pAgos des langen Typs A am vielversprechendsten, da sie eine vollständige Domänen-Architektur und ein intaktes katalytisches Zentrum aufweisen. Hinzu kommt, dass sich einige pAgos, wie zum Beispiel TtAgo (*Thermus thermophilus*), PfAgo (*Pyrococcus furiosus*) sowie MjAgo (*Methanocaldococcus jannaschii*), von siDNA statt siRNA leiten lassen und DNA zerschneiden.

Bemerkenswert ist, dass Prokaryoten, die pAgos ohne aktive Nuklease-Domäne exprimieren, in unmittelbarer Nähe des entsprechenden Lokus, oder oft als Teil desselben

Operons, ein Nuklease-Gen tragen. Häufig gibt es in der Nachbarschaft auch kodierende Sequenzen für Helikasen und DNA-bindende Proteine. Es scheint, dass die fehlenden Teile der Domänen extern kompensiert werden.

pAgos aus Thermophilen

Aus der Sequenz allein lässt sich aber wenig darüber herausfinden, wie pAgos mit gRNA oder gDNA interagieren, oder wie spezifisch, präzise und effizient sie ihre Arbeit verrichten. Experimentelle Daten beschränken sich auf pAgos aus (hyper-)thermophilen Bakterien, wie zum Beispiel TtAgo oder PfAgo. Diese pAgos kommen aber bei physiologisch



Phylogenetischer Baum der prokaryotischen Agos. Die meisten enthalten die MID- und PIWI-Domänen. N- und PAZ-Domänen, die in eAgos konserviert sind, fehlen dagegen in vielen Fällen.

Illustration: Gruppe Alexei Aravin

relevanten Temperaturen nicht in die Gänge und arbeiten nur bei hohen Temperaturen. Als Gen-Editier-Werkzeuge sind sie daher kaum geeignet, da die Gefahr der DNA-Denaturierung mit zunehmender Temperatur ansteigt. PfAgo, das sich bei 65°C am wohlsten fühlt, wird aber manchmal als universelle DNA-geleitete Restriktionsendonuklease für die Klonierung eingesetzt (*ACS Synth. Biol.*, 6(5):752-757).

Interessanter sind pAgos aus mesophilen Spezies, die bei moderaten Temperaturen von 37°C aktiv sind. Zu diesen zählt zum Beispiel auch NgAgo, das 2016 mit großem Brimborium als neues *Gene-Editing-Tool* vorgestellt wurde, sich aber bald als Flop herausstellte (*Nature* 536, 136-37).

Neue vielversprechende pAgos

Aravins Team blieb jedoch an den mesophilen pAgos dran und wählte zwei Vertreter des Domänen-Typs A, CbAgo und LrAgo aus *Clostridium butyricum* beziehungsweise *Limnothrix rosea*, für weitere Experimente aus

(*bioRxiv* doi: 10.1101/558684). Nach Codon-Optimierung exprimierten die kalifornischen Forscher CbAgo sowie LrAgo als His-Fusionsproteine in *E. coli* und reinigten sie. Anschließend testeten sie, ob die beiden pAgos RNA oder DNA bevorzugen. Bei *In-vitro*-Experimenten mit den vier möglichen Kombinationen aus gRNA/gDNA sowie RNA- oder DNA-Zielssequenz zeigte sich, dass CbAgo und LrAgo gDNA-gesteuerte DNA-Nukleasen sind, die RNAs weitgehend ignorieren.

Beide pAgos favorisieren gDNAs mit sechzehn bis achtzehn Nukleotiden. Mit längeren gDNAs sinkt die Schnitteffizienz. Vermutlich kommt die Schere an ausgedehntere Doppelstrang-Strukturen schwerer heran oder bleibt nach getaner Arbeit an ihnen hängen.

In Schnitt-Tests bei 37°C mit einer achtzehn Nukleotide langen gDNA und dazu passender Ziel-DNA hatte CbAgo immer die Nase vorn und zerlegte die Zielsequenz wesentlich schneller als LrAgo. Zudem war es weit unempfindlicher gegenüber Metall-Ionen und ließ sich zum Beispiel auch von Kobalt-Ionen

nicht beeindrucken, die LrAgo komplett ausbremsen. Auch hohe Temperaturen von 55°C hielten CbAgo nicht davon ab, die Ziel-DNA zu zerschneiden – es akzeptierte dann aber nur 5'-phosphorylierte gDNA.

LrAgo kann dafür mit erhöhten Kochsalz-Konzentrationen besser umgehen. Das Optimum des Enzyms liegt bei 50 bis 100 mM. Selbst bei absurd hohen 750 mM, die etwa dem Salzgehalt des Roten Meeres entsprechen, war noch etwas LrAgo-Aktivität vorhanden.

Schnittstelle verschiebt sich

CbAgo und LrAgo binden die gDNA nicht nur in 5'-phosphorylierter, sondern – und das ist neu – auch in nicht-phosphorylierter (5'-OH) Form. Je nach gDNA-Typ verschiebt sich bei LrAgo jedoch die Schnittstelle und liegt mit 5'-OH-gDNA ein bis zwei Nukleotide weiter stromaufwärts. Beide pAgos sind tolerant gegenüber *Mismatches* zwischen gDNA und der Zielsequenz, wenn diese in der *Seed*-Region auftreten, die zwei bis acht Nukleotide vom 5'-Ende der gDNA entfernt ist. Sind die Fehlpaarungen jedoch in der sogenannten 3'-*supplementary guide*-Region lokalisiert, sinkt die Schnitteffizienz von Cb- und LrAgo deutlich.

Die zwei pAgos schneiden auch Plasmid-DNA. Verblüffend, da Plasmid-DNA doppelsträngig und rundum gewunden ist. Wie kommen die Nukleasen da überhaupt ran? Helikase-Domänen kommen schließlich nicht vor. Angesichts der Tatsache, dass die entsprechenden Experimente *in vitro* stattfanden, kann man jedoch ziemlich sicher ausschließen, dass bakterielle Enzyme dabei mithalfen.

LrAgo zerstückelt doppelsträngige Plasmid-DNA aber auch in Gegenwart einer gDNA an völlig zufälligen Positionen – im Gegensatz zu einzelsträngiger DNA, die es an präzisen von der gDNA vorgegebenen Stellen schneidet.

Hoffnungsträger CbAgo

Interessanter ist hier CbAgo. Bei diesem lässt sich das unkontrollierte Schneiden doppelsträngiger Plasmid-DNA durch Erhöhen der Temperatur auf 55°C verhindern – oder aber durch eine gDNA. Man kann das Enzym sogar dazu bringen, doppelsträngige DNA spezifisch und präzise zu schneiden. Hierzu sind zwei gDNAs nötig, die jeweils einen der beiden Stränge an der gleichen Stelle anvisieren. Die gDNA-pAgo-Komplexe schneiden dann unabhängig voneinander die entsprechenden Einzelstränge.

Wer sich fragt, warum bei CRISPR/Cas9 nur ein *guide*-Molekül und kein Paar nötig ist, um dsDNA auf beiden Strängen zu schneiden, findet die Antwort in der Architektur der beiden Nukleasen: Cas9 trägt zwei verschiedene

Nuklease-Domänen (einen für jeden Strang), pAgos dagegen nur eine. Im Fall von Cas9 verläuft der Schnitt synchron, bei pAgos ist mehr Koordination nötig, was aber wiederum Chancen für das Enzym-Engineering bietet. So haben die CbAgo-Entdecker vor, CbAgo als *In-vitro*-Restriktionsnuklease zu verwenden. Mit zwei gDNAs, die leicht versetzt auf je einem Strang der Ziel-dsDNA ansetzen, sollte es möglich sein, an definierten Positionen klebrige Enden mit gewünschter Länge zu generieren.

Anders als bei herkömmlichen Restriktionsenzymen wäre man nicht auf Erkennungsmotive angewiesen. Zudem ist CbAgo mit weniger als 100 kDa Molekulargewicht auch deutlich zierlicher als Cas9 und benötigt im Gegensatz zu Letzterem kein *Protospacer Adjacent Motif* (PAM) für die Erkennung der Schnittstelle.

Auch die Mannschaft des CRISPR-Pioniers John van der Oost von der Universität Wageningen, Niederlande, hat ein Auge auf CbAgo geworfen. Wie Aravins Gruppe exprimierte auch sein Team rekombinantes CbAgo in *E. coli*, um es genauer zu untersuchen (*bioRxiv*, doi: 10.1101/534206). Zunächst ermittelte die Gruppe mit Förster-Resonanz-Trans-

fer-(FRET)-Analysen, ob CbAgo siRNA oder siDNA bevorzugt und kam zum gleichen Ergebnis wie Aravin: CbAgo interagiert zwar kurzfristig auch mit siRNAs, die Bindung an siDNAs ist aber um ein Vielfaches stärker. Auch das Temperatur-Optimum von 37°C bestätigte die holländische Gruppe, maß aber auch bei 10°C und 50°C noch eine Endonuklease-Aktivität.

Mit Schnitt-Assays, bei denen die Gruppe CbAgo-siDNA mit 45 Nukleotide langen Einzelstrang-DNA-Fragmenten mischte, untersuchte sie die Kinetik des Substrat-Umsatzes. Einem zunächst sprunghaften Aktivitätsanstieg folgte eine moderat aktive Phase. Offensichtlich klammert sich das Enzym für mehrere Minuten an die Ziel-DNA und löst sich nur langsam wieder von dieser ab.

Starke Bindung an siDNA

Wie andere pAgos bindet auch CbAgo bei der heterologen Expression in *E. coli* an die *guide*-Moleküle. Im Fall von CbAgo blieben jedoch nur siDNAs bei der gemeinsamen Reinigung an dem Enzym hängen. Besonders innig war die Verbindung, wenn die siDNAs

kurz vor der *Seed*-Domäne ein TTT-Motiv trugen. Diese Präferenz von CbAgo für sogenannte TTT-*Sub-Seeds* bestätigte sich auch bei *In-vitro*-Schnitt-Assays.

Wie sich CbAgo gegenüber doppelsträngiger Plasmid-DNA verhält, untersuchten die Holländer zunächst mit einem apo-CbAgo-Enzym ohne siDNA. Da dieses zur Zirkularisierung des spiralisierten (*supercoiled*) Plasmids führte, gehen die Forscher davon aus, dass apo-CbAgo nur einen Strang einkerbt. Das Gleiche geschah, wenn die Gruppe einen CbAgo-siDNA-Komplex verwendete. Wie Aravin beobachtete auch van der Oosts Team, dass zwei CbAgo-siDNA-Komplexe nötig sind, um doppelsträngige DNA zu schneiden. Am besten gelingt dies, wenn die von den siDNAs vorgegebenen Schnittstellen exakt gegenüber liegen.

Ein kleiner Wermutstropfen bleibt jedoch: van der Oosts Gruppe gelang es bisher nicht, Gene in Säugerzellen mit CbAgo zu editieren. Die Holländer vermuten, dass dies an den noch nicht optimalen Versuchsbedingungen liegen könnte. Die Argonauten-Proteine sind also noch nicht ganz an ihrem Ziel angekommen.

Andrea Pitzschke



INTEGRA

SIE SIND DOCH KEIN ROBOTER...

BEFREIEN SIE SICH VOM ROUTINE-PIPETTIEREN



ASSIST PLUS automatisiert Mehrkanalpipetten

Automatische Verdünnungsreihen, Reagenzzugaben und Probenumformattierungen sind damit für jedes Labor **erschwinglich**. Kompatibel mit INTEGRAs elektronischen 4- bis 16-Kanalpipetten, liefert konsistente Pipettierergebnisse und entlastet Ihre Hände.



VIAFLO - elektronische Pipetten



VOYAGER - Pipetten mit einstellbarem Spitzenabstand

www.integra-biosciences.com



Ich kenne da einen Trick...

Zentrifuge mit Rotations-symmetrie austarieren

Die Rotoren von Zentrifugen müssen symmetrisch mit gleich schweren Zentrifugenröhrchen beladen werden, um eine Unwucht des Rotors zu verhindern. Bei ungeraden Probenzahlen verwendet man dazu meist ein zusätzliches mit Wasser gefülltes Röhrchen. Man kann den Rotor aber auch ohne diesen Blank mithilfe der Rotations-symmetrie ausbalancieren.

Die Tischzentrifuge ist für Biowissenschaftler ein Routine-Arbeitsgerät. Wenn der Zentrifugen-Rotor jedoch ungleichmäßig beladen wird, führt dies im harmlosesten Fall zu Vibrationen. Bei Tischzentrifugen, die weit über 10.000 Umdrehungen pro Minute erreichen, kann dies aber auch dazu führen, dass die Zentrifuge wie eine ungleichmäßig beladene Waschmaschine davon hüpfet oder sich im schlimmsten Fall selbst zerlegt. Aus diesem Grund stoppen die meisten modernen Zentrifugen selbstständig, wenn sie nicht richtig austariert sind und anfangen zu vibrieren.

Die Rotoren handelsüblicher Tischmodelle haben meist 12, 24 oder 30 Steckplätze für Zentrifugenröhrchen. Will man mehrere Röhrchen gleichzeitig zentrifugieren, etwa um ein Pellet aus präzipitierter DNA herzustellen, muss man die Röhrchen so in dem Rotor anordnen, dass kein Ungleichgewicht entsteht.

Bei geraden Zahlen simpel

Für eine gerade Anzahl von Proben ist dies mithilfe der zweifachen Rotations-symmetrie einfach zu erreichen: eine Hälfte der Röhrchen wird auf einer Seite des Rotors platziert, die andere auf der gegenüberliegenden (siehe Abbildung auf Seite 65, Spalten ii, iv und vi). Bei einer ungeraden Anzahl von Röhrchen funktioniert diese Strategie jedoch nicht. Meist ergänzt man die ungerade Zahl mit einem zusätzlichen Röhrchen, das als *Blank* dient und die zweifache Symmetrie wiederherstellt.

Es gibt aber auch eine elegantere Lösung für 3, 9, 15 und andere ungerade Anzahlen



Was hier aussieht wie eine antike Feuerstelle, war tatsächlich einmal der Rotor einer Ultrazentrifuge, den es in vollem Lauf zerrissen hat. Ganz so dramatisch enden schlecht austarierte Tischzentrifugen zwar nicht. Ungefährlich sind aber auch sie nicht.

Foto: AIHA

von Proben, die durch 3 teilbar sind. Man orientiert sich an der dreifachen Rotations-symmetrie, die zum Beispiel Windräder oder der Mercedes-Stern aufweisen, und steckt die Röhrchen in die entsprechenden Löcher (siehe Abb., Spalte iii). Dies funktioniert für alle Zentrifugen, bei denen die Anzahl der Steckplätze durch 3 teilbar ist, zum Beispiel solche mit 12, 24 oder 30 Steckplätzen.

Aber auch für 5, 7, 11 und andere Zahlen, die nicht durch 2 oder 3 teilbar sind, ist eine perfekt ausbalancierte Beladung des Rotors möglich. Dies liegt daran, dass alle ungeraden Zahlen, einschließlich der Primzahlen, die Summe aus einer geraden Zahl und 3 sind. Die Dreiergruppe wird mit der dreifachen Rotations-symmetrie ausgeglichen, die verbliebenen Röhrchen mit einer geraden Anzahl werden paarweise anhand der zweifachen Rotations-symmetrie in gegenüberliegenden Steckplätzen platziert (Spalten i und v). Obwohl diese Anordnung dem gesunden Menschenverstand scheinbar widerspricht, läuft die Zentrifuge rund!

Tatsächlich lassen sich für alle Stichproben-größen k in einer Standardzentrifuge mit n Steckplätzen, bei denen n durch 2 und 3 teilbar ist, nur zwei Fälle nicht ausgleichen: $k = 1$ und $k = n-1$.

Der amerikanische Mathematiker Matt Baker beschreibt den mathematischen Hintergrund für diesen Zusammenhang sehr schön in seinem Blog-Eintrag: *The Balanced Centrifuge Problem* (<https://mattbaker.blog/2018/06/25/the-balanced-centrifuge-problem>).

Der Zahlentheoretiker Gary Sivek hat das Problem sogar für eine theoretische Zentrifuge mit einer beliebigen Anzahl von Proben gelöst: k identische Zentrifugenröhrchen für die gilt $1 \leq k \leq n$ kann man in einer Zentrifuge mit n Steckplätzen nur dann ausgleichen, wenn sowohl k als auch $n - k$ als Summe der Primteiler von n ausgedrückt werden können (*Integers*, 10(3), 365-8).

