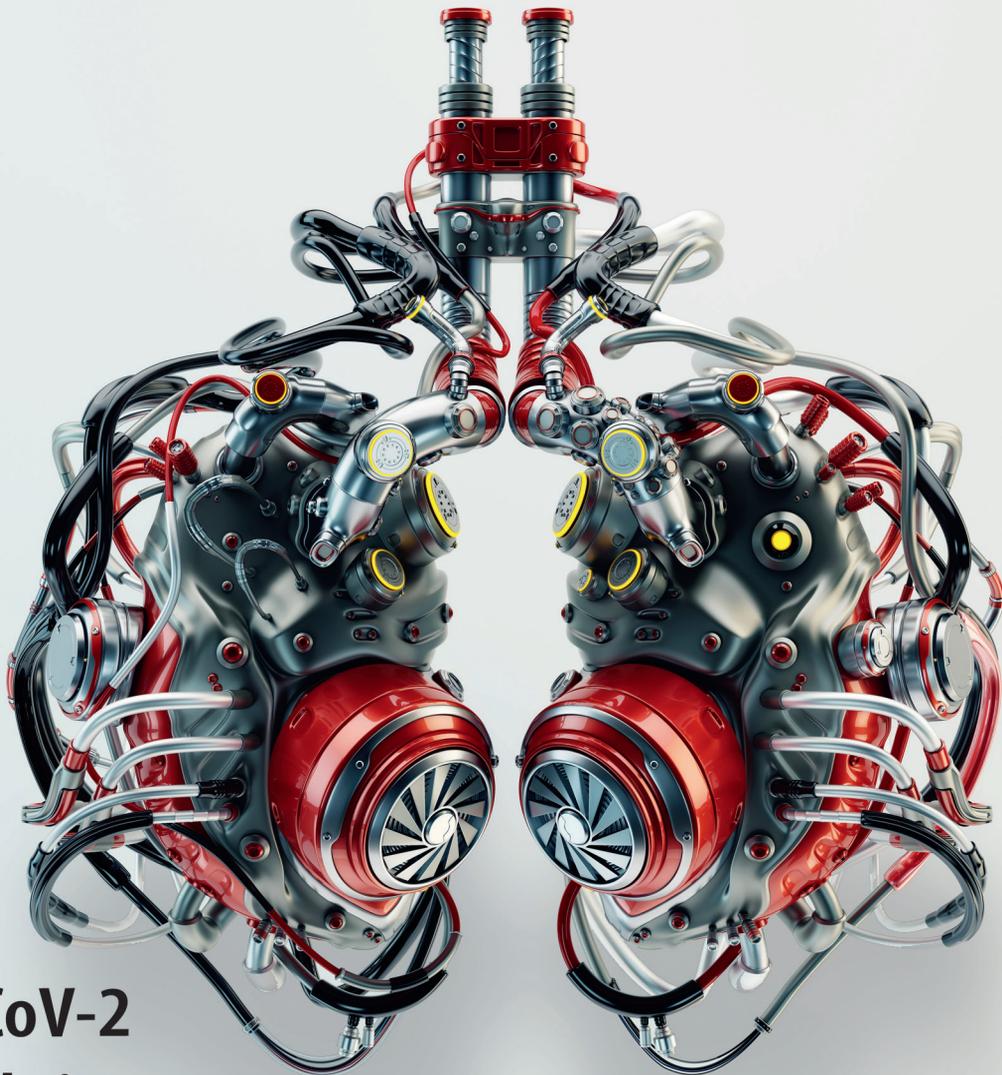


# LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin- und Biowissenschaften 6/2020



**SARS-CoV-2  
Infektionen**

## **Folgeschäden**

**LEBEN ERFINDEN**  
Synthetische Biologie  
und ihre Perspektiven

**WETTRÜSTEN**  
Lästige Biester  
gegen flinke Wespen

**METHODEN-SPECIAL**  
Proteomik-Proben  
richtig vorbereiten

# ANTIKÖRPER VON WISSENSCHAFTLERN FÜR WISSENSCHAFTLER

- Alle der über 13.000 Antikörper werden von internen Wissenschaftlern hergestellt und validiert.
- Erstes Antikörperunternehmen, das eine Knockdown-Validierung zum Nachweis der Antikörperspezifität durchführt.
- Open Access-Validierungsdaten auf der Website verfügbar.
- Verbesserte Antikörperstabilität durch den Gebrauch von vollständigen Proteinen als Immunogen.
- Erzielen Sie optimale Ergebnisse mit produktspezifischen Protokollen.

Proteintech-Antikörper wurden über 65.000 Mal  
in Publikationen weltweit zitiert

Erhältlich bei [ptglab.com](https://ptglab.com)

Sparen Sie bis zu 300€ bei allen Proteintech-Laborbedarfsartikeln, einschließlich Antikörper, ELISA-Kits, Zytokinen und Proteinmarkern. Verwenden Sie bei Ihrer Bestellung den Code **GEUR2OTIER:**

## PROFITIEREN SIE VON 3 RABATTSTUFEN:

**100€ RABATT**  
ab einem Bestellwert von 500€

**200€ RABATT**  
ab einem Bestellwert von 800€

**300€ RABATT**  
ab einem Bestellwert von 1000€

Es gelten die AGB. Das Angebot schließt HumanKine-Produkte über 10ul aus.  
Gültig nur für eine begrenzte Zeit.



## Schulökonomie

Sommerferien, Schulferien! Jetzt im Juni macht Mecklenburg-Vorpommern den Anfang. „[...] Ferien (von lateinisch *feriae*: Festtage) sollen von den Schülern heutzutage vor allem zur Erholung und Entspannung genutzt werden“ – so steht’s in Wikipedia. Erholung? Wovon?

37 Prozent der Oberstufenschüler beschäftigen sich momentan weniger als zwei Stunden pro Tag mit der Schule. Ganze 27 Prozent schaffen mindestens vier Stunden. Das ergab eine Befragung in acht Bundesländern. Wie es bei den Klassen eins bis zehn aussieht, können wir nur ahnen. Und beim Ahnen schwant uns nichts Gutes. Eine repräsentative Befragung von Eltern durch Infracore dimap im April ergab, dass nur 7 Prozent der Kinder täglich Videounterricht hatten, 80 Prozent der Kinder seltener als einmal pro Woche.

Wissenschaftliche Untersuchungen zeigen, dass durch geschlossene Schulen nicht nur weniger gelernt wird, sondern bereits Erlerntes sogar wieder verloren geht. Das geschieht schon im Normalbetrieb, nämlich während der Sommerferien. In Deutschland sind’s nur sechs Wochen, in anderen Ländern manchmal zwei oder gar drei Monate. Dieser Effekt ist größer, je länger die Schule dicht bleibt. *If you don’t use it, you’ll lose it.*

Die Schulen werden nach ihrer teilweisen Wiederöffnung zunächst einmal damit beschäftigt sein, Lernrückstände durch den *Lockdown* aufzuholen. Das wird bremsen und wahrscheinlich dazu führen, dass manche Lerninhalte komplett wegfallen. Stillstand aber bedeutet beim Lernen Rückschritt. Lernen nämlich ist ein aufeinander aufbauender dynamischer Prozess.

Das ifo-Institut – das Leibniz-Institut für Wirtschaftsforschung – hat jetzt mit einer neuen Studie das getan, was Wirtschaftsforscher tun müssen: soziale Prozesse in

Euro und Cent umrechnen ([ifo.de/DocDL/sd-2020-06-vorab-woessmann-corona-schul-schliessungen.pdf](https://www.ifo.de/DocDL/sd-2020-06-vorab-woessmann-corona-schul-schliessungen.pdf)). Was kostet Schulausfall? Was kostet es den Schüler, und was kostet es die Gesellschaft – also uns alle?

Antworten: Ein Drittel Schuljahr, also etwa drei Monate ohne Schule, kostet den Schüler drei bis vier Prozent seines Lebenseinkommens. Hinzu kommen geringere Chancen am Arbeitsmarkt sowie ein höheres Risiko, arbeitslos zu werden.

Jetzt könnte man ja meinen, dass, wenn die Schule für alle ausfällt, sich das irgendwie ausgleicht und man am Arbeitsmarkt nicht so negativ auffällt, wenn alle Bewerber die gleichen mangelhaften Kompetenzen besitzen. Müssen die Arbeitgeber sich dann nicht begnügen und zähneknirschend auch den weniger gut Gebildeten gut bezahlte Jobs geben? Diese Fehlannahme geht von einer immer gleichen Größe des volkswirtschaftlichen Kuchens aus, von dem jeder immer ein Stück bekommt. Die Studie des ifo-Instituts berechnet jedoch bei einem dreimonatigen Schulausfall einen Verlust von 5,4 Billionen Euro des zukünftigen Bruttoinlandsprodukts. Da schrumpft der Kuchen.