Für $n=21$ und $k=6$ gilt zum Beispiel: $6=3+3$ und $21-6=15=3+3+3+3+3$. In diesem Fall ließe sich die Zentrifuge also ausbalancieren. Für $k=10$ ginge es jedoch nicht, denn: $10=3+7$ aber $n - k=11$. 11 lässt sich jedoch nicht als Summe der Primteiler 3 und 7 darstellen.

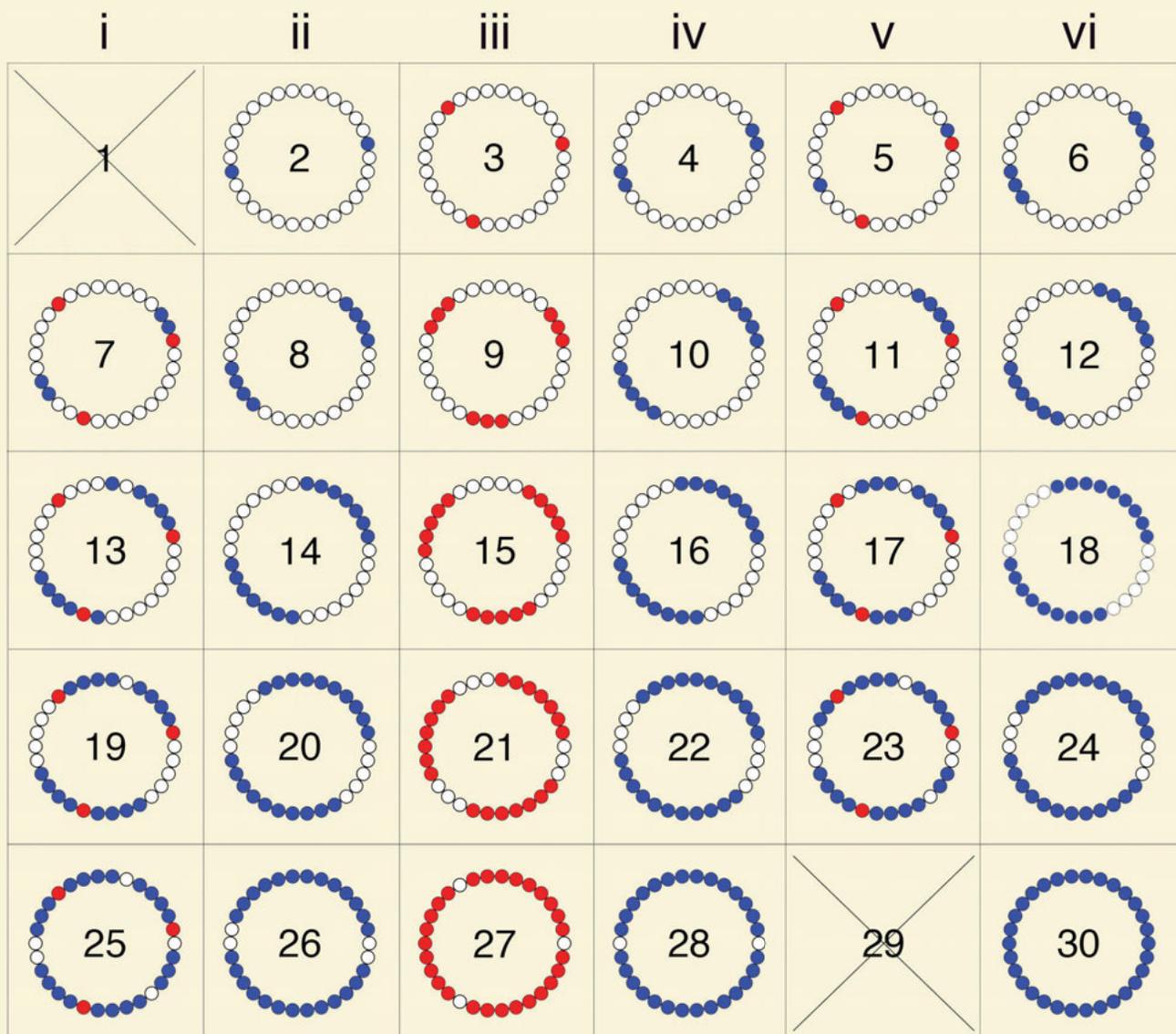
Alle Lösungen auf einen Blick

Ich habe alle in der Praxis für gängige Zentrifugen vorkommenden Möglichkeiten dargestellt (siehe Abbildung) und bei Twitter gepostet (<https://twitter.com/DerekSeveri/status/1087741624854241280>). Zudem habe ich meinen R-Code auch auf GitHub (<https://github.com/derekLS1/BalanceCentrifuge>) veröffentlicht, wodurch Interessierte ihre eigenen hochauflösenden Bilder zum Drucken erstellen können.

Der Tweet erreichte unter anderem auch den Bioinformatiker Bastian Greshake Tzovaras, der meinen Code so editierte, dass das Programm nun auch auf mybinder.org ausgeführt werden kann. Die bisher notwendige Installation von R wurde hierdurch überflüssig, der Code kann von meiner GitHub-Seite aus auch via Webbrowser oder Handy ausgeführt werden.

Derek Lundberg

(Derek Lundberg ist seit 2014 Postdoc in Detlef Weigels Gruppe am Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie in Tübingen)



Rotationssymmetrie: ● 2x ● 3x

Sieht zwar manchmal ziemlich wild aus: Aber auch eine ungerade Anzahl Zentrifugenröhrchen, etwa 13 oder 23, lässt sich ohne zusätzlichen Blank in den Steckplätzen eines Zentrifugen-Rotors unterbringen, dass dieser perfekt austariert ist.

Illustration: Derek Lundberg

Sie kennen auch einen guten Labortrick?

Für jeden abgedruckten Trick gibt's ein Laborjournal-T-Shirt.

Bitte mailen Sie an: hz@laborjournal.de

(Fotos von Trick & Tricklieferant erwünscht!)

Lab Cooking (10)

Lachs-Spinat-Eierkuchen



Eierkuchen, Pfannkuchen, Palatschinken, Crêpe, Bliny – jeder nennt's anders. Aber alle meinen damit einen gebackenen Fladen aus Mehl, Milch und Eiern. Jetzt, wo alles klar ist, bleibt nur noch die entscheidende Frage zum Eierkuchen: Was war zuerst da, Ei oder Henne? Unsere Haushenne gibts erst seit ein paar tausend Jahren. Das Ei gibts schon seit etwa einer Milliarde Jahren. Als vielzellige Organismen entstanden, brauchte es diese auf Gen-Austausch spezialisierten Zellen. Wir verdanken unseren Eierkuchen also der Erfindung von Sex.

Ungeklärt dagegen ist die Herkunft des Eierkuchens. Nahezu jede Kultur kennt ihn in der einen oder anderen Form. Was kam wohl zuerst? Der Weizenfladen, zu dem man Eier ge-



Lachs, Spinat, Zitrone: Im Eierkuchen-Teig vereint.

Fotos: Helga Lorenz und Kai Herfort

Einkaufsliste (2 Personen)

- » Lachsfilet: 400 g
- » Zitrone (bio): 1
- » Babyspinat: 100 g
- » Pflücksalat: 100 g
- » Eier: 3
- » Weizenmehl: 300 g
- » Vollmilch: 500 ml
- » Außerdem: Erhitzbares Öl, Olivenöl, Puderzucker, Salz, Mineralwasser

Material

- » 1 Pfanne mit Deckel
- » 1 Küchenmixer
- » Schöpfkelle
- » Kochmesser
- » Pfannenwender
- » 1 Herdplatte
- » 1 Salatschüssel
- » 1 flachen Teller
- » 1 kleinen Schneebesen
- » 1 Küchenreibe, fein

geben hat – oder das Omelett, dem man Mehl beigemischt hat? Beides ist naheliegend. Und so kann man vermuten, dass die Menschen schon bald nach der Erfindung des Mehls und dem Domestizieren des Huhns auf diese Idee gekommen sind.

Aus der Kindheit kennen die meisten von uns die süßen Varianten des Eierkuchens, aber es gibt mindestens genauso viele Rezepte mit deftigen Zutaten. Wir versuchen es hier mit zwei Zutaten, die nicht viel Hitze zum Garen benötigen: Lachs und Babyspinat. Für die beiden ist die Eierkuchenmasse die richtige Hülle, um darin sanft zu garen.

Dazu gibts einen Salat mit Zitronen-Ölivenöl-Dressing. Im Frühjahr bietet es sich an, junge Pflücksalate zu verwenden.

Los gehts!

» **Eierkuchenteig.** Geben Sie drei Eier zu 300 Gramm Mehl, einem halben Liter Milch und 1,5 Teelöffel Salz. Wir rühren die Masse durch, bis sie glatt und klumpenfrei ist. Am besten nicht zu heftig.

» **Salatdressing.** Wir beginnen mit der Zitrone. Wir reiben die gesamte Schale in eine kleine Schüssel und geben dann alles in die Eierkuchenmasse. Sie können auch einen Teil davon zur späteren Deko beiseitestellen. Den Rest der Zitrone pressen wir aus, am besten

gleich in die Salatschüssel. Zum Zitronensaft kommen zwei Teelöffel Puderzucker, einen Teelöffel Salz und zwei Esslöffel Olivenöl. Das Ganze wird mit einem kleinen Schneebesen gut verquirlt. Den Salat geben wir erst am Schluss dazu. Aber waschen können Sie ihn natürlich schon, ebenso wie den Babyspinat.

» **Lachs schneiden.** Zuerst die Haut entfernen. Setzen Sie in der Mitte des Filets einen senkrechten Schnitt bis auf die Haut. Dann fahren Sie mit dem Kochmesser die Haut entlang, bis das Fleisch komplett abgelöst ist. Ebenso dann in die andere Richtung. Anschließend schneiden wir das Fleisch in etwa einen halben Zentimeter dicke Scheibchen.

» **In die Pfanne.** Wir geben ein halbes Glas Mineralwasser zur Eierkuchen-Masse und rühren kurz um. Dann erhitzen wir auf großer Flamme möglichst wenig Öl – je nach Pfanne. In das heiße Öl geben wir so viel Teig, wie man für einen sehr dünnen Eierkuchen benötigen würde. Sofort belegen wir die Masse mit unseren Lachsscheiben. Auf diese kommt ein wenig Masse, die wir mit der Schöpfkelle verreiben. Darauf wiederum verteilen wir zwei bis drei Schichten Spinat, wobei wir außen einen kleinen Rand unbelegt lassen. Auch diese Schicht bekommt eine dünne Decke aus Eierkuchen-Masse.

Wir schalten den Herd etwas runter und packen den Deckel auf die Pfanne. Immer wie-



Zitronenabrieb



Lachs enthäuten



Lachs – Teig – Spinat – Teig

der kontrollieren wir vorsichtig mit dem Pfannenwender den Bräunungsgrad der Unterseite. Ist sie etwa so gut gebräunt wie Thomas Gottschalk, lassen wir den Eierkuchen auf einen flachen Teller gleiten. Der Pfannenwender hilft uns dabei.

Die folgenden Handgriffe sollte man vorsichtig ausführen und darauf achten, sich nicht

am Öl oder der Pfanne zu verbrennen: Wir halten den Teller mit dem Eierkuchen von unten in der einen Hand, mit der anderen Hand stützen wir von oben die Pfanne darüber und drehen dann das ganze um 180°. Jetzt pfriemeln wir den Teller wieder aus der Pfanne, geben den Deckel drauf und bräunen die Unterseite bis zur gewünschten Farbe. Fertig.

» **Salat.** Den restlichen Babyspinat mit dem Salat in die Schüssel mit dem Dressing geben und gut durchmischen.

» **Servieren.** Ein Eierkuchen macht einen großen, hungrigen Menschen satt. Es sieht hübsch aus, wenn Sie die Eierkuchen achtern und neben den Salat legen.

Kai Herfort



Aus der Pfanne rutschen lassen



Zurück in die Pfanne



Fertig

Ei, Ei, Ei

Ein Ei wiegt etwa drei Prozent des Körpergewichts der Henne. In einem Jahr produziert sie so das Achtfache ihres Gewichts an Eiern. Dazu benötigt sie ein Viertel ihrer Energieproduktion. Vom Eileiter bis ins Nest braucht ein Hühnerei nur 25 Stunden.

Eigelb

Hier versammeln sich drei Viertel aller Kalorien des Eis. Die gelbe Farbe kommt von – nein, nicht vom Beta-Karotin – sondern von Xanthophyllen, pflanzlichen Pigmenten, die mit dem Futter aufgenommen werden. Ansonsten besteht der Dotter aus Wasser, in dem freie Proteine und Aggregate aus Protein, Fett, Cholesterin und Lecithin schweben. Diese Lipoprotein-Aggregate ermöglichen das Emulgieren von Fett und Wasser.

Eiweiß

90 Prozent Wasser, ein Viertel Gramm Glucose und viele Proteine, die für die Koagulation des Eiweißes verantwortlich sind. Diese Proteine befinden sich in wässriger Lösung, sind gefaltet und

besitzen meist negativ geladene Aminosäuren. Diese wiederum bewirken eine gegenseitige Abstoßung. Die Proteine schwimmen also voneinander getrennt herum. Hitze bewirkt eine zunehmend schnellere Bewegung und eine Auffaltung der Proteine. Dadurch interagieren sie verstärkt und bilden zunehmend dreidimensionale Netzwerke. Das vorhandene Wasser wird in diesem Netzwerk eingefangen, dadurch wird aus dem flüssigen Ei eine saftige, feste Masse – so wie wir das lieben. Bei zu langer und zu starker Hitzeeinwirkung entweicht das eingeschlossene Wasser und das Ganze wird zäh. Eine Mischung von Ei mit Milch setzt die Temperatur des Festwerdens um etwa zehn Grad herauf. Also von etwa 70 auf etwa 80°C. Das Netzwerk der Proteine wird durch Milch gedehnt, mehr Wasser wird eingeschlossen. Deshalb bleibt auch ein Rührei mit etwas Milch länger fluffig.

Cholesterin

Böse, böse, böse! Aber zum Glück gibt es ja neuere Forschungsergebnisse. Danach scheint es so, als würden die vielen Phospholipide im Eigelb die Aufnahme von Cholesterin behindern. Der Cholesterinwert im Blut steigt wohl insgesamt

weniger durch die direkte Aufnahme von Cholesterin, sondern vielmehr durch die Aufnahme gesättigter Fettsäuren. Die meisten Fettsäuren im Eigelb aber sind ungesättigt.

Mehl

Hier arbeiten beim Backen zwei Antagonisten: Die Stärke und das Gluten. Die Stärkekörnchen absorbieren beim Erhitzen das meiste Wasser. Dabei schwellen sie an und gelieren. Amylosemoleküle werden abgegeben und haften aneinander. Wir bekommen ein zart-festes Gebäck. Gluten wiederum, das sind Proteinketten mit etwa tausend Aminosäuren. Man kann sie sich als klebrige, geringelte Ketten vorstellen. Beim Kneten von Teig werden sie kurz geglättet, kehren dann aber gerne zur ursprünglichen Form zurück. Das kann einen ganz schön verrückt machen. Man kennt das vom Pizzateig. Beim Eierkuchen kann man sowas nicht brauchen, deswegen dort auch die relativ hohe Verdünnung durch die Milch. Um solche Elastikeffekte zu vermeiden, wird die Masse für die Eierkuchen besser nicht allzu stark gerührt. Das Gluten bewirkt aber wiederum zum Guten, dass der Eierkuchen nicht krümelig wird.

Kongresse, Tagungen, Symposia

2019

24.4.–26.4. Münster
13th Annual CiM-IMPRS Graduate School Meeting: Beyond the Biological Borders |
 Info: www.mpi-muenster.mpg.de/events/17603/38658

25.4.–27.4. Halle (Saale)
Tumor Immunology Meets Oncology XV (TIMO) – International Symposium |
 Info: www.medizin.uni-halle.de/index.php?id=2819

28.4.–3.5. Ascona (CH)
TransCon2019: Understanding and Managing Microbial Biotransformation of Environmental Contaminants |
 Info: <https://transcon2019.ch/>

5.5.–8.5. Ascona (CH)
Synthims 2019 – Conference on Synthetic and Systems Immunology |
 Info: <https://synthims2019.ch/>

5.5.–9.5. Heidelberg
EMBL Conference: 8th Congress of the International Biolron Society |
 Info: www.embl.de/training/events/2019/BIR19-01

5.5.–10.5. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Conference: Tackling the Carbon Dioxide Challenge for a Sustainable Future |
 Info: www.grc.org/carbon-capture-utilization-and-storage-conference/2019/

7.5.–8.5. Berlin
International Exhibition and Conference on Biochips and Biochip Solutions (Biochip Berlin) |
 Info: www.biochip-berlin.de/

7.5. Berlin
Bionnale 2019 – Networking Event for Life Sciences and Healthcare Industries |
 Info: www.healthcapital.de/termine/termin/bionnale-2019/

7.5.–8.5. Ludwigshafen
Lab.Vision 2019 – Branchentreff der Analysen-, Bio- und Labortechnik |
 Info: www.spectaris-labvision.net/

8.5.–9.5. München
Biovaria 2019 – Showcasing Event for Life Science Technologies |
 Info: www.biovaria.org/munich

8.5.–10.5. Rostock
6th International Symposium „Interface Biology of Implants“ |
 Info: www.ibi-symposium.org/

9.5.–10.5. Berlin
Conference on Membrane Lipids |
 Info: www.dgfett.de/meetings/aktuell/berlin2019

12.5.–14.5. Berlin
Cell Symposia on Regulatory DNA |
 Info: www.cell-symposia.com/rnas-2019/

13.5.–14.5. Halle (Saale)
Bio Meets Economy – Science Meets Industry: 8th International Bioeconomy Conference |
 Info: www.bioeconomy-conference.de

13.5.–16.5. Hannover
Climate Change-Linked Stress Tolerance in Plants |
 Info: www.keystonesymposia.org/19M4

15.5. Heidelberg
Contact 2019 – Life Science Jobmesse |
 Info: www.biocontact.info/contact

15.5.–16.5. Bonn
9th Mildred Scheel Cancer Conference |
 Info: www.krebshilfe-mscc.de

15.5.–18.5. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: The Identity and Evolution of Cell Types |
 Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2019/EES19-04

17.5.–18.5. Köln
1st Cologne Symposium on the Missing Links in HPV-Biology: Focus on Head and Neck and Skin Cancer |
 Info: www.cmmc-uni-koeln.de/events/cologne-symposium-missing-link-in-hpv-biology-2019/

17.5.–19.5. Frauenchiemsee
Organ-specific Features of Inborn Errors of Immunity – 36th API (Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie) Annual Meeting |
 Info: www.api-ev.eu/Fachpersonal/Jahrestagung-2019

18.5.–22.5. Hamburg
39th Blankenese Conference: Reflection on Forty Years of Blankenese Conferences – Signaling Processes in Health and Disease |
 Info: www.zmnh.uni-hamburg.de/blankenese_conferences

19.5.–23.5. Ascona (CH)
Conference on Marine Particles and Phycospheres (MPP 2019) |
 Info: www.mppconference.com/

20.5. Berlin
15th Current Topics in Bioinformatics: Can we predict outcome? |
 Info: www.healthcapital.de/termine/termin/15th-current-topics-in-bioinformatics-can-we-predict-outcome/

21.5.–22.5. Berlin
MCPD Esters and Glycidyl Esters – Symposium 2019 on New Developments in Toxicology, Legislation, Analytics and Mitigation |
 Info: https://veranstaltungen.gdch.de/tms/frontend/index.cfm?l=8620&sp_id=2

21.5.–23.5. Hannover
Labvolution – Die ganze Welt des Labors, Messe |
 Info: www.labvolution.de/

21.5.–23.5. Mainz
CIMT 2019 – 17th Annual Meeting of the Association for Cancer Immunotherapy |
 Info: www.meeting.cimt.eu/

23.5.–24.5. Mainz
Cell-based Diagnostics and Therapies in Organ Transplantation – Meeting des Arbeitskreises Transplantationsimmunologie |
 Info: <https://dgfi.org/arbeitskreise/ak-transplantationsimmunologie/meeting/>

23.5.–24.5. Montreux (CH)
Swiss Proteomics Meeting 2019 |
 Info: <https://meetings.ls2.ch/proteomics-2019>

25.5.–31.5. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Seminar and Conference on Modulation of Neural Circuits and Behavior |
 Info: www.grc.org/modulation-of-neural-circuits-and-behavior-conference/2019/

27.5.–29.5. Berlin
12th Annual International Conference on Systems Biology of Human Disease (SBHD 2019) |
 Info: www.sbhdberlin.org/

28.5.–30.5. Heidelberg
EMBL Conference: BioMalPar X9 – Biology and Pathology of the Malaria Parasite |
 Info: www.embl.de/training/events/2019/BMP19-01

1.6. Berlin
Berliner Immunologie-Seminar (BIS 2019): Blick zurück nach vorn – Entzündliche Erkrankungen der Augenoberfläche |
 Info: www.bis-augen.de/BIS-Home/

1.6.–7.6. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Seminar and Conference on Cell Junctions as Integrators of Molecular and Mechanical Signals in Development and Disease |
 Info: www.grc.org/cell-contact-and-adhesion-conference/2019/

2.6.–6.6. Ascona (CH)
3rd International Symposium on Embryonic Diapause in Mammals |
 Info: www.diapause2019.ethz.ch/

Weitere Kongresse, Tagungen, Fortbildungen etc. finden Sie auf unserer Homepage im Verzeichnis „Veranstaltungen“. Kurze Terminhinweise in unserem Serviceteil sind kostenlos. Schicken Sie uns Ihre Ankündigungen oder einen Link zu Ihrer Website. Aus Platzgründen können wir allerdings nur Veranstaltungen veröffentlichen, die für einen Großteil unserer Leser von Interesse sind. So erreichen Sie uns:

LABORJOURNAL

LJ-Verlag, Merzhauser Straße 177, 79100 Freiburg
 E-Mail: verlag@laborjournal.de

3.6.–4.6. Heidelberg
EMBL Conference: CO₂ Fixation Summit | Info: www.embl.de/training/events/2019/COS19-01

4.6.–6.6. Jülich
WissKom 2019 – Forschungsdaten: Sammeln, sichern, strukturieren | Info: www.fz-juelich.de/zb/DE/UEberUns/Tagungen/wisskom2019/wisskom2019_node.html

8.6.–14.6. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Seminar and Conference on Computational Aspects of Biomolecular NMR | Info: www.grc.org/computational-aspects-of-biomolecular-nmr-conference/2019/

11.6.–12.6. Berlin
Neuroscience in Discovery and Development Congress | Info: www.oxfordglobal.co.uk/neuroscience-congress/

12.6.–14.6. Tübingen
Novel Concepts in Innate Immunity | Info: www.innate-immunity-conference.de/

13.6.–14.6. Düsseldorf
8th International Fresenius Conference on “Residues of Food Contact Materials in Food” | Info: www.akademie-fresenius.com/events/

14.6.–16.6. Mainz
9th International Conference on cGMP – Generators, Effectors and Therapeutic Implications | Info: www.cyclicgmp.net/

17.6.–19.6. Kandersteg (CH)
9th Basel Postdoc Network Retreat | Info: <https://postdocretreat.biozentrum.unibas.ch/>

18.6.–21.6. Halle (Saale)
Plant Science Student Conference (PSSC 2019) | Info: www.ipb-halle.de/en/career/phd-program/pssc/

25.6.–27.6. Limburg
Time-Proof Perspectives on Glycoscience – Beilstein Glyco-Bioinformatics Symposium 2019 | Info: <http://glyco.beilstein-symposia.org>

27.6.–28.6. Düsseldorf
10th International Fresenius Conference on “Pesticide Residues in Food” | Info: www.akademie-fresenius.com/events/

27.6.–28.6. Hamburg
Tropical Medicine Symposium 2019 | Info: <https://hamburg.bwkrankenhaus.de/startseite/%20ausbildung-forschung/tropical-medicine-symposium-2019.html>

28.6.–30.6. Bielefeld
BieleWelt der Wissenschaft – Sommersymposium der Junior-GBM | Info: <http://sommersymposium.junior-gbm.de/>

30.6.–4.7. Ascona (CH)
Monte Verita Conference 2019: Global Change and Biodiversity – Integrating the Impact of Earth and World Drivers Across Scales | Info: www.gcb.uzh.ch/en/Events/URPP-GCB-Conferences/conference2019.html

30.6.–5.7. Lindau
69th Lindau Nobel Laureate Meeting | Info: www.lindau-nobel.org/

1.7.–4.7. Zürich (CH)
43rd New Phytologist Symposium | Info: www.newphytologist.org/symposia/43

3.7.–4.7. Herrsching
6th Munich Cancer Retreat | Info: <https://dktk.dkfz.de/en/about-us/events>

3.7.–6.7. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Mechanical Forces in Development | Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2019/EES19-05

4.7.–6.7. Potsdam
The Mystery of Risks: How Can Science Help Reconcile Perception and Assessment? – Conference Event Series “Crossing Boundaries in Science” | Info: www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/2672/

10.7.–13.7. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: New Approaches and Concepts in Microbiology | Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2019/

14.7.–19.7. Bremen
Vegetation Science and Biodiversity Research – 62nd Annual Symposium of the International Association for Vegetation Science (IAVS) | Info: <http://iavs.org/2019-Annual-Symposium/Home.aspx>

20.7.–26.7. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Seminar and Conference on Archaea: Ecology, Metabolism and Molecular Biology | Info: www.grc.org/archaea-ecology-metabolism-and-molecular-biology-conference/2019/

21.7.–25.7. Basel (CH)
27th Conference on Intelligent Systems for Molecular Biology / 18th European Conference on Computational Biology (ISMB/ECCB 2019) | Info: www.iscb.org/ismbecb2019

25.8.–28.8. Linz (AT)
22nd European Congress on Alternatives to Animal Testing / 19th Annual Congress of the European Society for Alternatives to Animal Testing (EUSAAT) | Info: www.eusaat-congress.eu/

26.8.–28.8. Konstanz
Summer Conference on New Frontiers in the Study of Animal Behaviour | Info: www.uni-konstanz.de/asab-summer-2019/

28.8.–29.8. Heidelberg
EMBL Conference: A Life for Science – Symposium in Memory of Fotis Kafatos | Info: www.embl.de/training/events/2019/MFK19-01

1.9.–5.9. Berlin
Microscopy Conference 2019 | Info: www.microscopy-conference.de/

1.9.–6.9. Potsdam
Symposium of Aquatic Microbial Ecology (SAME 16): From Boat to Bench – Integrating Field Observation with Lab Experiments | Info: <https://same16.org/>

4.9.–6.9. Berlin
Jahrestagung 2019 der Gesellschaft für Genetik: Genome Editing with CRISPR/Cas | Info: <http://hu.berlin/crispr2019>

4.9.–6.9. Cottbus
27. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Immunogenetik (DGI) | Info: www.dgi2019.de/



WORKSHOPS

AUF DER LABVOLUTION HANNOVER 2019

„Labor 4.0 für Technische Angestellte in den Life Sciences“
 Automatisiertes Liquid Handling, das Digitale Laborbuch, CRISPR/Cas für Einsteiger; **auf Deutsch**
 22.5.2019 | 10:30 – 16:00 Uhr

„Young Life Scientists – Business Orientation“
 Life Sciences go Industry – Challenges/Perspectives/Pitfalls, Clinical Development – Still a Professional Option for Life Scientists? GMP in Biotechnology – A brief overview; **in English**
 23.5.2019 | 10:30 – 16:00 Uhr

Teilnahme für Messebesucher kostenfrei und ohne Voranmeldung.

Informationen unter:
www.labvolution.de
www.glaesernes-labor-akademie.de



4.9.–6.9. Frankfurt/M.
12th International Symposium on the Biology of Acinetobacter |
 Info: www.acinetobacter2019.com/

4.9.–6.9. Mainz
9th European Conference on Tetraspanins – Tetraspanins in Infection and Disease | Info: www.unimedizin-mainz.de/virologie/research/9th-european-conference-on-tetraspanins.html

4.9.–7.9. Heidelberg
EMBL Conference on Protein Synthesis and Translational Control | Info: www.embl.de/training/events/2019/TRC19-01

5.9.–6.9. Bonn
1st Bonn Nanobody Symposium – Versatile Tools in Research, Diagnostics and Therapy |
 Info: www.iii.uni-bonn.de/schmidt_lab/symposium.html

5.9.–6.9. Lübeck
10. Symposium für industrielle Zelltechnik | Info:
www.industrielle-zelltechnik.de/

5.9.–6.9. Potsdam
Insecta 2019 – International Conference | Info:
<http://insecta-conference.com/>

5.9.–7.9. Mannheim
53. Wissenschaftliche Tagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft |
 Info: www.dmykg-kongress.de/

7.9. Bremen
Neuro 2019 – Morbus Parkinson, Multiple Sklerose und Kopfschmerz |
 Info: www.neuro2018.de

9.9.–12.9. Basel (CH)
Basel Life 2019: Showcasing Europe's Excellence in Life Sciences |
 Info: www.baselife.org

9.9.–13.9. München
15th International Symposium on Biomineralization (Biomin XV) |
 Info: www.biomin2019.de/

10.9.–12.9. Essen
Supramolecular Principles in Biological Systems – 3rd International Symposium of the CRC1093 |
 Info: www.uni-due.de/crc1093/en/events/crc1093_international_symposium.php

10.9.–12.9. Rüdeshheim
Molecular Function, Catalysis and Regulation – Beilstein Enzymology Symposium | Info: <http://enzymology.beilstein-symposia.org>

10.9.–13.9. Jena
112. Jahrestagung der Deutschen Zoologischen Gesellschaft |
 Info: <https://dzg-meeting.de>

10.9.–13.9. München
2nd Joint Meeting of the German Society for Immunology (DGfI) and the Italian Society of Immunology, Clinical Immunology and Allergology (SIICA) | Info:
www.immunology-conference.de/

11.9.–12.9. Kiel
12. Bundesalgenstammtisch | Info:
<https://dechema.de/Algen2019.html>

11.9.–13.9. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: From Multiomics to Biological Insights – Opportunities and Challenges in Data Integration | Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/20197

11.9.–13.9. Tübingen
4th Cyanobacteria Young Investigator Symposium | Info: <https://vaam.de/aktivitaeten/termine/>

11.9.–13.9. Würzburg
22nd International Symposium on Signal Transduction at the Blood-Brain Barriers | Info:
www.bbb-conference.fraunhofer.de/

12.9.–13.9. Aachen
German Conference on Synthetic Biology (GCSB 2019) |
 Info: www.gcsb.info/

15.9.–17.9. Köln
35th Ernst Klenk Symposium in Molecular Medicine 2019: Rare Diseases – From Mechanisms to Therapy and Beyond |
 Info: www.cmmc-uni-koeln.de/events/ernst-klenk-symposium/ernst-klenk-symposium-2019/

15.9.–19.9. Rostock
Botanikertagung 2019 – International Plant Science Conference | Info:
www.botanikertagung2019.de/

16.9.–19.9. Heidelberg
German Conference on Bioinformatics (GCB 2019) – Precision Medicine: Where Bioinformatics & Medical Informatics Meet |
 Info: <https://gcb2019.de/>

19.9.–21.9. Göttingen
13th Symposium of the VAAM Special Group „Biology and Biotechnology of Fungi“ / 1st Joint Meeting with the GeneAG „Fungal Genetics“ of the German Genetics Society |
 Info: www.vaam-mbf.de/

Workshops

2019

28.4.–3.5. Mallorca (ESP)
EMBO Workshop: Protein Quality Control – From Mechanisms to Disease | Info: <http://meetings.embo.org/event/19-protein-quality-control>

29.4.–30.4. Berlin
Cerebral Ischemia: in vivo and in vitro Models – Workshop der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft (NWG) | Info: <http://meetings.embo.org/event/19-protein-quality-control>

1.5.–4.5. Heidelberg
EMBO Workshop: Chromatin and Epigenetics | Info: www.embl.de/training/events/2019/CHR19-01

27.5.–29.5. Bad Herrenalb
Transporter- und Barrieretage 2019 – Workshop | Info: <https://sites.google.com/site/transportertage/>

16.6.–21.6. Ascona (CH)
Ascona Workshop on Statistical Challenges in Medical Data Science |
 Info: www.bsse.ethz.ch/cbg/cbg-news/ascona-2019.html

17.6.–21.6. Berlin
EcSeq-Kurs: 3rd Berlin Summer School | Info: www.ecseq.com/workshops/workshop_2019-04-3rd-Berlin-Summer-School-NGS-Data-Analysis

19.6.–20.6. Berlin
Wer hat die beste Idee? – Kreativ-Workshop „in vitro-Challenge“ |
 Info: www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/in-vitro-challenge-wer-hat-die-beste-idee-7592.php

28.8.–30.8. Würzburg
30th Annual Neurobiology Doctoral Students Workshop (Neuro DoWo 2019) | Info:
<https://neurodowo.nwg-info.de/>

28.8.–31.8. Berlin
From Target To Market – The GLA Biotech & Pharma Summer School |
 Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/biotech-pharma