Diese Effekte sind gut belegt, auch durch Vorkommnisse in der Vergangenheit. Ein Beispiel: Um in Deutschland den Beginn des Schuljahres in allen Bundesländern auf den Herbst zu synchronisieren, gab es 1966 und 1967 in vielen Ländern zwei Kurzschuljahre. *In summa* bedeutete dies ein Dreivierteljahr weniger Unterricht als bei zwei normalen Schuljahren.

Die Studie sagt dazu: „Noch im Alter von Anfang 50 bis Ende 60 fallen die mathematischen Kompetenzen aufgrund der beiden Kurzschuljahre um rund ein Viertel einer Standardabweichung niedriger aus.“ Und: „Die Kurzschuljahre haben langfristig nicht nur die Kompetenzen, sondern auch die am Ar-

beitsmarkt erzielten Einkommen verringert.“ Und es zeige sich zudem, „dass die von den Kurzschuljahren betroffenen Schüler\*innen in ihrem Erwerbsleben ein um durchschnittlich rund 5 Prozent geringeres Erwerbseinkommen erzielten“.

Aber der Ausfall von Schulen und Kitas ist nicht nur eine monetäre und volkswirtschaftliche Katastrophe. Er vermindert überdies die Chancengleichheit in unserem Bildungssystem, weil benachteiligte Kinder und Eltern mit dem Zuhauselernen schwerer zurechtkommen. Diese Katastrophe produziert überforderte und genervte Eltern, die es irgendwie schaffen müssen, ihre Kinder nicht unbeetreut zu lassen. Dies wiederum drängt Frauen zunehmend in die Hausfrauenrolle und nimmt ihnen dadurch Karrierechancen. Diese Katastrophe führt wahrscheinlich auch zur Zunahme häuslicher Gewalt, natürlich auch gegen Kinder.

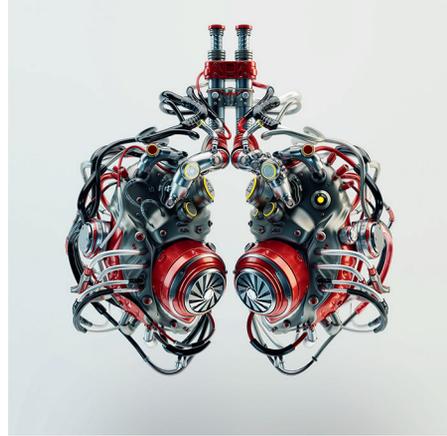
Wie kommen wir da raus?

Ideen gibt es schon. In einem Aufruf „Bildung ermöglichen!“ fordern etwa 90 Ökonomie-Professoren politische Maßnahmen, die in eine epidemiologisch kontrollierte und wissenschaftlich begleitete Öffnung von Schulen und Kitas münden sollen. Sie entwickeln dazu ein Dreiphasenmodell – siehe [ifo.de/DocDL/2020\\_05\\_04\\_Wößmann\\_et\\_al.pdf](https://www.ifo.de/DocDL/2020_05_04_Wößmann_et_al.pdf). Das ist sehr lesenswert und einleuchtend, doch leider wird es wie so vieles an den untiefen Riffen des Föderalismus zerschellen. Hier kochen nämlich die Landesfürsten ihr Süppchen. Da wird hopplahopp – mal hier, mal dort – eine Einrichtung geöffnet, und Lehrer und Erzieher erfahren dann aus der Presse, wann sie wieder arbeiten müssen und unter welchen Bedingungen.

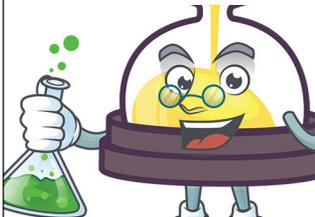
Finanzmeister Scholz würde sicher gerne ein paar Milliärdchen in ein „Notprogramm Bildung“ stecken. Darf er aber nicht! Was war nochmal der Vorteil des Föderalismus?



UND WIR GEHEN IN DIE NÄCHSTE RUNDE:  
MEHR INFOS ZUM „CORONA-ABO“  
AUF SEITE 79



NACHRICHTEN



- 6 Das besondere Foto:  
„Fettkuss“ /  
Comic: Forscher Ernst
- 8 Fokussiert:  
*Inkubiert* /  
Wissenschaftszeit-  
vertragsgesetz
- 9 Frisch gefördert:  
Corona-Impfstoff /  
Humboldt-Professur /  
DFG-Forschungsgruppen /  
Ferulasäure-Produktion

HINTERGRUND



- 10 Kinder und COVID-19:  
Ein Überblick zur  
Studienlage
- 14 COVID-19 und  
die Folgeschäden
- 18 **Synthetische Biologie:**  
**Das Leben neu erfinden**
- 22 Die Reise unserer Gene:  
Im Gespräch mit  
Archäogenetiker  
Johannes Krause (Jena)

SERIEN



- 26 Wissenschaftsnarr (30):  
„Der Fall Ioannidis“ –  
Schlamperei beim  
Gralshüter wissenschaft-  
licher Qualitätsstan-  
dards?
- 29 Erlebnisse einer TA (136):  
Wer einmal W und  
V vertauscht
- 45 Wirkstoffe des Monats (8):  
Der Trikafta-„Dreier“
- 74 Karriere: Interview mit  
Asifa Akhtar über den  
Gender-Gap in de  
Wissenschaft

JOURNAL-CLUB



- 30 Journal-Club kompakt
- 31 Schöne Biologie:  
Postulierte Schätze
- 32 **Evolutionäre Ökologie  
in Dübendorf:  
Lästige Biester und  
flinke Super-Wespen**
- 34 Auf und ab in Berlin:  
Wie Pflanzen ihren  
Chlorophyllgehalt  
steuern
- 36 Pathogenabwehr  
in Bonn:  
Rezeptor übersehen
- 38 Stichwort des Monats:  
Bürstenzellen



Von der In-vitro-Replikation ganzer Mini-Genome bis hin zu künstlichen Chloroplasten – die synthetische Biologie steckt zwar noch in den Kinderschuhen, sie setzt der Kreativität der Forscher jedoch kaum Grenzen. Ein Überblick. Seite 18



Für Landwirte und Hobbygärtner sind sie ein Grauen: Blattläuse. Zum Glück gibt es Schlupfwespen, welche die lästigen Sauger parasitieren. Leider wissen sich die Läuse zu wehren, aber dem sind die Wespen nicht schutzlos ausgeliefert. Ein evolutionäres Wettrüsten hat begonnen. Seite 32

# „ Unser Titelthema: SARS-CoV-2-Folgeschäden

Die Pathogenitätsmechanismen von COVID-19 bleiben weiterhin ein kaum gelöstes Rätsel. Und warum sie sich im Einzelfall so unberechenbar äußern, ist noch unklar – ein Spagat zwischen mild und tödlich. Dabei wird die folgende Frage immer lauter: Welche Folgeschäden können bleiben? Mehr ab Seite 14.

## STATISTIK



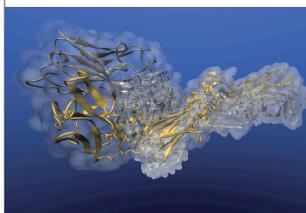
- 40 Publikationsanalyse: Parasitologie

## WIRTSCHAFT



- 44 Wirtschafts-News
- 46 Biotech-Förderung in der Corona-Krise
- 50 Firmenporträt: Peptides & Elephants (Henningsdorf)
- 52 Produktübersicht: 3D-Zellkultur
- 73 Neue Produkte

## METHODEN



- 62 Methoden-Special: Liquid Handling und Probenvorbereitung
- 68 SARS-CoV-2-Methoden: Wie zuverlässig sind Corona-Tests?
- 70 Neulich an der Bench: Therapeutische Antikörper

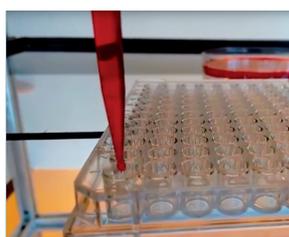
## SONSTIGES



- 28 Impressum
- 39 Preisrätsel: Die Fliegenfremdgängerin
- 82 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag

## SERVICE

- 76 Kongresse
- 78 Fortbildungen
- 81 Stellenmarkt

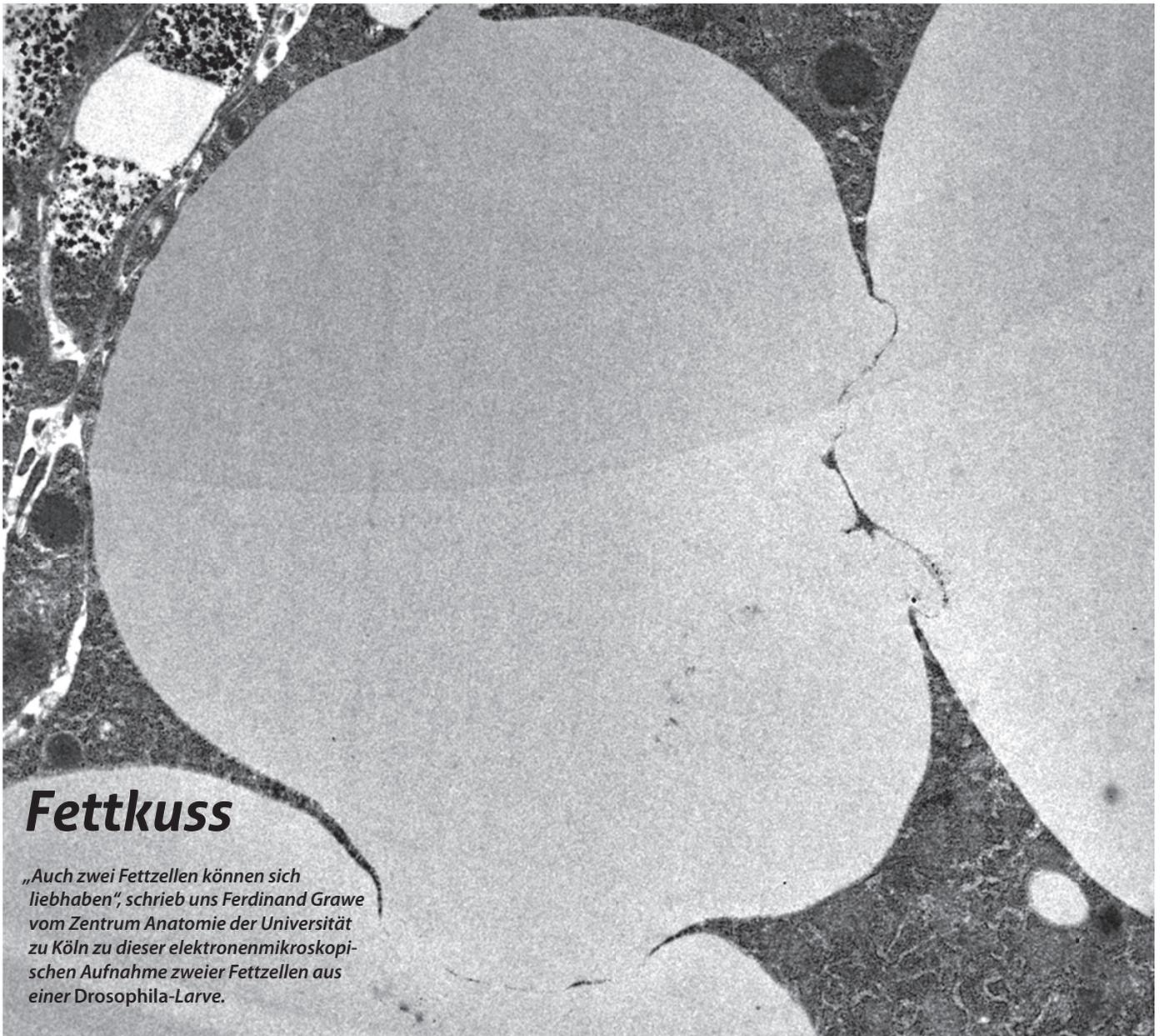


„Proper Preparation Prevents Poor Performance“ – treffender kann man nicht ausdrücken, wie wichtig die Probenvorbereitung für die Proteomik ist. Ein neues universelles Verfahren vereinfacht die Prozedur und führt zu konsistenten Ergebnissen. Seite 62

 [www.facebook.de/laborjournal](https://www.facebook.de/laborjournal)

 [@Lab\\_Journal](https://twitter.com/Lab_Journal)

[www.laborjournal.de](http://www.laborjournal.de)



## Fettkuss

„Auch zwei Fettzellen können sich liebhaben“, schrieb uns Ferdinand Grawe vom Zentrum Anatomie der Universität zu Köln zu dieser elektronenmikroskopischen Aufnahme zweier Fettzellen aus einer Drosophila-Larve.

## Forscher Ernst

von Rafael Florés



# HIDDEN HEROES.



IVD



MD



MD



IVD



IVD

For over 115 years, laboratory equipment from HETTICH has been used for research and diagnostics in the fight against global pandemics and the development of new vaccines. Reliable, safe and fully compliant with all new directives – for healthy patients and a healthy society. Today, as always, we are there for you.

## Inkubiert

Bei Nature und Science schaffen es nur 7 bis 8 Prozent der eingereichten Manuskripte tatsächlich ins gedruckte Heft. Mit Annahmequoten von 12 bis 15 Prozent nehmen sich Cell, Cancer Research oder das EMBO Journal dagegen fast schon großzügig aus. Doch knauseriger geht es auch: In The Lancet wie auch im New England Journal of Medicine erblickt nur jeder zwanzigste eingereichte Artikel das Licht der Publikation.

Trotz dieser Unterschiede beteuern diese Edelblätter immer wieder in trauter Einigkeit, dass sie daneben ja keineswegs plusminus 90 Prozent Schrott-Manuskripte zugeschickt bekommen. Dennoch müssen sie zu ihrem extremen Bedauern all diese wunderschönen „1B-Arbeiten“ leider ablehnen – weil sie eben nur begrenzt Platz im gedruckten Heft haben.

Warum haben dann aber manche Online-Journale ähnlich hohe Ablehnungsraten? Klar, die sogenannten „Mega-Journals“ nicht – PLoS ONE nimmt knapp 70 Prozent der Manuskripte an, PeerJ ebenfalls 60 bis 70 Prozent. Aber hier verfolgt man auch ganz bewusst „lockerere“ Bewilligungs-Konzepte.

Schon bei eLife geht's mit 25 Prozent angenommenen Manuskripten wieder scharf runter. Und mit PLoS Biology und PLoS Medicine, die sich beide mit Ablehnungsraten von über 90 Prozent rühmen, ist man endgültig wieder auf dem Niveau der altherwürdigen, gedruckten Edelblätter angekommen.

Geht es ihnen mit der unverändert scharfen Selektion etwa doch vor allem um das Zurechtkneten eines hohen Impact-Faktors? Nicht wenige vermuten es.

Wenn aber die vielen abgelehnten Manuskripte tatsächlich so gut sind, wie alle beteuern – dann wird die ganze Absurdität dieses hochgezüchteten Selektionsprozesses durch die erwähnten Online-Journale mit ihrem unlimitierten Publikationsplatz nochmals eine Umdrehung weiter getrieben. Eine Absurdität, die der ehemalige Chief Editor des British Medical Journals, Richard Smith, in einem Blog-Post einmal folgendermaßen zuspitzte:

„High-Impact-Journals haben hohe Ablehnungsraten von über 90 Prozent – und sind auf absurde Weise stolz darauf. Denn wer sonst rühmt sich schon damit, wie viele Kunden er abgewiesen hat?“

Ralf Neumann

## Fokussiert

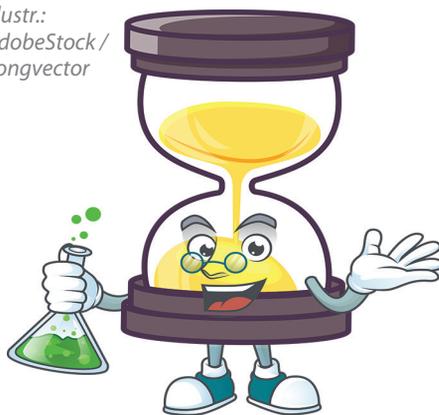
### Wissenschaftszeitvertragsgesetz

## Frist ist Frust

Die Idee hinter dem Wissenschaftszeitvertragsgesetz (WissZeitVG) ist lobenswert: Da sich ein Leben nur schwerlich auf Monatsverträgen aufbauen lässt, werden wissenschaftliche Mitarbeiter an Universitäten und Forschungseinrichtungen höchstens zwölf Jahre über befristete Haushaltsstellen beschäftigt. Danach müssen ihre Verträge entfristet werden.

Es leuchtet ein, dass Dauerstellen den Erkenntnisgewinn in der akademischen Wissenschaft durchaus befeuern können. Schließlich nimmt es jemand, der nur für seinen Lebensunterhalt forscht, vielleicht weniger genau mit der Reproduzierbarkeit von Daten – und späht schneller nach lukrativen Angeboten anderswo. Und natürlich wäre es auch ein Schildbürgerstreich, Personal erst über ein Jahrzehnt zu qualifizieren und dann zu entlassen. Außerhalb von Forschung und Lehre sind unbefristete Verträge nach einer Probezeit ja auch der Standard.

Illustr.:  
AdobeStock/  
kongvector



Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) feiert das WissZeitVG also als Erfolg. Das Statistische Bundesamt allerdings widerspricht. Seit 2000 verdoppelte sich die Anzahl des befristet eingestellten Forschungs- und Lehrpersonals an Universitäten und Fachhochschulen auf 290.000 Mitarbeiter. Der Anteil an Dauerstellen verringerte sich dagegen an Fachhochschulen von sieben auf sechsunddreißig Prozent, an Universitäten von sechsundzwanzig auf magere sieben Prozent. Dank WissZeitVG erhält der Mittelbau nach der Zwölfjahresfrist also nicht etwa einen unbefristeten, sondern gar keinen Vertrag mehr. Auch eine Gesetzesnovellierung von 2016 senkte die Befristungen nur minimal.

Seit Januar 2020 evaluiert nun auch das BMBF, inwieweit das WissZeitVG Kurzbefristungen eindämmt. Ergebnisse sind nicht vor Früh-

jahr 2022 zu erwarten. Bis dahin dürfen jedes Jahr weitere 30.000 Promovierte wählen: Riskieren sie, sich bis zur Rente von einem Drittmittelprojekt zum nächsten zu hangeln? Oder realisieren sie schnellstmöglich das Ende ihrer akademischen Wissenschaftskarriere?

Die Corona-Krise hat die Debatte um eine Reform des WissZeitVG nun erneut angefacht. Um pandemiebedingte Nachteile für befristet Beschäftigte zu verhindern, ergänzte es der Bundestag am 7. Mai 2020 um eine Übergangsregelung: Arbeitsverhältnisse können über die Zwölfjahresfrist hinaus um sechs Monate verlängert werden, insofern sie zwischen dem 1. März und 30. September bestehen und wissenschaftliche Projekte aktuell pausieren. Bundesbildungsministerin Anja Karliczek erklärte: „Für Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler [...] schaffen wir Flexibilität und mehr Planungssicherheit, damit die individuellen Folgen der Corona-Pandemie abgefedert werden können.“

Für ihr schnelles und unbürokratisches Handeln gebühren BMBF und Bundestag definitiv Dank. In Anbetracht einer ein Jahrzehnt langen, meist erfolglosen Jagd nach einer Dauerstelle aber von „Planungssicherheit“ zu sprechen, klingt dennoch wie Hohn.

Seit Jahren fordert die Gewerkschaft Erziehung und Wissenschaft (GEW) eine echte Reform des WissZeitVG. Die neue Corona-Übergangsregelung geht ihr nicht weit genug: „Ob wissenschaftliche Mitarbeiter einen Nachteilsausgleich erhalten, darf nicht von der Willkür der Personalabteilung der Hochschule oder Forschungseinrichtung abhängen. [...] Statt einer Option brauchen wir [...] einen Rechtsanspruch auf Vertragsverlängerung.“

Zusätzlich forderte die GEW alle Haushaltsstellen und Drittmittelgeber auf, nötige Finanzen tatsächlich auch bereitzustellen. Zumindest die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und der Deutsche Akademische Austauschdienst (DAAD) haben bereits zugesagt, ihre Förderrichtlinien an die Coronavirus-Pandemie anzupassen – insofern das Geld von Bund und Ländern kommt. Die Europäische Kommission hat ihre Antragsfristen im Förderprogramm „Horizon 2020“ bereits verlängert.

Die Anzahl an Dauerstellen stockt die Übergangsregelung freilich nicht auf. Selbst eine weltweite Pandemie kann kritischen Stimmen nur beschränkt Gehör verschaffen.

Henrik Müller

# Frisch gefördert

MWK

## Corona-Impfstoff

Die Ludwig-Maximilians-Universität München und die Medizinische Hochschule Hannover wollen unter der Leitung von **Reinhold Förster** einen Impfstoff gegen SARS-CoV-2 entwickeln. Dabei hilft ein alter Bekannter auf Basis eines Pockenvirus: das *Modified-Vaccinia-Ankara-Virus* (MVA), ein attenuiertes Pockenvirus. Die Forschergruppe möchte das menschliche Immunsystem vorwarnen, indem sie die Bauanleitungen der Spike oder S-Oberflächenproteine von SARS-CoV-2 in den Pockenimpfstoff einfügen und somit in die Zelle schleusen. Bislang wird der Impfstoff noch in Tierversuchen getestet. Das Niedersächsische Ministerium für Wissenschaft und Kunst (MWK) unterstützt das Projekt mit 1,7 Millionen Euro.



Reinhold Förster  
Foto: Karin Kaiser/MHH

DFG

## Karzinom und Anion

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) richtet drei neue Forschungsgruppen und eine neue Klinische Forschungsgruppe ein, die mit insgesamt 17 Millionen Euro gefördert werden. Darin enthalten ist eine 22-prozentige Programmpauschale für indirekte Kosten aus den Projekten. Die maximale Förderdauer beträgt zweimal vier Jahre, beziehungsweise zweimal drei Jahre, je nachdem, ob der Antrag vor dem 1. Oktober 2018 eingereicht wurde, oder nicht. Die Hälfte der Projekte beschäftigt sich mit biologisch-medizinischen Fragestellungen:

» „Charakterisierung und *Targeting* der Genomdynamik für eine Subtyp-spezifische Therapie des Pankreaskarzinoms“ – Sprecher: **Volker Ellenrieder**, Leiterin: **Elisabeth Heßmann**, beide Universität Göttingen

» „Integrative Analyse epithelialer SLC26-Anionentransporter – von der molekularen Struktur zur Pathophysiologie“ – Sprecher: **Dominik Oliver**, Universität Marburg

Humboldt-Stiftung

## Deutschland ruft!

Fünf Wissenschaftler aus dem Ausland sollen 2021 die Alexander-von-Humboldt-Proffessur erhalten und ihre Forschung in Deutschland fortführen. Dafür stehen ihnen bis zu fünf Millionen Euro zur Verfügung. Zwei der Preisträger beschäftigen sich mit biowissenschaftlichen Themen:

» **Oskar Hallatschek**, in Deutschland geboren, erforscht aktuell als Biophysiker an der *University of California* in den USA das Zusammenspiel von Mikroorganismen untereinander und ihre evolutionäre Dynamik. Die Universität Leipzig möchte Hallatschek wieder zurück in die Bundesrepublik holen.

» **Bart Thomma** untersucht Bodenorganismen und ihre Wechselwirkungen mit Pflanzen an der niederländischen Universität Wageningen. Die Universität Köln möchte Thommas Expertise gerne hautnah erleben und hat ihn als Preisträger vorgeschlagen.

Die Forscher befinden sich derzeit noch in Berufungsverhandlungen mit den deutschen Universitäten. Werden diese erfolgreich abgeschlossen, winkt die Humboldt-Proffessur.

BMBF

## Pflanzengold

Ferulasäure und ihre Verbindungen sind äußerst vielseitig: Sie können die Lernleistung von Tauffliegen steigern und dienen als Ausgangsstoff für Aromastoffe wie Vanillin und das typische Weizenbieraroma.

Forscher um **Markus Pietzsch** von der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und des dort ansässigen Leibniz-Instituts für Pflanzenbiochemie möchten den Pflanzstoff gerne einfacher und günstiger produzieren – und zwar biotechnologisch mittels *E. coli*. Das Fraunhofer-Zentrum für Chemisch-Biotechnologische Prozesse in Leuna feilt parallel daran, die Herstellung für den industriellen Maßstab zu optimieren. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) ist von dem Projekt begeistert und stellt 1,5 Millionen Euro zur Verfügung.

Juliet Merz

## Preise kompakt

» Ist das Erbgut beschädigt, sollte es schnellstmöglich repariert werden. Im Fall von Doppelstrangbrüchen entscheidet die Zelle dabei meist zwischen zwei Programmen: der fehleranfälligen nicht-homologen Endverknüpfung (NHEJ) oder der fehlerfreien Homologous Recombination Repair (HRR). Maßgeblich an dieser Entscheidung beteiligt ist das Protein UBQLN4 – wie ein Forscherteam um **Ron Jachimowicz** von der Uniklinik Köln vergangenes Jahr herausgefunden hat (Cell 176: P505-519.E22). Die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin belohnt Jachimowicz deshalb mit dem Theodor-Frerichs-Preis, der mit 30.000 Euro dotiert ist.

» **Botond Roska** ist Direktor am Institut für Molekulare sowie Klinische Ophthalmologie Basel sowie Professor an der Universität Basel und erhält den Sanford and Susan Greenberg Visionary Prize „für einzigartig wertvolle Forschung mit den größten Auswirkungen auf den Fortschritt bei der Wiederherstellung des menschlichen Augenlichts“. Der Preis ist Teil der internationalen Initiative „End Blindness by 2020“, die aktuell drei Millionen US-Dollar in Gold zur Verfügung stellt. 250.000 US-Dollar aus diesem Topf gehen an Roska und sind für seine weitere Forschung bestimmt.