4.9.–7.9. Heidelberg
EMBO Workshop: Protein Synthesis and Translational Control |
 Info: www.embl.de/training/events/2019/TRC19-01

10.9.–13.9. Wien (AT)
EMBO Workshop: Organization of Bacterial and Eukaryotic Genomes by SMC Complexes | Info: <http://events.embo.org/coming-soon/index.php?EventID=w19-76>

11.9.–14.9. Berlin
The GLA Lab 4.0 Summer School – Get Your Laboratory Ready for the Future | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/Seminar-Lab4

15.9.–17.9. Jena
International VAAM Workshop 2019: Biology of Microorganisms Producing Natural Products |
 Info: www.vaam-natural-products.de

16.9.–19.9. Kiel
Degradomics – Protease Web in Health & Disease (Summer School of the IRTG in the CRC 877) |
 Info: www.uni-kiel.de/Biochemie/

16.9.–20.9. Les Diablerets (CH)
EMBO Workshop: DNA Topology and Topoisomerases in Genome Dynamics | Info: <http://meetings.embo.org/event/19-dna-topology>

17.9.–20.9. Berlin
EMBO Workshop: Beyond the Standard – Non-Model Vertebrates in Biomedicine | Info:
<http://meetings.embo.org/event/19-nonmodel-vertebrates>

Fortbildungen, Kurse

ZELLEN UND GEWEBE

15.4.–16.4. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Pflanzenzellkultur |
 Info: www.lab-academy.de

29.4.–30.4. Heidelberg
Promocell Academy: Zellanalyse – Live, Markerfrei und Nichtinvasiv |
 Info: www.promocell-academy.com

2.5.–3.5. Heidelberg
Promocell Academy: Assay-Zellbanken und Kryokonservierung von Zellkulturen |
 Info: www.promocell-academy.com

7.5.–8.5. Heidelberg
Promocell Academy: Sphäroidkultur |
 Info: www.promocell-academy.com

8.5.–10.5. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Assays in der Zellkultur |
 Info: www.lab-academy.de

9.5.–10.5. Heidelberg
Promocell Academy: Basiskurs Primärzellkultur |
 Info: www.promocell-academy.com

10.5. Heidelberg
DVTA-Seminar: Durchflusszytometrie für Anfänger |
 Info: <https://dvta.de/fortbildungen>

12.5.–18.5. Heidelberg
EMBO Practical Course: Single-Cell Omics | Info: www.embl.de/training

15.5.–16.5. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Primärzellkultur | Info: www.lab-academy.de

21.5. Hamburg
Eppendorf-Training: Dosiersysteme im Labor – Grundlagen, Wartung und Qualitätssicherung | Info: www.eppendorf.com/DE-de/service-support/eppendorf-training-center/trainings/

21.5.–22.5. Heidelberg
Promocell Academy: Zellviabilitäts-, Proliferations- und Toxizitätstests |
 Info: www.promocell-academy.com

22.5.–23.5. München
Lab-Acad.-Intensivkurs: Viraler Gentransfer | Info: www.lab-academy.de

ZELLEN UND GEWEBE

23.5. Heidelberg
Promocell Academy: Labor-Kompaktkurs Apoptose-Assay |
 Info: www.promocell-academy.com

23.5.–24.5. Hamburg
Eppendorf-Training (in Kooperation mit Promega): Zellkultur – Theorie und Praxis | Info: www.eppendorf.com/DE-de/service-support/eppendorf-training-center/trainings/

27.5.–28.5. Heidelberg
Promocell Academy: Konzeption von 3D In vitro-Modellen |
 Info: www.promocell-academy.com

28.5.–29.5. Heidelberg
Promocell Academy: Induzierte pluripotente Stammzellen – Maßgeschneiderte Zellmodelle |
 Info: www.promocell-academy.com

2.6.–7.6. Heidelberg
EMBO Practical Course: Extracellular Vesicles – From Biology to Biomedical Applications | Info: www.embl.de/training/events/2019/EX019-01/

3.6.–7.6. München
Lab-Academy-Kompaktfortbildung: Zellkultur |
 Info: www.lab-academy.de

4.6.–6.6. Heidelberg
Promocell Academy: Aufbaukurs Zellkultur | Info: www.promocell-academy.com

12.6.–14.6. Heidelberg
Promocell Academy: Angiogenese-Modelle | Info: www.promocell-academy.com

17.6.–19.6. Heidelberg
Promocell Academy: Zellkultur Troubleshooting | Info: www.promocell-academy.com

25.6.–28.6. Heidelberg
Promocell Academy: Basiskurs Zellkultur | Info: www.promocell-academy.com

1.7.–3.7. Heidelberg
Promocell Academy: Qualitätsmanagement in der Zellkultur |
 Info: www.promocell-academy.com

ZELLEN UND GEWEBE

2.7.–4.7. Heidelberg
Eppendorf-Training (in cooperation with EMBL): Microinjection in Zebrafish and Medaka – From Transgenesis to CRISPR | Info: www.eppendorf.com/DE-de/service-support/eppendorf-training-center/trainings/

8.7.–9.7. München
Lab-Academy-Grundkurs: In-situ Hybridisierung |
 Info: www.lab-academy.de

9.7.–10.7. Heidelberg
Promocell Academy: Kompaktkurs Validierung in der Molekular- und Zell-Biologie | Info: www.promocell-academy.com

10.7.–11.7. München
Lab-Academy-Grundkurs: Immunfluoreszenz |
 Info: www.lab-academy.de

26.8.–30.8. Heidelberg
EMBL Course: Attacking Open Chromatin with ATAC Sequencing | Info: www.embl.de/training/events/2019/ATA19-01

2.9.–6.9. Heidelberg
EMBL Course: Chromatin Signatures During Differentiation – Integrated Omics | Info: www.embl.de/training/events/2019/EPI19-01

4.9.–6.9. Heidelberg
Promocell Academy: Zellviabilitäts-, Proliferations- und Toxizitätstests |
 Info: www.promocell-academy.com

MIKROBIOLOGIE

15.4.–16.4. München
Lab-Academy-Grundkurs: Virologie |
 Info: www.lab-academy.de

20.5.–21.5. München
Lab-Academy-Grundkurs: Mikrobiologie | Info: www.lab-academy.de

12.6.–19.6. Heidelberg
EMBO Practical Course: Microbial Metagenomics – A 360° Approach |
 Info: www.embl.de/training/events/2019/MET19-01/

8.7.–9.7. Heidelberg
Promocell Academy: Grundlagen der mikrobiellen Fermentation |
 Info: www.promocell-academy.com

10.7.–11.7. Heidelberg
Promocell Academy: Mikrobiologie, Reinraumkontamination, Monitoring, geeignete Dekontaminationsmaßnahmen |
 Info: www.promocell-academy.com

IN SILICO

8.5.–10.5. München
EcSeq-Kurs: Next-Generation Sequencing Data Analysis – A Practical Introduction |
 Info: www.ecseq.com/workshops/ngs-data-analysis-courses

3.6.–7.6. Heidelberg
EMBL Course: Whole Transcriptome Data Analysis | Info: www.embl.de/training/events/2019/DAT19-01



CONTACT2019
 19. Life Science Jobmesse
 15. Mai 2019
 9.45 - 17.00 Uhr
 DKFZ Heidelberg
 Freier Eintritt
 BioContact
<http://www.contact2019.biocontact.info>

KARRIERE

7.5. Hamburg
DHV-Seminar: Verhandlungen bei Erstberufung | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

13.5. Bonn
DHV-Seminar: Ausgründungen | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

14.5. Bonn
DHV-Seminar: Wissenschaftlerinnen auf dem Weg zur Professur | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

14.5. Wien (AT)
How to Approach Proposal Writing for Postdoc Funding Applications (e.g. Marie Skłodowska-Curie Fellowships) | Info: <https://forschung.univie.ac.at/services/veranstaltungen-trainings/doktorandinnen/>

16.5. Berlin
DHV-Seminar: Bewerbung auf eine Professur an Medizinischen Fakultäten | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

17.5. Berlin
DHV-Seminar: Wissenschaftliches Fehlverhalten | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

23.5. Bonn
DHV-Seminar: Drittmittelbewerbung und -verwaltung | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

23.5. Hannover
Akademie Gläsernes Labor: Labor 4.0 für Technische Angestellte in den Life Sciences (Labvolution) | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de

23.5. Hannover
Akademie Gläsernes Labor: Young Life Scientists – Business Orientation (Labvolution-Workshop) | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de

23.5. Mannheim
DHV-Seminar: Wissenschaftszeitvertragsgesetz und TV-L | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

28.5. Mannheim
DHV-Seminar: Berufungsverhandlungen effektiv führen | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

KARRIERE

5.6. Berlin
Transferable Skills Course: Career Planning for Scientists (Max Planck Institute for Molecular Genetics) | Info: www.molgen.mpg.de/events/15530/3811159

27.6. Berlin
DHV-Seminar: Bewerbung auf eine Professur | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

2.7. Berlin
DHV-Seminar: Erfolgreiche Besoldungsverhandlungen und Besoldungsoptimierungen in „W“ | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

8.7. Bonn
DHV-Seminar: Die Professur – Rechte und Pflichten | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

11.7. Bonn
DHV-Seminar: Berufungsverhandlungen an Medizinischen Fakultäten | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

20.8. Mannheim
DHV-Seminar: Verhandlungen bei Erstberufung | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

NEUROBIOLOGIE

29.4.–30.4. Berlin
NWG Neurobiological Practical Course: Cerebral Ischemia – in vivo and in vitro models | Info: https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2019

15.5. Köln
Therapeutische Apherese in der Neurologie | Info: www.dhzcologne.de

27.6.–29.6. Köln
NWG-Methodenkurs: Functional Anatomy of the Mouse III: Amygdala, Olfactory System and Caudate Putamen | Info: https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2019

8.9.–13.9. Freiburg
NWG-Methodenkurs: Analysis and Models in Neurophysiology | Info: https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2019

BIOCHEMIE

29.4.–30.4. München
Lab-Academy-Grundkurs: Western Blot | Info: www.lab-academy.de

5.5.–10.5. Heidelberg
EMBO Practical Course: Quantitative Proteomics – Strategies and Tools to Probe Biology | Info: www.embl.de/training/events/2019/QPR19-01/

20.5.–21.5. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Western Blot | Info: www.lab-academy.de

29.5. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Antikörper | Info: www.lab-academy.de

24.6.–25.6. Heidelberg
Promocell Academy: Proteinreinigungs- und Analysemethoden | Info: www.promocell-academy.com

01.7.–4.7. München
Lab-Academy-Kompaktfortbildung Proteine | Info: www.lab-academy.de

IMMUNOLOGIE

29.4.–30.4. Heidelberg
Promocell Academy: ELISA Basiskurs | Info: www.promocell-academy.com

6.5.–8.5. Heidelberg
Promocell Acad.: ELISA Aufbaukurs | Info: www.promocell-academy.com

13.5.–14.5. Heidelberg
Promocell Academy: Basic Course ELISA | Info: www.promocell-academy.com

13.5.–14.5. München
Lab-Academy-Grundkurs: Allgemeine Immunologie | Info: www.lab-academy.de

15.5.–17.5. Heidelberg
Promocell Academy: Advanced Course ELISA | Info: www.promocell-academy.com

16.5.–17.5. Heidelberg
Promocell Academy: ELISA Troubleshooting | Info: www.promocell-academy.com

18.5. Lübeck
DVTA-Seminar: Moderner Einsatz der Immunhistochemie (Grundkurs) | Info: <https://dvta.de/fortbildungen>

IMMUNOLOGIE

27.5.–28.5. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Immunpräzipitation | Info: www.lab-academy.de

1.7.–2.7. Heidelberg
Promocell Academy: ELISA Basiskurs | Info: www.promocell-academy.com

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

20.5. Heidelberg
Promocell Academy: Protein- und Peptidanalytik mit MALDI-TOF MS und ESI-Quadrupol MS | Info: www.promocell-academy.com

21.5. Heidelberg
Promocell Academy: Quantitative Massenspektrometrie in der Proteomanalytik | Info: www.promocell-academy.com

27.5. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: HPLC – Troubleshooting und Methodenentwicklung | Info: www.dr-bichlmeier.de/hplc-troubleshooting/

28.5. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: LC-MS-Kopplungstechniken | Info: www.dr-bichlmeier.de/lc-ms-kopplungstechniken/

29.5. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: Interpretation von Massenspektren | Info: www.dr-bichlmeier.de/ms-spektreninterpretation/

3.6. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: Datenintegrität im HPLC-Labor | Info: www.dr-bichlmeier.de/di-hplc-labor/

24.6.–27.6. Nürnberg
GDCh-Kurs: Einführung in die HPLC | Info: www.gdch.de/veranstaltungen/fortbildung

26.7.–2.8. Garching
EMBO Practical Course: Structure, Dynamics and Function of Biological Macromolecules by NMR | Info: <http://events.embo.org/coming-soon/index.php?EventID=pc19-29>

BIOTECHNOLOGIE

15.8.–23.8. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: Basic Course Biotechnology (Good Manufacturing Practice) | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/gmp_english

LABOR-MANAGEMENT

15.4.–17.4. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <http://lab-management.embo.org/dates#postdocs>

7.5.–9.5. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <http://lab-management.embo.org/dates#postdocs>

13.5.–15.5. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Project Management for Scientists | Info: <http://lab-management.embo.org/dates/TR-PM-2019>

20.5.–21.5. Berlin
Klinkner-Seminar: Projektmanagement in Labor, Wissenschaft und Technik | Info: www.klinkner.de

20.5.–23.5. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <http://lab-management.embo.org/dates#group-leaders>

29.5.–31.5. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Negotiation for Scientists | Info: <http://lab-management.embo.org/dates/TR-NEG-2019>

4.6.–5.6. Berlin
Klinkner-Seminar: Kommunikationstraining für Labor- und Qualitätsmanager/innen | Info: www.klinkner.de

24.6.–27.6. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <http://lab-management.embo.org/dates#group-leaders>

LABOR-MANAGEMENT

2.7.–4.7. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <http://lab-management.embo.org/dates#postdocs>

8.7.–10.7. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Project Management for Scientists | Info: <http://lab-management.embo.org/dates/TR-PM-2019>

9.9.–11.9. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Creative Problem Solving for Scientists | Info: <http://lab-management.embo.org/dates/tr-create-2019>

MOLEKULARBIOLOGIE

2.5.–5.5. Heidelberg
EMBL Course: Techniques for Studying Iron in Health and Disease | Info: www.embl.de/training/events/2019/BIR19-02

1.7.–4.7. Heidelberg
EMBL Course: Shift your DNA and RNA Sequencing Library Preparation into Hyper-Drive | Info: www.embl.de/training/events/2019/ROC19-01

9.7.–10.7. Heidelberg
Promocell Academy: Molekularbiologie – Troubleshooting | Info: www.promocell-academy.com

15.7.–27.7. München
Lab-Academy-Fortbildung: Fachkraft Molekularbiologie | Info: www.lab-academy.de

29.7.–2.8. Heidelberg
EMBL Course: Hands-on Flow Cytometry – Learning by Doing! | Info: www.embl.de/training/events/2019/CYT19-01

25.8.–6.9. Dresden
EMBO Practical Course: Mouse Genome Engineering | Info: <http://events.embo.org/coming-soon/index.php?EventID=pc19-33>

3.9.–6.9. Heidelberg
Promocell Academy: Basiskurs Molekularbiologie | Info: www.promocell-academy.com

PCR

9.5.–10.5. Heidelberg
Promocell Academy: Basiskurs PCR | Info: www.promocell-academy.com

11.5.–12.5. Bielefeld
DVTA-Seminar: Die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) in der medizinischen Diagnostik | Info: <https://dvta.de/fortbildungen>

22.5.–24.5. Heidelberg
Promocell Academy: Basiskurs Real Time PCR | Info: www.promocell-academy.com

4.6.–5.6. Heidelberg
Promocell Academy: PCR in der Gendiagnostik | Info: www.promocell-academy.com

18.6.–19.6. Heidelberg
Promocell Academy: PCR und qPCR in der Lebensmittelanalytik | Info: www.promocell-academy.com

27.6.–28.6. Heidelberg
Promocell Academy: PCR-Optimierung | Info: www.promocell-academy.com

MIKROSKOPIE

13.5.–17.5. Heidelberg
EMBL Course: Fundamentals of Widefield and Confocal Microscopy and Imaging | Info: www.embl.de/training/events/2019/MIC19-01

15.5.–16.5. München
Lab-Academy-Grundkurs: Mikroskopieren mit Licht- und Fluoreszenzmikroskopie | Info: www.lab-academy.de