» Vergleichsweise wenig Menschen erkranken an Nebennierenkrebs, die Überlebensraten schwanken aber stark. Das einzige zur Behandlung zugelassene Medikament mit dem Wirkstoff Mitotane verspricht zudem keine zuverlässigen Erfolge und verursacht teils schwere Nebenwirkungen. Eine internationale Studie unter der Leitung eines Forscherteams vom Universitätsklinikum Würzburg möchte deshalb Biomarker identifizieren, die vorhersagen, welche Patienten auf Mitotane ansprechen und welche nicht. **Barbara Altieri** ist Erstautorin der daraus resultierenden Publikation, bei der die Forscher vier potenzielle Marker unter die Lupe genommen und festgestellt haben, dass sie sich je nach Stadium der Krankheit unterschiedlich gut eignen (Cancers (Basel) 12(2): 359). Die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie ehrt Altieris Arbeit mit dem Anke-Mey-Preis, der mit 5.000 Euro dotiert ist.

Juliet Merz

## CORONAVIRUS-INFESTIONEN

# Was ist mit den Kindern los?

Die COVID-19-Welle rollt um die Welt, aber anscheinend entwickeln nur wenige Kinder Symptome. Wie ist das zu erklären? Stecken sie sich und andere überhaupt in nennenswertem Ausmaß an? Oder stecken sie einfach die Infektion besser weg? Ein Überblick über die Studienlage.

Foto: AdobeStock / Martin Villadsen



Zur Frage, ob Kinder sich seltener anstecken, hier ein paar Zahlen:

» In dem kleinen italienischen Dorf Vò Euganeo in der Provinz Padua wurden 2.778 der 3.304 dort lebenden Personen auf eine SARS-CoV-2-Infektion untersucht – 66 (2,4 Prozent) waren positiv. Unter 316 getesteten Kindern bis 14 Jahren fand man zwei infizierte (0,6 Prozent), unter den 244 Getesteten der Altersgruppe 15-24 Jahre nur einen positiven (0,4 Prozent).

» Aus Island wurde berichtet, dass in zwei Gruppen von 10.797 und 2.283 Personen 0,8 Prozent beziehungsweise 0,6 Prozent positiv waren, darunter kein Kind unter zehn Jahren. Zusätzlich wurden 9.199 Risikopersonen gezielt getestet, weil sie zuvor im Ausland waren oder Kontakt zu Infizierten hatten – darunter waren 564 Kinder im Alter von unter zehn Jahren. Von diesen waren 6,7 Prozent infiziert,

während 13,7 Prozent aller älteren Personen positiv getestet wurden (*New Engl. J. Med.*, doi 10.1056/NEJMoa2006100).

» Im chinesischen Guangzhou zeigten zehn von 745 getesteten Kindern im Alter zwischen 2 Monaten und 15 Jahren eine positive Diagnose (1,3 Prozent). In dieser Gruppe befanden sich allerdings mehrere Kinder mit schwersten Vorerkrankungen (*Nature Medicine* 26: 502-5).

» In einer weiteren chinesischen Studie verfolgten die Autoren die Ansteckungsketten zwischen 136 Indexpatienten und ihren insgesamt 7.375 Kontakten. Altersverteilt stellten sie folgende Anteile an Sekundär-Infizierten fest: 6,2 Prozent Kinder bis 14 Jahre; 8,6 Prozent in der Altersgruppe zwischen 15 und 64 Jahren; 16,3 Prozent der über 65-Jährigen (*Science* doi 10.1126/science.abb8001). Diese Studie dürfte aber mit großen Schwankungs-

breiten behaftet sein, da in der Gruppe der unter 15-Jährigen nur fünf Infizierte waren und sich unter den Indexpatienten nur ein Kind befand. Zudem scheint der Unterschied zwischen Erwachsenen und Kindern erstmal nicht allzu bedeutend. Allerdings betonte Christian Drosten von der Charité Berlin in einem seiner NDR-Podcasts, man könne aus dem *Supplement* zu der Veröffentlichung herauslesen, dass Kinder bis einschließlich 14 Jahren etwa dreifach weniger empfänglich für eine SARS-CoV-2-Infektion sein dürften als Menschen zwischen 15 und 64 Jahren – wenn man die Zahlen mit der Kontaktwahrscheinlichkeit korreliert. Ältere Menschen über 65 dagegen hätten somit ein 1,5-fach erhöhtes Ansteckungsrisiko.

## Wenig Probanden

Dennoch sind diese Studien mit Vorsicht zu genießen, auch wenn sie teilweise ein *Peer-Review*-Verfahren durchlaufen haben. Zum einen spürten sie nur vergleichsweise wenige infizierte Probanden auf. Und schließlich stammen die Daten aus verschiedenen Ländern, in denen gerade Kinder sehr unterschiedlichen Lebenssituationen und Gesellschaftsstrukturen begegnen. Waren die Kinder zur entsprechenden Zeit beispielsweise isoliert, oder gingen sie in Schulen und Kindergärten? Lebten sie in einer Großfamilie oder alleine mit ihren Eltern? Wie viele Kontakte hatten ihre Familien? Hatten sie schwere Vorerkrankungen? Das sind alles wichtige Faktoren, wenn man zuverlässig herausfinden will, in welchem Maß sich Kinder mit SARS-CoV-2 infizieren.

Auch aus Deutschland kommen erste Daten zur Ansteckung und Infektiosität von Kindern – und zwar von Christian Drosten und seinen Kollegen von der Charité. Die Berliner



Foto: iStock / 4X-image

Solange Kinder das Coronavirus nur malen,....

gingen in einer retrospektiven Studie der Frage nach, wie hoch die Viruskonzentration bei infizierten Kindern im Vergleich mit Erwachsenen ist. Von rund 60.000 in Berlin getesteten Personen waren 3.712 positiv, darunter 49 Kinder bis zum vollendeten zehnten Lebensjahr sowie 78 Jugendliche im Alter von 11-20 Jahren – also wiederum ein vergleichsweise geringer Anteil. Die Viruslast im Rachen jedoch war in allen Altersgruppen ähnlich hoch.

Trotz der großen Zahl an Probanden hat allerdings auch diese Studie deutliche Limits. Einmal ist zu berücksichtigen ist, dass die Kinder seit langem keine Außenkontakte mehr hatten, weil Kitas und Schulen geschlossen waren. Zweitens war das Coronavirus durch Dienst- und Freizeitreisende nach Deutschland eingeschleppt worden – also von Personen, die traditionell mehr Kontakte haben als Mitglieder innerhalb einer Familie. Drittens wurden viele Proben an den Coronavirus-Teststellen genommen, wohin Eltern ihre Kinder wegen der möglichen Infektionsgefahr eher nicht bringen. Schließlich haben Kinder oft keine klaren Symptome – werden also seltener getestet. Und zuletzt kommt noch hinzu, dass die

Symptome erst viele Tage nach der Infektion ausbrechen, sodass die Viruslast im Rachen zu diesem Zeitpunkt bereits gesunken ist.

Dies alles ist bei der Interpretation der Zahlen zu berücksichtigen. Entsprechend vorsichtig fasste Drosten die Ergebnisse in seinem Podcast daher zusammen: „Im Wesentlichen muss man sagen, es gibt keine nachweisbaren Unterschiede in der Viruslast.“ Und weiter: „Es könnte gut sein, dass die Kinder genauso infektiös sind wie Erwachsene.“

### Studien angelaufen

Kurz zuvor hatte der Kinderarzt Georg Hoffmann von der Universitätsklinik Heidelberg in einem Interview mit dem Journalisten Jan-Martin Wiarda festgestellt: „Wir wissen nicht, wie stark Kinder sich überhaupt anstecken, und ob die Tatsache, dass sie so selten sichtbar krank werden, zugleich bedeutet, dass sie die Krankheit viel weniger weitergeben.“ Hoffmann leitet aktuell eine Studie von vier Universitäten in Baden-Württemberg, die klären soll, was diesbezüglich Sache ist im „Ländle“. Proben von jeweils zweitausend Kindern und Elternteilen hätten

sie schon gesammelt, erklärte Philipp Henneke von der Universitätsklinik Freiburg dazu in einem *Press Briefing* am 8. Mai, das das Kölner *Science Media Center* (SMC) organisiert hatte. „Wir werden in den nächsten drei Wochen die Ergebnisse haben.“ Das wäre also Ende Mai – nach Redaktionsschluss, aber kurz vor Erscheinen dieser *Laborjournal*-Ausgabe.

Eines aber verrät Henneke bereits: „Die Allermeisten haben mit Corona bis jetzt nichts zu tun gehabt – das kann ich jetzt schon sagen. Die 15 Prozent aus der Heinsberg-Studie – ich würde mal mutig spekulieren, die werden wir nicht erreichen. Bei weitem nicht.“

Diese Kinder-Studie ist nicht die einzige, die gerade in Deutschland in Arbeit ist. In Braunschweig sammelt man im Rahmen der vom Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung organisierten „LöwenKIDS“-Studie von 500 Kindern, die auf eine akute Infektion hin untersucht werden, je zwei Proben im Abstand von sechs bis acht Wochen.

Das Institut für Diabetesforschung am Helmholtz-Zentrum München hat im Rahmen seiner „Fr1da-Studie“ zu Typ-1-Diabetes bei Kindern Zugriff auf viele Tausend Blutpro-

# Tecan Solutions for COVID-19 Research.



SCAN ME



### Analyze COVID-19 on cellular level

- Reading, imaging and incubation in one instrument for real-time insights
- **High fidelity imaging of cells** with 4 color channels, bright field and 3 magnifications

[www.tecan.com/solutions-for-sars-cov-2-virology-assays-and-anti-viral-drug-screening](http://www.tecan.com/solutions-for-sars-cov-2-virology-assays-and-anti-viral-drug-screening)



**NEW**  
COMING  
SOON

### Benchtop automation of cell assays with Spark® Cyto\*

- Automated cell incubation and analysis of up to 40 plates
- Patented lid lifting technology in Spark Cyto protects plates outside the incubator

\*Available soon

ben. Rund 15.000 Proben davon will man nun rückwirkend von August 2019 bis heute auf Coronavirus-Antikörper hin analysieren. Weitere 50.000 Proben sollen über die nächsten Jahre folgen. Die Forscher verwenden dabei einen Test, den sie selber in Kooperation mit Kollegen des San Raffaele Hospitals in Mailand entwickelten. Es ist ein Luciferase-Immunopräzipitationstest (LIPS-Assay), der Antikörper gegen die Rezeptor-Bindedomäne des S-Proteins von SARS-CoV-2 identifiziert. „Der Test wurde an mehreren tausend Proben durchgeführt, und bisher beträgt die Spezifität in fast tausend Proben, die vor Ende 2019 entnommen wurden, 100 Prozent – während die Sensitivität in Proben von Patienten, die sich von COVID-19 erholt haben, bei über 95 Prozent liegt“, teilte das Institut auf Anfrage mit.

### Das etwas andere Immunsystem

Doch warum sieht es so aus, dass Kinder weniger schwer an COVID-19 erkranken als Erwachsene? Dieses Phänomen sei auch typisch für Infektionen mit HIV, Hepatitis B und dem Epstein-Barr-Virus (EBV), erklärte Ulrike Protzer vom Helmholtz-Zentrum in München im SMC-Press-Briefing. „Wenn sie diese im Kleinstkindalter erwerben, dann lebt das Virus chronisch mit ihnen – oftmals ohne dass sie über die ersten zwanzig Jahre etwas merken.“ Erst danach würden Symptome und entsprechende Probleme auftauchen.

Henneke ergänzte, tatsächlich gäbe es Säuglinge und Kinder mit „extrem hohen Viruslasten“ – sie seien aber klinisch gesund. „Es

ist keineswegs so, dass Säuglinge generell weniger anfälliger sind. Sie gehen einfach anders mit diesen Erregern um.“ Aber wie und warum gehen sie anders mit SARS-CoV-2 um?

Es könnte am Immunsystem liegen. Schließlich unterscheiden sich die Immunsysteme von Kindern und Erwachsenen in ihrem Repertoire an verschiedenen Typen von B-Zellen, T-Zellen, Fresszellen, Cytokinen und so weiter. So haben Kinder von Geburt an mehr natürliche und weniger spezifische Antikörper, die als erste Abwehrkette eines Neugeborenen gelten.

Forscher um Rita Carsetti vom Bambino Gesù Kinderkrankenhaus in Rom berichteten beispielsweise, dass sich Memory-B-Zellen (MBCs) mit dem Oberflächenmolekül CD27 im Laufe des Lebens verändern. Kinder haben demnach vor allem sogenannte CD27<sup>dull</sup>-MBCs (*Cell Rep.* 30, 2963–2977). Diese Immunzellen bringen wenig CD27-Marker auf die Zelloberfläche und bilden IgM-Antikörper mit breiten Spezifitäten. Sie generieren nur wenige Plasmablasten, dafür umso mehr neue MBCs. Bei Erwachsenen dagegen überwiegen CD27<sup>bright</sup>-Zellen, die sich nach dem Zusammentreffen mit einem Antigen zu Plasmablasten differenzieren und antigenspezifische Antikörper bilden.

Auch die Expression von Cytokinen verläuft bei Kindern anders als bei Erwachsenen. Kindliche B-Zellen bilden mehr anti-entzündlich wirkendes Interleukin IL-10, was möglicherweise die Entzündungsreaktion und den damit verbundenen Schaden an den betroffenen Geweben verringert. Dagegen haben ältere Menschen höhere Konzentrationen an proinflammatorischem TNF-alpha und IL-6.

Ob und wie sich diese Unterschiede hinsichtlich der Immunzellen und immunmodulatorischen Molekülen bei Kindern und Erwachsenen überhaupt in der Symptomatik von COVID-19 abbilden, ist aktuell jedoch völlig unklar.

Ebenso könnte auch das Angiotensinkonvertierende Enzym 2 (ACE2) eine Rolle bei der unterschiedlichen Ausprägung von Krankheitssymptomen spielen. Schließlich nutzt SARS-CoV-2 das membranständige Protein als Einfallstor in seine Wirtszellen. Eine kürzlich publizierte Studie von Forschern in Rom weist darauf hin, dass Kinder mehr ACE2 bilden als Erwachsene oder Senioren (*Eur. Respir. J.*, doi 10.1183/13993003.00749-2020). Das ließe natürlich zunächst vermuten,

dass Kinder erst recht krank werden müssten. Allerdings gilt zu berücksichtigen, dass das Enzym die Entzündungsreaktion und damit die Immunantwort dämpft. Geringe ACE2-Aktivität soll demnach auch dafür verantwortlich sein, dass ältere Menschen Entzündungsreaktionen nicht so gut stoppen können – folglich also eher einen Cytokinsturm erleben. Was wiederum genau das ist, was oftmals die heftigen Reaktionen der Älteren auf eine SARS-CoV-2-Infektion auslöst – während Kinder offenbar vor Cytokinstürmen geschützt sind.

Auch dies ist bisher allerdings nur eine Hypothese, warum Kinder COVID-19 im Schnitt besser wegstecken als ihre älteren Mitbürger – wie so viele andere Hypothesen in diesem noch sehr jungen Forschungsgebiet.

Karin Hollricher

### +++ Addendum (15. Mai) +++

Täglich kommen neue Daten zum Coronavirus herein, folglich kann die Laborjournal-Berichterstattung darüber in print kaum topaktuell sein. Die folgenden zwei Informationen zum Thema nehmen wir jetzt nach Redaktionsschluss aber schnell noch mit:

Am 14. Mai gab das britische Office for National Statistics (ONS) per Pressemitteilung bekannt, dass zu jedem Zeitpunkt zwischen 27. April und 10. Mai rund 0,27 Prozent der Bevölkerung im Vereinigten Königreich mit COVID-19 infiziert gewesen sei. Für diese Analyse waren 10.000 Personen unabhängig von Symptomen getestet worden, darunter aber keine Patienten, Bewohner oder Angestellte von Pflegeheimen und Krankenhäusern. Dabei, so das ONS weiter, habe man keine Evidenz für Unterschiede zwischen den Alterskategorien 2-19 Jahre, 20-49 Jahre, 50-69 Jahre sowie 70 und älter gefunden.

Druckfrisch publizierte Lancet ein Paper über ein vermehrtes Auftreten von schweren, normalerweise aber sehr seltenen Gefäßentzündungen bei Kindern – ähnlich wie bei der Kawasaki-Krankheit. Darin beschreiben die Autoren, dass man in Italien seit dem Stichtag 18. Februar zehn Kinder mit dieser pädiatrischen Erkrankung gesehen habe. Das sei ein dreißigfacher Anstieg im Vergleich mit den Fällen von 2015 bis zum Stichtag. Bei acht der zehn „Bambini“ habe man Coronavirus-Antikörper gefunden (The Lancet, doi 10.1016/S0140-6736(20)31103-X).

Inzwischen nehmen die Fälle von schweren Gefäßentzündungen – ähnlich wie beim Kawasaki-Syndrom – bei COVID-19-positiven Kindern zu.