19.5.–24.5. Heidelberg
EMBL Course: Advanced Fluorescence Imaging Techniques | Info: www.embl.de/training/events/2019

25.5.–26.5. Münster
Mikroskopierkurs: Entzündliche Dermatosen, Kutane Neoplasien und mehr | Info: www.derma.de/de/kalender/uebersicht/detail/browse/6/article/5129/1044/

8.7.–13.7. Heidelberg
EMBL Course: Super-Resolution Microscopy | Info: www.embl.de/training/events/2019/MIC19-03

RANDGEBIETE

9.5. Basel
Schweizerisches Tropen- und Public Health-Institut: Diagnostikkurse in Medizinischer Parasitologie – Malaria | Info: www.swisstph.ch/de/courses/diagnostikkurse-in-medicinischer-parasitologie/

16.5. Basel
Schweizerisches Tropen- und Public Health-Institut: Diagnostikkurse in Medizinischer Parasitologie – Blutparasiten | Info: www.swisstph.ch/de/courses/diagnostikkurse-in-medicinischer-parasitologie/

17.5. Fulda
DVTA-Seminar: Parasiten im Stuhl | Info: <https://dvta.de/fortbildungen>

18.5. Fulda
DVTA-Seminar: Parasiten im Stuhl | Info: <https://dvta.de/fortbildungen>

9.9.–13.9. Düsseldorf
GDCh-Kurs: Einführung in die Medizinische Chemie | Info: www.gdch.de/veranstaltungen/fortbildung

SONSTIGE VERANSTALTUNGEN

13.5.–17.5. Göttingen
Primtrain Course on Laboratory Animal Science Course on Primates | Info: www.primtrain.eu/en/homepage/events

15.5. Frankfurt/M.
VDE-Fortbildung: Medical Software | Info: <https://meso.vde.com/event-2019/>

22.5.–24.5. Berlin
Klinkner-Seminar: Messunsicherheit und Validierung | Info: www.klinkner.de

24.6.–25.6. Saarbrücken
Klinkner-Seminar: Mess- und Prüfmittelüberwachung | Info: www.klinkner.de

4.7. Hannover
Forschungs- und Laborprozesse nachhaltig ausrichten – Ihr Weg zum Green Lab | Info: <https://tinyurl.com/y8gnr5r>

Vorträge, Seminare, Kolloquien

BASEL

Mittwoch, 24. April

17:00 Uhr | Seminar | Pharmazentrum, Klingelbergstr. 50, HS 1 | **H.-U. Simon, Bern** | **Molecular mechanisms of neutrophil extracellular trap formation**

Freitag, 26. April

12:15 Uhr | Seminar | Biozentrum, Klingelbergstr. 70, Raum 103 | **M. Britschgi, Basel** | **Linking colitis with Parkinson's disease in a translational mouse model**

Dienstag, 30. April

12:15 Uhr | Seminar | Biozentrum, Klingelbergstr. 70, Raum 411 | **A. Roux, Genf** | **Buckling of epithelium growing under spherical confinement**

Freitag, 3. Mai

12:15 Uhr | Seminar | Biozentrum, Klingelbergstr. 70, Raum 103 | **R. Dhandapani, Basel** | **Dissection of pain circuits through genetics and beyond**

Mittwoch, 8. Mai

11:30 Uhr | Seminar | DBM, ZLF, Hebelstr. 20, 2. OG, SR | **W. van Schaik, Birmingham** | **(Meta)genomic perspective on antimicrobial resistance**

Mittwoch, 8. Mai

17:00 Uhr | Seminar | Pharmazentrum, Klingelbergstr. 50, HS 1 | **P. Caduff-Janosa, Uppsala** | **Global pharmacovigilance and the power of narratives in the era of Big Data**

Weitere Vorträge finden Sie auf unserer Homepage unter dem Stichwort „Veranstaltungen“. Gerne können Sie Ihre Veranstaltungshinweise an die Mailadresse „kalender@laborjournal-online.de“ schicken. Oder Sie tragen die Vorträge, Seminare etc. selbst auf unserer Website ein. Die Veröffentlichung ist kostenlos. Aus Platzgründen können wir allerdings nur Veranstaltungen berücksichtigen, die für einen Großteil unserer Leser von Interesse sind.

» www.laborjournal.de

Freitag, 10. Mai

12:15 Uhr | Seminar | Biozentrum, Klingelbergstr. 70, Raum 103 | **K. Sprouffske, Basel** | **Genetic heterogeneity in cancer PTX models**

Freitag, 10. Mai

18:15 Uhr | Vortrag | Alte Universität, Rheinsprung 9, HS 101 | **M. Vogel, Basel** | **There and back again – Opiate zwischen Medikament und Droge**

Mittwoch, 15. Mai

17:00 Uhr | Seminar | Pharmazentrum, Klingelbergstr. 50, HS 1 | **R. Süss, Freiburg** | **Do we really need nanoparticulate drug carrier systems?**

Freitag, 17. Mai

12:15 Uhr | Seminar | Biozentrum, Klingelbergstr. 70, Raum 103 | **B. Schwendele, Basel** | **Impact of neural stem cells on oligodendrogenesis**

BERLIN

Dienstag, 16. April

9:15 Uhr | Seminar | DRFZ, Charité Campus Mitte, Virchowweg 12, EG, SR 1+2 | **R. Lindquist, Berlin** | **Intravital single-cell metabolic imaging of germinal centers**

Donnerstag, 18. April

16:00 Uhr | Kolloquium | MPI-IB, Charité-Platz 1, SR 1+2 | **A. Triantafyllopoulou, Berlin** | **Macrophage programming in chronic inflammatory diseases**

Montag, 29. April

09:15 Uhr | Seminar | Robert Koch-Inst., Seestr. 10, HS | **G. Grassi, Triest** | **Use of LF-NMR to study lung function/inflammation in cystic fibrosis patients and possibly to detect the infecting bacterial strain(s)**

Dienstag, 30. April

9:15 Uhr | Seminar | DRFZ, Charité Campus Mitte, Virchowweg 12, EG, SR 1+2 | **A. Rakhymzhan, Berlin** | **Three-photon imaging of various mouse organ structures**

Montag, 6. Mai

11:45 Uhr | Seminar | Robert Koch-Inst., Seestr. 10, HS | **S. Förster, Berlin** | **Investigation of Dengue virus samples from outbreaks in Sudan**



Nanopartikel, die zum Beispiel von Liposomen, Lipoplexen oder Polymer-Aggregaten gebildet werden, sind perfekte Transportsysteme für Wirkstoffe, die schlecht löslich oder instabil sind und schwere Nebenwirkungen hervorrufen, etwa Zytostatika, Proteine oder Nukleinsäuren. Die Nanopartikel umschließen die Medikamente oder werden mit ihnen verknüpft und können zusätzlich mit spezifischen Liganden versehen werden, die sie zu den gewünschten Zielzellen führen. Mehr zu den winzigen Wirkstoff-Transportern erklärt Regine Süß am 15. Mai in Basel.

Dienstag, 7. Mai

9:15 Uhr | Seminar | DRFZ, Charité Campus Mitte, Virchowweg 12, EG, SR 1+2 | **A. Madrigal-Avilés, Berlin** | **Different regulation in glucose metabolism between Th1 and Th2 cells**

Dienstag, 14. Mai

9:15 Uhr | Seminar | DRFZ, Charité Campus Mitte, Virchowweg 12, EG, SR 1+2 | **W. Du, Berlin** | **The epigenetic imprinting of human memory lymphocytes**

Donnerstag, 16. Mai

15:00 Uhr | Kolloquium | MPI f. molekulare Genetik, Ihnestr. 63-73, Tower 3, SR SI | **M. Elsner, Heidelberg** | **How to get published – Perspectives from a Nature Biotechnology editor**

BERN

Mittwoch, 24. April

12:15 Uhr | Seminar | Inst. f. Pharmakologie, Inselspital, SR INO-F 703 | **M. Schenk, Bern** | **IL32: a treatment to convert tumors from "cold" to "hot"**

Mittwoch, 24. April

17:00 Uhr | Vortrag | Inst. f. Pathologie, Murtenstr. 31, Eingang 43A, Mikroskopie-HS | **B. Imhof, Genf** | **Novel mechanisms in leukocyte migration during chronic inflammation**

Mittwoch, 15. Mai

16:30 Uhr | Seminar | Chemie & Biochemie, BCG, Freistr. 3, EG, R16 | **T. Ternes, Koblenz** | **Analytical method for emerging contaminants: Advanced tools to understand environmental and technical processes**

BONN

Montag, 29. April

17:15 Uhr | Kolloquium | Pharmazeutisches Institut, Gerhard-Domagk-Str. 3, Hörsaal 2 | **C. Kayser, Bonn** | **Arzneimitteltherapiesicherheit aus regulatorischer Sicht**

Montag, 6. Mai

17:15 Uhr | Kolloquium | Pharmazeutisches Institut, Gerhard-Domagk-Str. 3, Hörsaal 2 | **G. Weindl, Bonn** | **Tales of flies and fungi – Pharmacological modulation of innate immune receptors and signaling**

Montag, 13. Mai

17:15 Uhr | Kolloquium | Pharmazeutisches Institut, Gerhard-Domagk-Str. 3, Hörsaal 2 | **M. Jung, Freiburg** | **Chemische Epigenetik – Inhibitoren reversibler Histon-Acetylierung und -Methylierung**

Mittwoch, 15. Mai

20:15 Uhr | Vortrag | Pharmazeutisches Inst., Gerhard-Domagk-Str. 3, HS 1 | **G. Bendas, Bonn** | **Rekombinante Antikörper in der Arzneimitteltherapie**

FRANKFURT

Dienstag, 7. Mai

12:30 Uhr | Vortrag | Inst. f. Tumorbologie & experimentelle Therapie, Georg-Speyer-Haus, Paul-Ehrlich-Str. 42-44, HS | **T. Fenton, Kent** | **Using DNA methylation data to study the tumour microenvironment**

FREIBURG

Donnerstag, 25. April

16:15 Uhr | Vortrag | FRIAS, Albertstr. 17, HS Anatomie | **B. Feringa**, Groningen | **27. Hermann Staudinger Lecture mit Nobelpreisträger Ben Feringa**

Donnerstag, 9. Mai

13:00 Uhr | Vortrag | MPI-IE, Stübeweg 51, Bauteil VII, EG, HS | **Ch. Wu**, Boston | **When chromosomes come in pairs...**

GÖTTINGEN

Donnerstag, 25. April

14:15 Uhr | Kolloquium | GZMB, Ernst-Caspari-Haus, Justus-von-Liebig-Weg 11, GSR | **M. Jeske**, Heidelberg | **Structural biology of germline-specific processes in *Drosophila***

Donnerstag, 16. Mai

13:00 Uhr | Seminar | MPIBPC, Am Faßberg 11, Tower IV, 2. OG, SR | **A. Pombo**, Berlin | **Mechanisms of RNA polymerase II transcription at Polycomb-repressed genes**

HAMBURG

Montag, 15. April

17:30 Uhr | Seminar | UKE Eppendorf, Erika-Haus, Martinstr. 52, Geb. W29 | **A. Aguzzi**, Zürich | **Biology of mammalian prions**

Mittwoch, 17. April

15:45 Uhr | Vortrag | Campus Forschung N27, EG, Raum 14 | **G. Favre**, Toulouse | **Understanding resistance to targeted therapy in non-small cell lung cancers**

Donnerstag, 18. April

13:00 Uhr | Seminar | EMBL, Notkestr. 85, Geb. 25A, SR 48e | **J. Lipfert**, München | **Unraveling mechano-activation of Von Willebrand factor by magnetic tweezers force spectroscopy**

Mittwoch, 8. Mai

14:00 Uhr | Seminar | ZMNH, Falkenried 94, SR E.82 | **J. Kohl**, London | **Investigating the neural circuits underlying instinctive behavior**

HANNOVER

Dienstag, 16. April

17:00 Uhr | Seminar | TwinCore-Inst., Feodor-Lynen-Str. 7, SR | **S. Stertz**, Zürich | **MHC class II proteins mediate cross-species entry of bat influenza viruses**

Dienstag, 7. Mai

16:15 Uhr | Kolloquium | MHH, Inst. f. Versuchstierkunde, Carl-Neuberg-Str. 1, HS Q (J6) | **M. Ott**, Hannover | **Humanisierte Mausmodelle und ihre Anwendung in der Forschung**

Mittwoch, 8. Mai

16:15 Uhr | Seminar | TiHo, Inst. f. Pharmakologie, Toxikologie & Pharmazie, Bünteweg 17, EG, SR | **A. Flügel**, Göttingen | **T-Zell vermittelte Neurodegeneration in Echtzeit**

Mittwoch, 8. Mai

17:00 Uhr | Vortrag | TiHo, RIZ, Bünteweg 17, 2. OG, SR | **H. Haagsmann**, Utrecht | **Immunomodulatory antimicrobial peptides: Biology and applications**

Dienstag, 14. Mai

16:15 Uhr | Kolloquium | MHH, Inst. f. Versuchstierkunde, Carl-Neuberg-Str. 1, HS Q (J6) | **C. Touma**, Osnabrück | **Mice selected for extremes in stress reactivity: Modelling clinically relevant endophenotypes of major depression**

HEIDELBERG

Mittwoch, 24. April

13:00 Uhr | Vortrag | Interdisciplinary Center for Neurosciences (IZN), Im Neuenheimer Feld 306, HS 2 | **H. Ahlenius**, Lund | **Transcription factor programming and gene editing to model neurological disease**

16:30 Uhr | Kolloquium | Institut für Humangenetik, Im Neuenheimer Feld 366, 4. OG, Konferenzraum Raum 413 | **P. Krawitz**, Bonn | **Artificial intelligence for the interpretation of medical imaging data**

Donnerstag, 25. April

16:00 Uhr | Kolloquium | SFB 1036 | ZMBH/DKFZ Alliance, Im Neuenheimer Feld 282, EG, SR 001 | **J. Q. Svejstrup** | London | **Transcription and the DNA damage response**

Donnerstag, 2. Mai

16:00 Uhr | Kolloquium | SFB 1036 | ZMBH/DKFZ Alliance, Im Neuenheimer Feld 282, EG, SR 001 | **J. M. Herrmann** | Kaiserslautern | **Mitochondrial biogenesis: A huge challenge for eukaryotic cells**

Dienstag, 7. Mai

16:00 Uhr | Vortrag | DKFZ, Im Neuenheimer Feld 280, Kommunikationszentrum | **H. Sültmann**, Heidelberg | **64th Heidelberg Grand Rounds: Prostate cancer**



Bio-Nanotechnologen lassen sich von der Natur inspirieren und versuchen zum Beispiel, Protein-basierte molekulare Motoren mit organischen Molekülen nachzubauen oder synthetische molekulare Schalter in biologische Systeme zu integrieren. Inzwischen haben sie es geschafft, molekulare Maschinen zu konstruieren, die von Licht angetrieben rotieren oder sich in der Ebene fortbewegen. Wie man diese von der Natur abgeschauten Nano-Maschinen und Schalter mit organischen Molekülen konstruiert und synthetisiert, erklärt der Nobelpreisträger Ben Feringa am 25. April in Freiburg.