Illustr.: OPENPediatrics



# Tecan Solutions for COVID-19 Testing.



SCAN ME



## High-throughput RNA extraction for SARS-CoV-2 research and detection

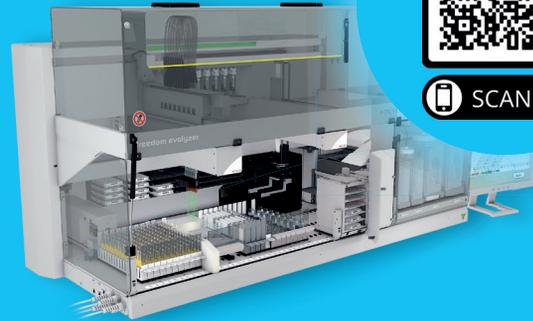
- Extraction of **inhibitor-free viral DNA/RNA** (96 samples in less than two hours) for highly sensitive downstream detection
- Immediate start with **pre-programmed workflows**, including Zymo Research's Quick-DNA/RNA™ Viral MagBead\* on DreamPrep™ NAP

*For research use only  
not for use in diagnostic procedures.*

[www.tecan.com/dreamprep-corona-nap](http://www.tecan.com/dreamprep-corona-nap)



SCAN ME



## Full automation of ELISA testing - IVD-D 98/79/EC compliant system

- Freedom EVOlyzer™ enables **high-throughput ELISA** testing
- Three instrument sizes for processing of up to 720 patient samples per run (8 plates) or parallel processing of 12 different assays per run
- Compliant with **IVD 98/79/EC** and CFR 21 part 11

[www.tecan.com/serological-testing-for-covid-19](http://www.tecan.com/serological-testing-for-covid-19)



SCAN ME



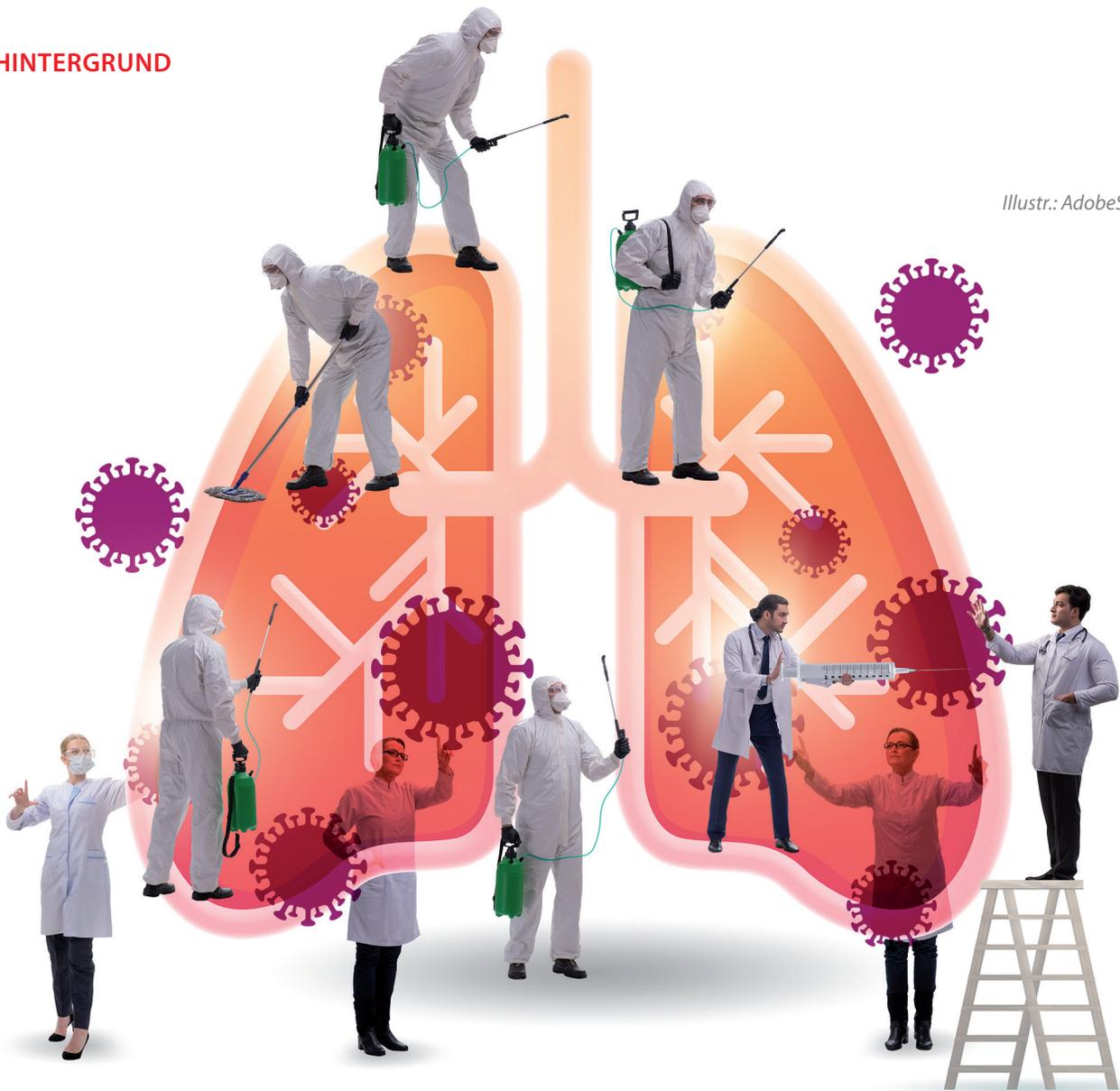
## SARS-CoV-2 IgA, IgG and IgM ELISA kits, CE-IVD \*\*

- Requires only 10 µL serum or plasma (citrate, heparin)
- Fast and reliable results within less than 2 hours
- Protocols available for the Freedom EVOlyzer®

[www.tecan.com/serological-testing-for-covid-19](http://www.tecan.com/serological-testing-for-covid-19)

\*Other magnetic bead-based kits are supported as well.

\*\*Distributed by Tecan-IBL International. Available only for restricted territories. Please contact us to receive more information. The combined use of assays, process script and the Freedom EVOlyzer® has to be validated individually on site by each laboratory.



## COVID-19: Zwischen „mild“ und „tödlich“

*Wir wissen immer noch wenig über die Pathogenitätsmechanismen von COVID-19 – und warum sie sich im Einzelfall so unberechenbar äußern. Fast noch unklarer ist, welche Folgeschäden bleiben könnten.*

Ob die Vokabel „Risikogruppe“ zum Unwort 2020 nominiert wird? Risikogruppe – darunter fallen die wenigen Alten und Kranken, die gar nicht mehr richtig am gesellschaftlichen Leben teilhaben können; diejenigen, die an COVID-19 sogar *sterben* können. Für den „ganz normalen“ Menschen aber gilt: Es droht nur eine Art schlimme Erkältung mit Husten und Fieber.

### Gut gelaunt zur Beatmung

Nein, das hier soll keine Glosse und kein Kommentar werden – daher von nun an ohne Sarkasmus: Tatsächlich wäre es ja eine gute Nachricht, falls sich rückblickend herausstellen würde, dass die Mehrheit der Erkrankten COVID-19 ohne größere Komplikationen übersteht und wieder vollständig gesundet. Bei rund achtzig Prozent der Betroffenen scheint das nach derzeitigem Stand auch der Fall zu sein. Andererseits waren typische Veränderun-

gen der Röntgengedichte innerhalb der Lunge schon in Wuhan ein wichtiges Leitkriterium für die Diagnose von COVID-19. Fibrosen, bei denen funktionelles Lungengewebe durch Bindegewebe ersetzt wird, können schnell zur Langzeitfolge solch einer viralen Lungenzündung werden.

Ebenso mehrten sich die Hinweise, dass SARS-CoV-2 zudem womöglich Organe jenseits der Atemwege befällt. Zwischen „mild“ und „tödlich“ bleiben offenbar viele Graustufen und Variationen, sodass inzwischen keine seriöse Stimme mehr fordert, doch einfach auf den natürlichen Aufbau einer Herdenimmunität zu vertrauen und allein die „Risikogruppe“ bis dahin zu isolieren. Viel drängender stellt sich inzwischen die Frage nach Komplikationen und möglichen Langzeitschäden auch bei klinisch zunächst unauffälligen Verläufen. Kann das Virus gar bei „milden Fällen“ Spuren im Körper hinterlassen?

Tückisch scheint dabei, dass ein Betroffener häufig gar nicht bemerkt, wie ernst es um ihn steht: In den ersten Tagen mögen nur leichte Symptome wie Halsschmerzen und vielleicht erhöhte Temperatur auftreten. Nach einer Woche setzt dann der Husten ein, womöglich noch immer ohne größere Beeinträchtigung. Häufig finden die Patienten noch selber den Weg ins Krankenhaus und sind guter Dinge – wenige Stunden später müssen sie beatmet werden.