INNSBRUCK

Donnerstag, 2. Mai

18:30 Uhr | Seminar | MZA, Anichstr. 35, EG, HS 1-G0-144 | **G. Dechant**, Innsbruck | **Genom oder Umwelt: Was bestimmt unsere Intelligenz**

Mittwoch, 8. Mai

17:00 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Botanik, Sternwartestr. 15, HS A | **B. Fernández-Marin**, Lejona | **Black and green in the white continent: photosynthesis at high latitudes**

Mittwoch, 8. Mai

16:15 Uhr | Vortrag | NCT, Im Neuenheimer Feld 460, 2. OG, Konferenzraum 2/3 | **K. Steindorf & M. Schmidt**, Heidelberg | **Krebsassoziierte Fatigue – neue Ansatzpunkte für ein verbessertes Management**

Mittwoch, 15. Mai

16:15 Uhr | Vortrag | Innere Med. V, Im Neuenheimer Feld 410, HS | **R. Schlenk**, Heidelberg | **Patientensteuerung in klinischen Studien mit dem Studiencockpit**

16:30 Uhr | Kolloquium | Institut für Humangenetik, Im Neuenheimer Feld 366, 4. OG, Konferenzraum Raum 413 | **C. Cremer**, Mainz | **Imaging of nuclear genome nanostructure at single molecule resolution**

Freitag, 17. Mai

17:00 Uhr | Vortrag | ATV, Im Neuenheimer Feld 242, EG, SR A0.106 | **E. Winkler**, Heidelberg | **Was ich (nicht) weiß, macht mich nicht heiß – ethische Aspekte des Umgangs mit genetischem Wissen**

Donnerstag, 9. Mai

18:30 Uhr | Seminar | MZA, Anichstr. 35, EG, HS 1-G0-144 | **A. Tschoner**, Innsbruck | **Das metabolische Syndrom**

Freitag, 10. Mai

16:00 Uhr | Seminar | CCB, Innrain 80-82, HS M.01.490 | **A. Krogsdam**, Innsbruck | **Highly specialized RNA-seq: Why and how**

Montag, 13. Mai

17:00 Uhr | Seminar | CCB, Innrain 80-82, HS M.01.470 | **V. Malhotra**, Barcelona | **Mechanism of collagen secretion and addressing collagenopathies**

Donnerstag, 16. Mai

16:00 Uhr | Kolloquium | SFB 1036 | ZMBH/DKFZ Alliance, Im Neuenheimer Feld 282, EG, SR 001 | **J. Lukas** | Kopenhagen | **Safeguarding genome integrity by 3D nuclear architecture**

18:30 Uhr | Seminar | MZA, Anichstr. 35, EG, HS 1-G0-144 | **G. Weiss**, Innsbruck | **Geschlechtsspezifische Unterschiede bei Infektionen und Autoimmunerkrankungen**

INNSBRUCK (Fortsetzung)

Freitag, 17. Mai

16:00 Uhr | Seminar | CCB, Innrain 80-82, HS M.01.490 | S. Hoser, Innsbruck | **Mitochondrial-derived tRNAs: A novel mechanism of gene expression regulation?**

JÜLICH

Donnerstag, 16. Mai

11:00 Uhr | Seminar | Forschungszentrum, Geb. 4.16, Raum 2001 | M. Meissner, München | **The functions of Apicomplexan F-actin during host cell invasion, motility and parasite development**

KAISERSLAUTERN

Montag, 15. April

17:15 Uhr | Kolloquium | TU, Biologie, Geb.42, HS 110 | T. Alexandrov, Heidelberg | **Spatial metabolomics in tissues and single cells**

Montag, 6. Mai

17:15 Uhr | Kolloquium | TU, Biologie, Geb.42, HS 110 | A. Jungblut, London | **From Captain Scott's Antarctic cyanobacteria to genomics: Evaluation of cyanobacteria and freshwater microbiology in the Polar Regions**

Montag, 13. Mai

17:15 Uhr | Kolloquium | TU, Biologie, Geb.42, HS 110 | H.-W. Helb, Kaiserslautern | **Vögel und ihre Stimmen in pfälzischen Landschaften**

KIEL

Mittwoch, 8. Mai

16:30 Uhr | Seminar | Inst. f. Toxikologie und Pharmakologie, Campus Kiel, Brunswiker Str. 10, Hörsaal Rechtsmedizin | H.-J. Martin, Kiel | **Pestizide: Geprüft, zugelassen – und damit sicher?**

Mittwoch, 15. Mai

16:30 Uhr | Seminar | Inst. f. Toxikologie und Pharmakologie, Campus Kiel, Brunswiker Str. 10, Hörsaal Rechtsmedizin | H. Krause, Hamburg | **Schadstoffe in importierten Bedarfsgegenständen**

KÖLN

Mittwoch, 8. Mai

11:30 Uhr | Seminar | MPIPZ, Carl-von-Linné-Weg 10, HS | M. Gehring, Cambridge | **Control of epigenetic dynamics in plants**

Mittwoch, 8. Mai

15:00 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Biochemie, Zülpicher Str. 47, Raum 170 | M. Cortese-Krot, Düsseldorf | **Regulation of NO/sulfide metabolism and vascular tone**

Dienstag, 14. Mai

14:00 Uhr | Seminar | CMMC, Robert-Koch-Str. 21, SR | F. Schweda, Regensburg | **The intrarenal Renin-Angiotensin-System: From physiology to the pathophysiology of kidney disease**

MAGDEBURG

Donnerstag, 16. Mai

17:00 Uhr | Seminar | SFB 854, Campus Med. Fakultät, Haus 10, Kinderklinik, HS | S. Spuler, Berlin | **Human muscle stem cells: Molecular properties and therapeutic potential**

MAINZ

Mittwoch, 8. Mai

16:30 Uhr | Seminar | Transfusionszentrale, Geb. 905, 2. OG, SR 211 | T. Schmitt, Mainz | **CAR-T-Zellen**

MÜNCHEN

Donnerstag, 25. April

17:15 Uhr | Seminar | SFB 924, TU, WZW, Freising, Emil-Ramann-Str. 2, HS 12 | J. Ton, Sheffield | **Primed plants do not forget – A study into the epigenetic basis of plant immunity**

Freitag, 3. Mai

12:00 Uhr | Seminar | Biozentrum, Großhaderner Str. 2, Raum B00.019 | D. Kern, Waltham | **Evolution of catalysis and regulation over 3.5 billion years – Exploitation for novel cancer drugs**

Montag, 6. Mai

18:00 Uhr | Seminar | Biozentrum, Großhaderner Str. 2, Raum B00.019 | S.-J. Blakemore, London | **The social brain in adolescence**

Dienstag, 7. Mai

19:00 Uhr | Vortrag | MPI f. Biochemie, Martinsried, Am Klopferstspitz 18, T-Geb., GHS | J. Wolf, München | **Wie entsteht eigentlich Biodiversität?**

Donnerstag, 9. Mai

11:00 Uhr | Seminar | MPI f. Neurobiologie, Planegg, Am Klopferstspitz 18, Raum NQ 105 | L. Giocomo, Stanford | **Identifying the algorithms for calculating maps of space**

Montag, 13. Mai

14:00 Uhr | Seminar | MPI f. Biochemie, Martinsried, Am Klopferstspitz 18, T-Geb., GHS | H. Dietz, München | **Designing biomolecular devices and machines**

Donnerstag, 16. Mai

11:00 Uhr | Seminar | BMC, Großhaderner Str. 9, Raum N02.017 | F. van Leeuwen, Amsterdam | **Decoding local chromatin proteomes by DNA barcode sequencing**

Donnerstag, 16. Mai

17:15 Uhr | Seminar | SFB 924, TU, WZW, Freising, Emil-Ramann-Str. 2, HS 12 | E. Neuhaus, Kaiserslautern | **Impact of sugar homeostasis on plant development and stress tolerance**

MÜNSTER

Montag, 15. April

17:00 Uhr | Vortrag | Med. Fakultät, Waldeyerstr. 15, HS | H. Weavers, Bristol | **Priming the wound inflammatory response: Insights from *Drosophila* genetics, live imaging and computational modeling**

Dienstag, 16. April

11:15 Uhr | Vortrag | JKI, Toppheideweg 88, Bibliothek | N. Nava, Münster | **Biotechnological approaches of chitoooligosaccharides as treatment to control *Meloidogyne incognita* on tomato**



Nothilfe Zyklon Idai Jetzt spenden!

Wirbelsturm Idai hat im südlichen Afrika eine Spur der Verwüstung hinterlassen. Hunderttausende Menschen haben alles verloren. Aktion Deutschland Hilft leistet Nothilfe. **Helfen Sie den Menschen jetzt – mit Ihrer Spende!**



Spendenkonto: DE62 3702 0500 0000 1020 30
Stichwort: Zyklon Idai
Online unter: www.Aktion-Deutschland-Hilft.de



**Aktion
Deutschland Hilft**
Bündnis deutscher Hilfsorganisationen



Wie viel genetische Information ist nötig, um die Nervenzellen im Gehirn zu vernetzen und zu verschalten, und woher kommt diese Information? Mit der nicht-invasiven Multi-Photonen-Mikroskopie lässt sich die Verdrahtung von Nervenzellen im visuellen System des Fliegenhirns beobachten. Neurowissenschaftler identifizierten mit dieser *Imaging*-Technik algorithmische Regeln, die den Aufbau komplizierter Nervenschaltkreise bestimmen. Wie der Zusammenbau und die Vernetzung der Nervenzellen im Fliegenhirn genau abläuft, erklärt Peter Robin Hiesinger am 2. Mai in Münster.

Donnerstag, 18. April

17:15 Uhr | Seminar | SFB 1348, MPI f. molekulare Biomedizin, Röntgenstr. 20, HS I | E. Lammert, Düsseldorf | **Angiocrine signals in liver growth**

Donnerstag, 25. April

17:15 Uhr | Seminar | SFB 1348, MPI f. molekulare Biomedizin, Röntgenstr. 20, HS I | S. Noselli, Nizza | **The conserved Myosin1D controls multiscale chirality in *Drosophila***

Montag, 29. April

14:00 Uhr | Vortrag | Uniklinik, Ebene 05 Ost, Konferenzraum 403 | A. Trumpp, Heidelberg | **Stem cell functions in normal and cancerous cells**

Montag, 29. April

18:30 Uhr | Vortrag | Inst. f. Ethik, Geschichte & Theorie der Medizin, Von-Esmarch-Str. 62, HS EGTM | F. Krämer, Potsdam | **Ethik der Embryonenspende**

Donnerstag, 2. Mai

17:15 Uhr | Seminar | SFB 1348, MPI f. molekulare Biomedizin, Röntgenstr. 20, HS I | R. Hiesinger, Berlin | **The dynamics of brain wiring on the fly**

Donnerstag, 9. Mai

12:00 Uhr | Vortrag | Uniklinik, Ebene 05 Ost, Konferenzraum 403 | T. Zobel, Heidelberg | **Münster imaging network: A central node for microscopy**

Donnerstag, 16. Mai

12:00 Uhr | Vortrag | Uniklinik, Ebene 05 Ost, Konferenzraum 403 | C. Camelo, Heidelberg | **Membrane dynamics and cell mechanics during epithelial tube fusion**

POTSDAM

Mittwoch, 8. Mai

13:00 Uhr | Kolloquium | Dife, Rehbrücke, Arthur-Scheunert-Allee 114-116, Konferenzraum | T. Bärnighausen, Heidelberg | **Population-based health research – Applications and novel methods**

Mittwoch, 15. Mai

13:00 Uhr | Kolloquium | Dife, Rehbrücke, Arthur-Scheunert-Allee 114-116, Konferenzraum | M. Klingenspor, München | **The role of brown fat in energy balance: More than a mere heater organ**

QUEDLINBURG

Donnerstag, 25. April

14:00 Uhr | Vortrag | JKI, Erwin-Baur-Straße 27, Geb. A, EG, Raum 1/2 | C. Dawid, München | **Warum schmecken Karotten oder Karottensäfte manchmal bitter?**

REGENSBURG

Donnerstag, 9. Mai

14:00 Uhr | Seminar | SFB 960, Biologie, H 53 | D. Alabadi, Valencia | **Prefoldins regulate mRNA metabolism through Sm-like proteins in *Arabidopsis***

Donnerstag, 16. Mai

14:00 Uhr | Seminar | SFB 960, Biologie, H 53 | S. Kramer, Würzburg | **Ancient mRNA metabolism in an ancient parasite: Co-transcriptional nuclear export and non-nudix mRNA decapping in trypanosomes**

SAARBRÜCKEN

Donnerstag, 25. April

18:00 Uhr | Vortrag | DPhG, Campus der Universität des Saarlandes, HIPS, E 8.1, Raum 0.27 | C. Meier, Hamburg | **Trojaner gibt es nicht nur bei Computern, sondern sie können gezielt in der Therapie bei Infektionen z.B. gegen HIV eingesetzt werden**

Donnerstag, 9. Mai

18:00 Uhr | Vortrag | DPhG, Campus der Universität des Saarlandes, HIPS, E 8.1, Raum 0.27 | M. Aebi, Zürich | **The making of N-glycoproteins: The evolution of a prokaryotic posttranslational modification into a complex eukaryotic pathway**

SIEBELDINGEN

Dienstag, 16. April

16:30 Uhr | Vortrag | JKI, Inst. f. Rebenzüchtung Geilweilerhof, Vortragsgeb. | K. Pillen, Halle-Wittenberg | **Methoden und Potenziale der Genomanalyse in der Gersten- und Weizenzüchtung**



Automatisierte Hochdurchsatz-Mikroskopieverfahren sind für Wirkstoffforschung und groß-angelegte genetische Screens unerlässlich. Möglich wurden diese *High-Content-Imaging*-Techniken durch verbesserte Auflösungsverfahren, schnellere Mikroskope und sensitivere Detektionstechniken. Kombiniert man die enorme Auflösung von *High-Content*-Mikroskopen mit der rasenden Analysegeschwindigkeit von Durchflusssystemen, kann man untersuchen, wie die Replikations-Maschinerie der Zelle auf genotoxischen Stress und DNA-Schäden reagiert. Wie dies im Detail funktioniert, erläutert Matthias Altmeyer am 29. April in Tübingen.

TÜBINGEN

Montag, 15. April

17:00 Uhr | Kolloquium | IFIB, Hoppe-Seyler-Str. 4, KHS | M. Bohnsack, Göttingen | **CRACKing the biogenesis, dynamics and functions of RNA-protein complexes in gene expression**

Montag, 29. April

17:00 Uhr | Kolloquium | IFIB, Hoppe-Seyler-Str. 4, KHS | M. Altmeyer, Zürich | **Repurposing high-content microscopy to explore cellular responses to genotoxic stress**

Montag, 6. Mai

17:00 Uhr | Kolloquium | IFIB, Hoppe-Seyler-Str. 4, KHS | M. Kopf, Zürich | **Lipid oxidation and inflammatory responses**

Montag, 13. Mai

17:00 Uhr | Kolloquium | IFIB, Hoppe-Seyler-Str. 4, KHS | M. Bühler, Basel | **RNA-directed epigenetic gene regulation**

WIEN

Dienstag, 16. April

11:00 Uhr | Seminar | IMP, Campus Biocenter 1, Hörsaal | E. Pacary, Bordeaux | **Rnd2: A new player in the regulation of adult hippocampal neurogenesis**

Dienstag, 16. April

17:00 Uhr | Seminar | IMBA/GMI, Bohrgasse 3, HS | A. Ballabio, Neapel | **The lysosome: from trash can to control center of cell metabolism**

Donnerstag, 18. April

11:00 Uhr | Seminar | IMBA/GMI, Bohrgasse 3, HS | K. Adelman, Harvard | **Controlling transcription at gene promoters and enhancers**

Dienstag, 23. April

17:00 Uhr | Seminar | Vetmed, Veterinärplatz 1, Geb. NA, 2. OG, SR | A. Kern, Eugene (US) | **Putting the HAL in Haldane: Leveraging machine learning for population genetics**

WIEN (Fortsetzung)

Donnerstag, 25. April

11:00 Uhr | Seminar | IMBA/GMI, Bohrgasse 3, HS | R. Tjian, Berkeley | **From *in vitro* biochemistry to single molecule live cell imaging: Shifting paradigms in transcriptional control**

Donnerstag, 25. April

15:00 Uhr | Vortrag | Vetmed, Veterinärplatz 1, Geb. NA, 2. OG, SR | F. Markowetz, Cambridge | **Mutational processes shaping cancer genomes**

Montag, 29. April

11:30 Uhr | Seminar | GMI, Bohrgasse 3, Orange SR | P. Meraldi, Genf | **Long distance communication: How centrosomes talk to kinetochores**

Dienstag, 30. April

11:00 Uhr | Seminar | IMP, Campus Bio-center 1, HS | D. O'Carroll, Edinburgh | **RNA and immortal lineage**

Dienstag, 30. April

17:00 Uhr | Seminar | Vetmed, Veterinärplatz 1, Geb. NA, 2. OG, SR | M. Steinruecken, Chicago | **Inferring demographic history using efficient representations of local genealogies in coalescent hidden Markov models**

Dienstag, 7. Mai

17:00 Uhr | Seminar | Vetmed, Veterinärplatz 1, Geb. NA, 2. OG, SR | C. F. Bear, Gainesville (US) | **Mutation as a lens on natural selection in *Caenorhabditis elegans***

Donnerstag, 9. Mai

15:00 Uhr | Vortrag | Vetmed, Veterinärplatz 1, Geb. NA, 2. OG, SR | P. Aloy, Barcelona | **Extending the small molecule similarity principle to all levels of biology**

Kommt zum Science Slam!

24. April: Hamburg

15. Mai: Berlin

15. Mai: Ludwigsburg

22. Mai: Dresden

22. Mai: Hamburg

24. Mai: Köln

Mehr Infos unter
www.scienceslam.de

**Dienstag, 14. Mai**

11:00 Uhr | Seminar | GMI, Bohrgasse 3, Orange SR | M. Harrison, Madison | **Pioneers, settlers and life on the Oregon R trail: Transcriptional regulation during development**

Donnerstag, 16. Mai

11:00 Uhr | Seminar | IMBA/GMI, Bohrgasse 3, HS | R. S. Hegde, Cambridge | **Mechanistic basis of membrane protein insertion**

WÜRZBURG

Dienstag, 30. April

17:15 Uhr | Seminar | HIRI, Josef-Schneider Str. 2, Geb. D15 | C. Ponting, Edinburgh | **RNA Seminar**

Dienstag, 7. Mai

17:00 Uhr | Kolloquium | IMIB, Josef-Schneider Str. 2, Geb. D15, Raum 01.002-004 | J. Zackular, Philadelphia | **Pathogen-microbiota interactions during *Clostridium difficile* infection**

ZÜRICH

Montag, 15. April

16:15 Uhr | Kolloquium | Kinderspital, Steinwiesstr. 75, HS | W. Berger, Zürich | **Genetic basis and molecular mechanisms of human retinal diseases**

Montag, 15. April

18:15 Uhr | Vortrag | Uni Zentrum, Rämistr. 69, Raum SOC 1-106 | C. Barbieri, Zürich | **Genetic footprints of pre- and post-colonial contact in the Americas**

Dienstag, 16. April

12:00 Uhr | Seminar | Physiologisches Inst., Winterthurerstr. 190, SR Y23 K52 | L. Borsig, Zürich | **Tissue micro-environment determines carcinoma progression**

Dienstag, 16. April

12:30 Uhr | Seminar | Inst. f. Molekulare Lebenswissenschaften, Irchel, Winterthurerstr. 190, HS Y35-F-32 | F. Fröhlich, Osnabrück | **Molecular mechanisms of sphingolipid homeostasis in the endolysosomal system**

Dienstag, 16. April

16:30 Uhr | Seminar | Anatom. Inst., Winterthurerstr. 190, RY23 G 04 | M. Nigri/K. Ging, Zürich | **Ribosomal misreading: A potential mechanism involved in neurodegeneration & ageing / Of mice and frogs: Regulation of the renal NaCl cotransporter by kinases**

Dienstag, 16. April

17:00 Uhr | Seminar | Uniklinik, KHS PATH C 22 | J. Sarnthein, Zürich | **Analysing single neuron activity in epilepsy and cognitive tasks**

Dienstag, 16. April

17:00 Uhr | Seminar | Chemie, Winterthurerstr. 190, Raum Y15 G 40 | I. Siewert, Göttingen | **Metal complex with proton responsive ligands as molecular electrocatalysts in energy conversion reactions**

Dienstag, 23. April

12:30 Uhr | Vortrag | Botanischer Garten, Zollikerstr. 107, GHS, BOT | J. Ringelberg, Zürich | **The succulent biome**

Mittwoch, 24. April

18:15 Uhr | Kolloquium | Paläontologisches Inst., Hauptgeb., Karl-Schmid-Str. 4, R KO2 E-72-a/b | T. Monson, Zürich | **Primate evolution in Africa: Lessons learned from the Old World monkey (*Cercopithecidae*) fossil record**

Dienstag, 30. April

12:00 Uhr | Seminar | Physiologisches Inst., Winterthurerstr. 190, SR Y23 K52 | P. Festa, Zürich | **New mechanistic insights and therapeutic approaches in endolysosomal disorders affecting the kidney proximal tubule**

Dienstag, 30. April

12:30 Uhr | Seminar | Inst. f. Molekulare Lebenswissenschaften, Irchel, Winterthurerstr. 190, HS Y35-F-32 | Y. Song, Peking | **Commitment matters: Timely and robust cell fate commitment in neural stem cell lineages**

Dienstag, 30. April

16:30 Uhr | Seminar | Anatomisches Inst., Winterthurerstr. 190, Raum Y15 G 40 | E. Pearce, Freiburg | **T-cell metabolism**

Freitag, 3. Mai

16:15 Uhr | Seminar | Pflanzen- und Mikrobiologie, Zollikerstr. 107, GHS | M. Mascher, Gatersleben | **Prospects of pan-genomics in barley**

Samstag, 4. Mai

11:15 Uhr | Vortrag | Uni Zentrum, Rämistr. 71, Aula, KOL G-201 | J. A. Aguirre, Saragossa | **Was macht die Anästhesie mit unserem Gehirn?**

Montag, 6. Mai

16:15 Uhr | Kolloquium | Kinderspital, Steinwiesstr. 75, HS | C. Rutishauser, Zürich | **Laboruntersuchungen bei jugendlichen Patienten mit Essstörungen**

Dienstag, 7. Mai

16:30 Uhr | Seminar | Anatomisches Inst., Winterthurerstr. 190, Raum Y23 G 04 | C. Taylor, Dublin | **Into thin air: The impact of hypoxia on immunity and inflammation**

Freitag, 10. Mai

16:15 Uhr | Seminar | Pflanzen- und Mikrobiologie, Zollikerstr. 107, GHS | P.-M. Delaux, Toulouse | **Evolution of plant symbioses**

Montag, 13. Mai

16:15 Uhr | Kolloquium | Kinderspital, Steinwiesstr. 75, HS | E. Müller, Bern | **Niche adhesion in the hair follicle stem cell bulge: Pemphigus vulgaris revisited**

Dienstag, 14. Mai

12:00 Uhr | Seminar | Physiologisches Inst., Winterthurerstr. 190, SR Y23 K52 | H. Läubli, Basel | **Sialoglycans as targets for cancer immunotherapy**

Dienstag, 14. Mai

17:00 Uhr | Seminar | Uniklinik, KHS PATH C 22 | J. Lee, Zürich | **One-dimensional biomechanical sensing system for biomedical applications**

Freitag, 17. Mai

16:00 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Neuroinformatik, Winterthurerstr. 190, Raum Y35 F51 | G. Martius, Tübingen | **Self-organization of behavior in autonomous robot development**

Freitag, 17. Mai

16:15 Uhr | Seminar | Pflanzen- und Mikrobiologie, Zollikerstr. 107, GHS | P. Mergaert, Paris | **Resistance to antimicrobial peptides in symbiotic bacteria of plants and animals is essential for chronic infection of their hosts**

Stellenanzeigen

modis
Life Sciences

Biologielaboranten/BTAs (m/w/d)

für die Zellkultur

Standorte: Düsseldorf und Köln

Ihre Aufgaben umfassen:

- Entwicklung und Durchführung von zellbasierten Bioassays
- Zellkultur mit eukaryotischen Zellen und Viren
- Arbeiten unter GMP-Bedingungen und BSL-2
- Technische Betreuung von Laborgeräten
- Erstellen von SOPs und anderen qualitätsrelevanten Dokumenten
- Allgemeine Aufgaben zur Labor- und Büroorganisation

Was Sie mitbringen:

- Ausbildung als Biologielaborant, BTA, MTLA oder vergleichbares Bachelorstudium
- Wünschenswert sind praktische Erfahrung im Umgang mit Zellkulturen
- Gute Deutsch- und Englischkenntnisse

Senden Sie uns eine E-Mail mit dem Betreff „Laborjournal“ und wir vereinbaren gerne einen Termin für ein telefonisches Kennenlernen.

Wir freuen uns auf Sie!!!

Ihr Kontakt:

 Tillmann Kugel – tillmann.kugel@modis.com – 069/668 194 351



Sie suchen einen neuen Job?

Stellenangebote auf www.laborjournal.de

Bitte beachten Sie auch unseren Online-Stellenmarkt, wo Sie noch mehr Job-Angebote finden (www.laborjournal.de/rubric/markt/stellen_liste.lasso?typus=3) bzw. über www.laborjournal.de. Wie in der Printausgabe können Sie auch dort gestaltete Anzeigen (im PDF-Format bzw. als HTML-Datei) oder reine Textanzeigen aufgeben. Wenn Sie den Anzeigenschluss nicht gerade verpasst haben, empfehlen wir Ihnen aber nach wie vor Anzeigen in der gedruckten Ausgabe – Sie erreichen mehr potentielle Bewerber.

Achtung: Wenn Sie eine gestaltete Printanzeige aufgeben, ist eine vierwöchige Aufschaltung auf unserem Online-Stellenmarkt inklusive!

 Universitätsklinikum
Erlangen

Modernste Medizin und Pflege – mit Sicherheit! Das Universitätsklinikum Erlangen bietet seit seiner Gründung im Jahr 1815 Medizin auf höchstem Niveau. In Diagnose und Therapie werden neueste Erkenntnisse der medizinischen Forschung sowie modernste Geräte eingesetzt. Über 7 500 Mitarbeiter/innen aus rund 50 Berufen sind für die Erfüllung der vielfältigen Aufgaben des Universitätsklinikums Erlangen notwendig und kümmern sich rund um die Uhr um unsere Patienten.

Wissenschaftlicher Mitarbeiter (m/w/d) (Schwerpunkt Next Generation Sequencing, Molekulare Genetische Diagnostik)

für die Transfusionsmedizinische und Hämostaseologische Abteilung in der Chirurgischen Klinik zum nächstmöglichen Zeitpunkt in Vollzeit gesucht

Wir suchen einen enthusiastischen und hervorragenden Kandidaten (m/w/d), um die Patientendiagnostik und Forschung in unserem akkreditierten molekulargenetischen Labor auszubauen. Der Mitarbeiter (m/w/d) wird das Next Generation Sequencing (NGS) zum Nachweis von Varianten von Gerinnungsproteinen bei Patienten mit Thrombophilie oder Hämophilie ausbauen. Darüber hinaus liegt die Betreuung der molekularbiologischen Typisierung von HLA- und Blutgruppenmerkmalen mit SSO, SSP, Sequenzierung und NGS in seinem Aufgabenbereich. Wir verfügen über langjährige Expertise in der klinischen Betreuung von Patienten mit Gerinnungsstörungen aller Art, die im Klinikum konsiliarisch sowie ambulant in unseren Ambulanzbetrieben untersucht und beraten werden. Wir nutzen ein breites Spektrum an Methoden und bieten ein unterstützendes, teamorientiertes Arbeitsumfeld in exzellenten, modernen Einrichtungen.

Ihr Profil:

- einschlägige Erfahrung in Next Generation Sequencing oder Hochdurchsatz-Gensequenzierung ist erwünscht
- Erfahrung mit bioinformatischen Methoden und eine breite und fundierte methodische Ausbildung im Bereich Molekularbiologie werden vorausgesetzt
- Bewerber (m/w/d) sollten über ein abgeschlossenes naturwissenschaftliches Hochschulstudium sowie über eine qualifizierte Promotion verfügen (oder kurz vor dem Abschluss der Promotion stehen)
- für diese Position sind Teamgeist, sehr gute Kommunikationsfähigkeiten und Freude am Arbeiten in multidisziplinären Umgebungen wichtig
- die Fähigkeit zur Etablierung eigener Projekte, zum selbstständigen Arbeiten und Freude an der Präsentation eigener Ergebnisse sind erwünscht

Wir bieten Ihnen:

- einen sicheren, interessanten Arbeitsplatz in einem motivierten, aufgeschlossenen Team
- Möglichkeit zur wissenschaftlichen Weiterentwicklung mit Habilitation
- einen abwechslungsreichen und verantwortungsvollen Tätigkeitsbereich mit idealen individuellen Entwicklungsmöglichkeiten
- umfassende Angebote zur Gesundheitsförderung
- alle Leistungen des öffentlichen Dienstes inklusive Zusatzvorsorge der Versorgungsanstalt des Bundes und der Länder (VBL)
- familienfreundliches Umfeld

Die Eingruppierung erfolgt je nach Qualifikation und persönlichen Voraussetzungen gemäß TV-L. Einsatzort ist Erlangen.

Auskünfte:

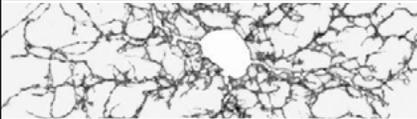
Prof. Dr. H. Hackstein, Leiter der Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie in der Chirurgischen Klinik, Tel.: 09131 85-36972, E-Mail: Holger.Hackstein@uk-erlangen.de

Ihre ausführliche Bewerbung senden Sie bitte bis zum **26.04.2019** an das Universitätsklinikum Erlangen, Transfusionsmedizinische und Hämostaseologische Abteilung in der Chirurgischen Klinik, Prof. Dr. H. Hackstein, Krankenhausstr. 12, 91054 Erlangen, E-Mail: Holger.Hackstein@uk-erlangen.de (Bewerbungen per E-Mail bitte als eine PDF-Datei senden).





FMI
Friedrich Miescher Institute
for Biomedical Research




INTERNATIONAL PhD PROGRAM

IN BASEL, SWITZERLAND

Applications are invited for internally funded PhD student fellowships at the FMI in Basel, Switzerland. Our research focuses on epigenetics, quantitative biology and neurobiology. We employ state-of-the-art technologies to explore basic molecular mechanisms of cells and organisms in health and disease.

> Epigenetics
> Neurobiology
> Quantitative biology

Application information:
www.fmi.ch/phd

Application deadline:
May 1, 2019

Next deadline:
November, 2019

www.fmi.ch

Affiliated with the University of Basel

Affiliated with the Novartis Institutes for BioMedical Research

Sie möchten eine Online-Anzeige schalten

» **Stellenanzeigen Classic:**
PDF-Format oder HTML-Format: € 390,-/Monat

» **Stellenanzeigen Premium:**
Platzierung im Stellenmarkt auf den ersten vier Positionen während der gesamten Laufzeit und Teaser auf der Startseite www.laborjournal.de (monatlich ca. 7.000 Page Impression), maximal 4 Premium Jobs pro Monat.
PDF-, HTML-Format: € 540,-/Monat

» **Stellenanzeigen im PDF-Format:**
Die Dateien sollten nicht größer als 160 kB sein.

» Senden Sie die Dateien bitte per E-Mail an stellen@laborjournal.de oder rufen Sie uns an (+49(0)761-292 5885). Geben Sie bitte die gewünschte Laufzeit (Mindestlaufzeit 1 Monat) an und Ihre Rechnungsadresse. Die Gestaltung ist im Preis inbegriffen, d.h. es genügt, wenn Sie uns eine Textdatei zuschicken.



Wir suchen für das Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Mikrobiologie, zum nächstmöglichen Zeitpunkt eine/n

Doktorandin/en (E13, 50 %)

Die Stelle ist durch die DFG finanziert und auf drei Jahre befristet. Das zu bearbeitende **Projekt** beschäftigt sich mit der Analyse des polaren Wachstums von *Aspergillus nidulans* und *A. fumigatus* und wird in enger Zusammenarbeit mit einer chinesischen Arbeitsgruppe in Nanjing und einer japanischen Arbeitsgruppe in Tsukuba durchgeführt. Dort sind weitere Mitarbeiter in das Projekt eingebunden.

Wir suchen eine exzellente, hochmotivierte Mitarbeiterin (bzw. Mitarbeiter) mit einer sehr guten Ausbildung in der Molekular- und Zellbiologie. Es wäre wünschenswert, wenn Sie Erfahrungen mit Pilzen, eine Passion für Mikroskopie (inklusive super resolution microscopy) und Erfahrungen in der Biochemie hätten.

Wir bieten ein aktives Forschungsumfeld in unserer Abteilung sowie der Fakultät für Chemie und Biowissenschaften und Kooperationsmöglichkeiten innerhalb des KIT. Weitere Informationen finden Sie unter: <http://www.iab.kit.edu/microbio/489.php>.

Bewerbungen (kurzer CV mit Publikationsliste, Zeugnisse und Motivationsschreiben) richten Sie bitte bis 1.5.2019 an Prof. Dr. Reinhard Fischer. e-Mail: reinhard.fischer@kit.edu.

Sie möchten eine Print-Anzeige schalten

» Stellenanzeigen:

Format	Breite x Höhe in mm	s/w	farbig
1/1 Seite	185 x 260	€ 1.950,-	€ 2.550,-
1/2 Seite	90 x 260 oder 185 x 130	€ 1.040,-	€ 1.440,-
1/3 Seite	90 x 195	€ 830,-	€ 1.130,-
1/4 Seite	90 x 130	€ 590,-	€ 890,-
1/8 Seite	90 x 65	€ 380,-	€ 630,-
Millimeterpreise	90 mm breit	€ 4,80	€ 6,80

» Online-Veröffentlichung inklusive:

Eine Veröffentlichung auf unserem Online-Stellenmarkt ist bei Printanzeigen inklusive (Laufzeit: 1 Monat).

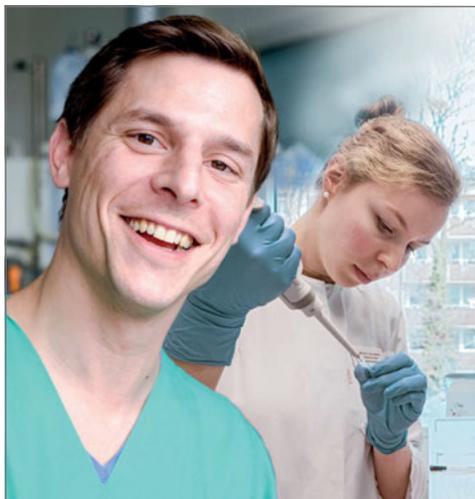
» Gestaltung im Preis inbegriffen:

Auf Wunsch gestalten wir die Anzeigen nach Ihren Vorgaben. Dieser Service ist im Preis inbegriffen.

» Anzeigenschlusstermine

Erscheinungsdaten

Ausgabe 5/19:	22.04.2019	10.05.2019
Ausgabe 6/19:	05.06.2019	19.06.2019
Ausgabe 7-8/19:	01.07.2019	16.07.2019
Ausgabe 9/19:	28.08.2019	12.09.2019
Ausgabe 10/19:	25.09.2019	11.10.2019
Ausgabe 11/19:	25.10.2019	12.11.2019
Ausgabe 12/19:	25.11.2019	10.12.2019



Deutsches Herzzentrum München
des Freistaates Bayern
Klinik an der Technischen Universität Münch



Wir sind das Deutsche Herzzentrum München.

Ein Team aus 1.200 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern sorgt bei uns für fachbezogene Medizin auf höchstem Niveau. Und macht uns zu einer Klinik der Maximalversorgung mit internationalem Ruf.

Für das **Institut für Laboratoriumsmedizin** suchen wir in Vollzeit

Medizinisch-technische Laborassistenten – MTLA – (m/w)

Ihr Aufgabengebiet

Das Institut ist ein modernes, zertifiziertes Routinelabor, welches das Deutsche Herzzentrum München rund um die Uhr mit einem breiten Spektrum labormedizinischer Untersuchungen aus den Bereichen Hämatologie, Hämostaseologie, Klinische Chemie, Immunologie, Serologie, Endokrinologie, Stoffwechselchemie, Drug Monitoring und Molekularbiologie (inklusive kardialer und hämostaseologischer Spezialdiagnostik) versorgt.

Neben einem gelebten Qualitätsmanagement sind hohe Kompetenz, Kundenorientierung, umfassende Beratung, Innovation, Schnelligkeit, Flexibilität und Kosteneffizienz geschätzte Merkmale des Instituts. Das Institut betreut von labordiagnostischer Seite zahlreiche interdisziplinär durchgeführte Studien im Deutschen Herzzentrum und arbeitet eng mit den Forschungsgruppen vor Ort zusammen. Somit erwartet Sie ein attraktives und abwechslungsreiches Aufgabengebiet.

Ihr Profil

- ▶ Qualifikation als MTLA (m/w) bzw. Abschluss in Kürze
- ▶ Praktische Erfahrung mit automatisierten und manuellen Labormethoden
- ▶ Praktische Erfahrung mit Qualitätsmanagement, gute Computerkenntnisse
- ▶ Ausgeprägte analytische und kommunikative Fähigkeiten
- ▶ Hohe Motivation, Engagement und Belastbarkeit
- ▶ Teamfähigkeit, Freundlichkeit, Zuverlässigkeit, Selbstständigkeit

Unser Angebot

- ▶ Ein bestens aufgestelltes und hoch motiviertes Team
- ▶ Ein modernes Laborumfeld
- ▶ Strukturierte Einarbeitung
- ▶ Unbefristeter Arbeitsvertrag
- ▶ Vergütung nach dem TV-L (inklusive Jahressonderzahlung)
- ▶ Günstige und bezahlbare attraktive Wohnangebote (Apartments, Staatsbedienstetenwohnungen)
- ▶ Betriebliche Altersvorsorge/Betriebsrente
- ▶ Jobticket
- ▶ Attraktives Arbeitgeberangebot (z.B. Sportprogramm, Kindertagesstätte, Krankenhausapotheke)

Weitere Informationen zum Deutschen Herzzentrum München als Arbeitgeber finden Sie auch auf unserer Homepage:
<http://www.dhm.mhn.de/karriere>

Das Deutsche Herzzentrum München fördert aktiv die Gleichstellung aller Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen. Wir begrüßen deshalb Bewerbungen von Männern und Frauen, unabhängig von deren kultureller und sozialer Herkunft, Alter, Religion, Weltanschauung, Behinderung oder sexueller Identität. Bewerber und Bewerberinnen mit Schwerbehinderung werden unter gleicher Eignung unter Berücksichtigung aller Umstände des Einzelfalls bevorzugt.

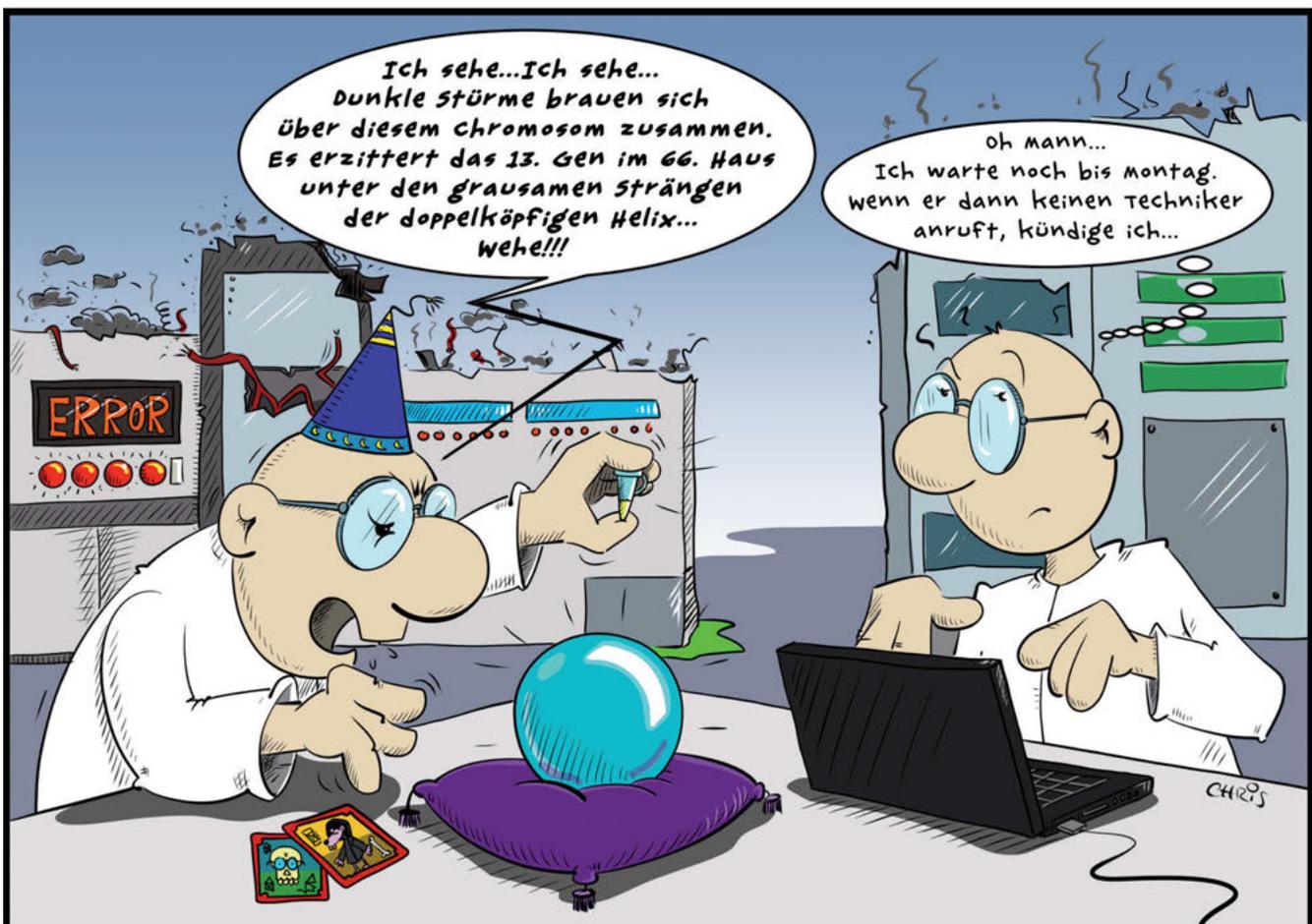
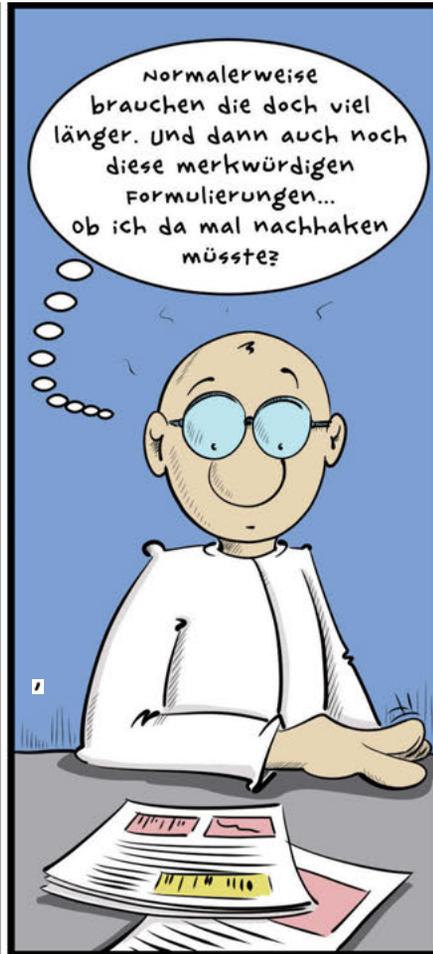
Ihre Ansprechpartner

- ▶ Herr Prof. Holdenrieder, Institutsdirektor, Telefon-Nr. 089 1218-1010
- ▶ Herr Schmid, Leitung Personalgewinnung, Telefon-Nr. 089 1218-1734

Ihre Bewerbung senden Sie bitte elektronisch in einer PDF-Datei (nicht größer als 5MB) an:

Deutsches Herzzentrum München, Personalverwaltung, Lazarettstr. 36, 80636 München oder Bewerbung@dhm.mhn.de





Fort schritt

Wer sich stets
erneuert, wächst
mit jedem Tag.

durch Beratung.

Der Weg,
um sich zum
Besseren zu
entwickeln?

Nah dran sein
und verstehen,
worauf es für
Sie ankommt.



Laborbedarf



Life Science



Chemikalien

Soma
tropin

somatropin.carlroth.blog

carlroth.de

140 Jahre visionär
#140Gründe



Extreme Fidelity in PCR.

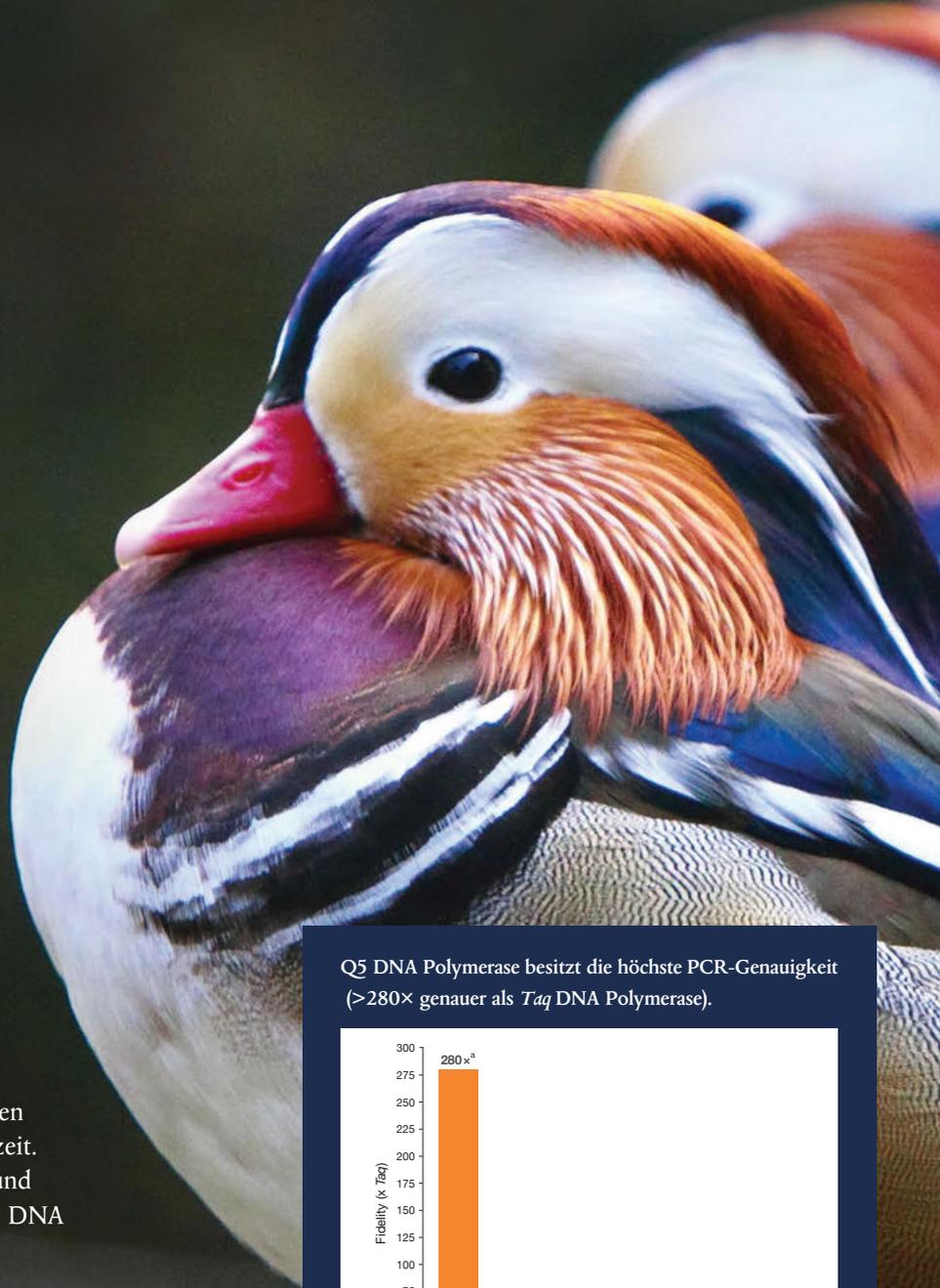
Q5® High-Fidelity DNA Polymerase

NEBs Q5 High-Fidelity DNA Polymerase setzt den Industriestandard in der PCR und verbindet extreme Genauigkeit (>280× genauer als *Taq*) mit höchster Zuverlässigkeit! Im einzigartigen Reaktionspuffer zeigt Q5 eine exzellente Performance unabhängig vom GC-Gehalt des Templates sowie auf Amplikons bis 20 kb Länge. Dank besonders kurzer Elongationszeiten und PCR-Protokolle sparen Sie mit der Q5 Polymerase wertvolle Laborzeit. Auch erhältlich als praktische Master Mix- und Hot Start-Formulierung bietet Ihnen die Q5 DNA Polymerase „fidelity at its finest“!

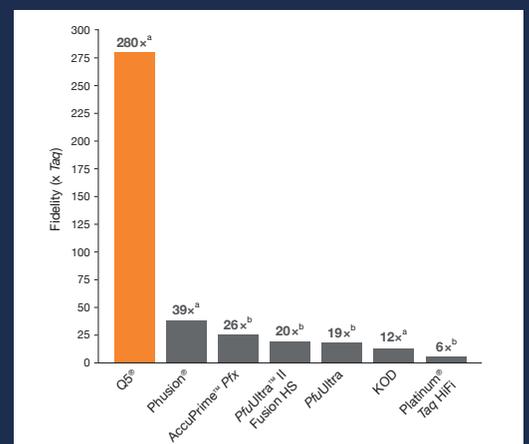
Alle Produktdetails, die Vorteile für Ihre Forschung sowie ein kostenfreies Testmuster* erhalten Sie unter:

www.neb-online.de/q5

* So lange der Vorrat reicht. Angebot ist begrenzt auf 1 Testmuster pro Arbeitsgruppe.



Q5 DNA Polymerase besitzt die höchste PCR-Genauigkeit (>280× genauer als *Taq* DNA Polymerase).



a) Ref.:Potapov, V. and Ong, J.L. (2017) PLoS ONE. 12(1): e0169774.
 b) PCR-based mutation screening in *lacI* (Agilent) or *rpsL* (Life).