Notfallarzt Richard Levitan aus Littleton berichtete am 20. April über solche Fälle – in einem Beitrag, den er für die *New York Times* verfasst hatte. Er habe COVID-19-Patienten gesehen, deren Sauerstoffsättigung beim Eintreffen kaum noch mit dem Leben vereinbar gewesen sei – und doch hätten sie noch ihr Handy benutzt, kurz bevor sie dann intensivmedizinisch aufgenommen wurden. Levitan spricht von einer „*Silent Hypoxia*“, einer unbemerkten Sauerstoffunterversorgung. Offensichtlich ist

die Funktionalität der Lunge dabei zwar stark eingeschränkt, doch ohne dass sich größere CO<sub>2</sub>-Volumina ansammeln. Dadurch entsteht subjektiv kein Gefühl von Atemnot; vielmehr gleichen die Betroffenen den Sauerstoffmangel lange Zeit unbewusst durch eine erhöhte Atemfrequenz aus, ohne sich schlechter zu fühlen.

Auch Ärzte vom Uniklinikum Oslo stellten im April einen Fallbericht zur „Stillen Hypoxie“ vor (*Tidsskr. Nor. Laegeforen* 140(7), doi: 10.4045/tidsskr.20.0299). Ein Mann in den Sechzigern habe sich nach seinem Skiurlaub krank gefühlt. Ihm selbst kamen die Symptome offenbar nicht schlimm vor, denn es waren Familienangehörige, die die Ärzte kontaktiert hatten. Ihren Patienten beschreiben die Autoren als ruhig und gut gelaunt. Doch seine Atemfrequenz lag bei 36 Atemzügen pro Minute und war somit um das Zwei- bis Dreifache erhöht. Als Sauerstoffsättigung des Blutes hatten die Ärzte 66 Prozent ermittelt – normal sind mindestens 95 Prozent. Wenig später stieg die Atemfrequenz auf 48 an, und er musste schließlich intubiert und beatmet werden.

## Wenn Tauchern die Luft wegbleibt

Wie Richard Levitan warnen auch die norwegischen Autoren davor, scheinbar milde Symptome zu unterschätzen. Levitan rät dazu, in jedem Fall die Sauerstoffsättigung zu messen – eine simple Methode, um auch ohne CT und großen Aufwand mögliche kritische Verläufe frühzeitig zu erkennen.

Dass auch junge und sportliche Menschen nachhaltig durch COVID-19 geschädigt werden könnten, berichtet Frank Hartig im Tau-

cher-Fachmagazin *Wetnotes* (Ausgabe 36). Hartig ist leitender Oberarzt am Innsbrucker Uniklinikum und auch als Taucharzt tätig. Sechs Taucher hatte er kürzlich untersucht, die mit SARS-CoV-2 infiziert waren. Im CT seien die typischen Veränderungen der Lunge sichtbar gewesen. „Interessant war und ist, dass es eine bemerkenswerte Diskrepanz zwischen den Befunden und dem Empfinden der Patienten gibt“, schreibt Hartig in seinem Beitrag – was sich mit oben genannten Fallberichten deckt.

Nach fünf bis sechs Wochen haben sich die nun augenscheinlich genesenen Taucher erneut in Innsbruck untersuchen lassen. Noch immer, so schreibt Hartig im Artikel, zeigten zwei bei Belastung eine deutliche Sauerstoffunterversorgung. Vier der sechs Taucher hätten jetzt noch „eindrucksvolle Lungenveränderungen“ im CT.

## Veränderungen auch ohne Symptome

Auf Nachfrage teilt uns Hartig mit, dass die von ihm untersuchten Taucher eine schwere COVID-19-Lungenentzündung hatten. Jedoch sei deren Erkrankung in dem Sinne „relativ mild“ gewesen, als dass kein stationärer Aufenthalt notwendig gewesen war. „Über Langzeitschäden wissen wir noch nichts“, räumt Hartig ein, doch bei einigen Veränderungen, die man derzeit sehe, sei nur schwer vorstellbar, dass sie vollständig ausheilen. „Es läuft gerade an unserer Uniklinik für Innere Medizin eine prospektive Studie zu Folgeschäden nach COVID-19-Infektionen“, gibt Hartig einen Ausblick.

Dass sich auch bei subklinischen Patienten die Lunge verändern kann, berichten Shohei

Inui und Kollegen aus Japan. 104 Infektionsfälle im Alter zwischen 25 und 93 Jahren hatten die Forscher untersucht. Sie alle waren Passagiere des Kreuzfahrtschiffes *Diamond Princess*, das im Februar in Japan unter Quarantäne stand und damit unfreiwillig zu einem Versuchslabor wurde. 73 Prozent der Patienten waren asymptomatisch – von diesen jedoch entwickelte rund die Hälfte dennoch Trübungen auf der Lunge im Röntgenbild. Allerdings war der Schweregrad von CT-Veränderungen geringer als bei den symptomatisch Erkrankten; letztere hatten zudem in achtzig Prozent der Fälle auffällige Befunde (*Radiol. Cardiothorac Imaging* 2(2), doi: 10.1148/ryct.2020200110).

## Lungenschäden könnten bleiben

Auch bei symptomfreien Verläufen kommen also immer wieder messbare Veränderungen vor, die sich in der Lunge oder der Sauerstoffsättigung zeigen. Ebenso können augenscheinlich genesene Patienten noch Wochen später Lungenveränderungen im CT aufweisen. Zumindest im Fall der sechs Tauchersportler dürfte unwahrscheinlich sein, dass deren Lungen schon vor COVID-19 geschädigt waren – denn offensichtlich war deren Tauchtauglichkeit in der Vergangenheit ja festgestellt worden. Über wirkliche Langzeitschäden lässt sich aber bislang nur spekulieren, denn schließlich kennen wir COVID-19 erst seit einem knappen halben Jahr.

Nun gab es schon 2002 und 2003 mit SARS-CoV-1 ein genetisch ähnliches Coronavirus, das ebenfalls Lungenschäden hervorrufen konnte. Erst kürzlich veröffentlichten Pekinger Forscher um Peixun Zhang Ergebnisse einer Fol-



## Reagenzien und Kits für den Nachweis von SARS-CoV-2 und die Coronavirus-Forschung

- ☉ Skalierbare Lösungen für die RNA-Extraktion: manuell, automatisiert im Bench-Top- oder Hochdurchsatz-Format
- ☉ PCR-Reagenzien, einschließlich qPCR und RT-qPCR
- ☉ RNase-Inhibitoren zum Schutz vor RNA-Abbau
- ☉ Reporter-Technologien für die Virusforschung und Impfstoffentwicklung

[www.promega.de/COVID19](http://www.promega.de/COVID19)

low-Up-Studie aus einer Beobachtungszeit von 15 Jahren (*Bone Res.* 8: 8). Die Wissenschaftler hatten in dieser Zeit mehr als siebzig Patienten begleitet, die SARS zuvor überlebt hatten. Deren Lungenschäden verbesserten sich vor allem innerhalb des ersten Jahres. Zwischen 2004 und 2018 jedoch konnten die Autoren kaum noch Heilungsprozesse nachweisen; Läsionen, die nach einem Jahr noch sichtbar waren, blieben also in den meisten Fällen auch weiter bestehen oder heilten nur unwesentlich weiter aus.

Zurück zu COVID-19: Die neue Coronavirus-Variante soll auch in der Lage sein, andere Organe als die Lunge zu befallen. Über Riechverlust und mögliche Beteiligung des zentra-

len Nervensystems hatten wir bereits online berichtet (siehe [laborjournal.de/editorials/1990.php](http://laborjournal.de/editorials/1990.php) oder [laborjournal.de/editorials/1975.php](http://laborjournal.de/editorials/1975.php)). Auch das Endothel der Blutgefäße soll das Virus angreifen und so Thrombosen auslösen können. Ebenso scheint regelmäßig die Niere in Mitleidenschaft gezogen.

### Jenseits der Lunge

Erst kurz vor Redaktionsschluss haben Forscher unter Federführung des Nephrologen Tobias Huber vom Hamburger Universitätsklinikum Eppendorf Ergebnisse hierzu bekanntgegeben, an denen auch der Pathologe Klaus Püschel mitgearbeitet hat. Die recht knappe Mit-

teilung zu den Autopsie-Befunden von 27 an COVID-19 verstorbenen Patienten ist vorab online im *New England Journal of Medicine* erschienen (doi: 10.1056/NEJMc2011400). Die Autoren bestimmten die Virenlast in Lunge, Rachen, Herz, Leber und Gehirn – und fanden die meisten Virus-Partikel in den Atemwegen. Darüber hinaus zählen aber offenbar die Nieren zu den bevorzugten Zielen des Erregers, was konsistent ist mit den Berichten über Nierenschäden bei COVID-19-Patienten.

### Myokarditis eher selten

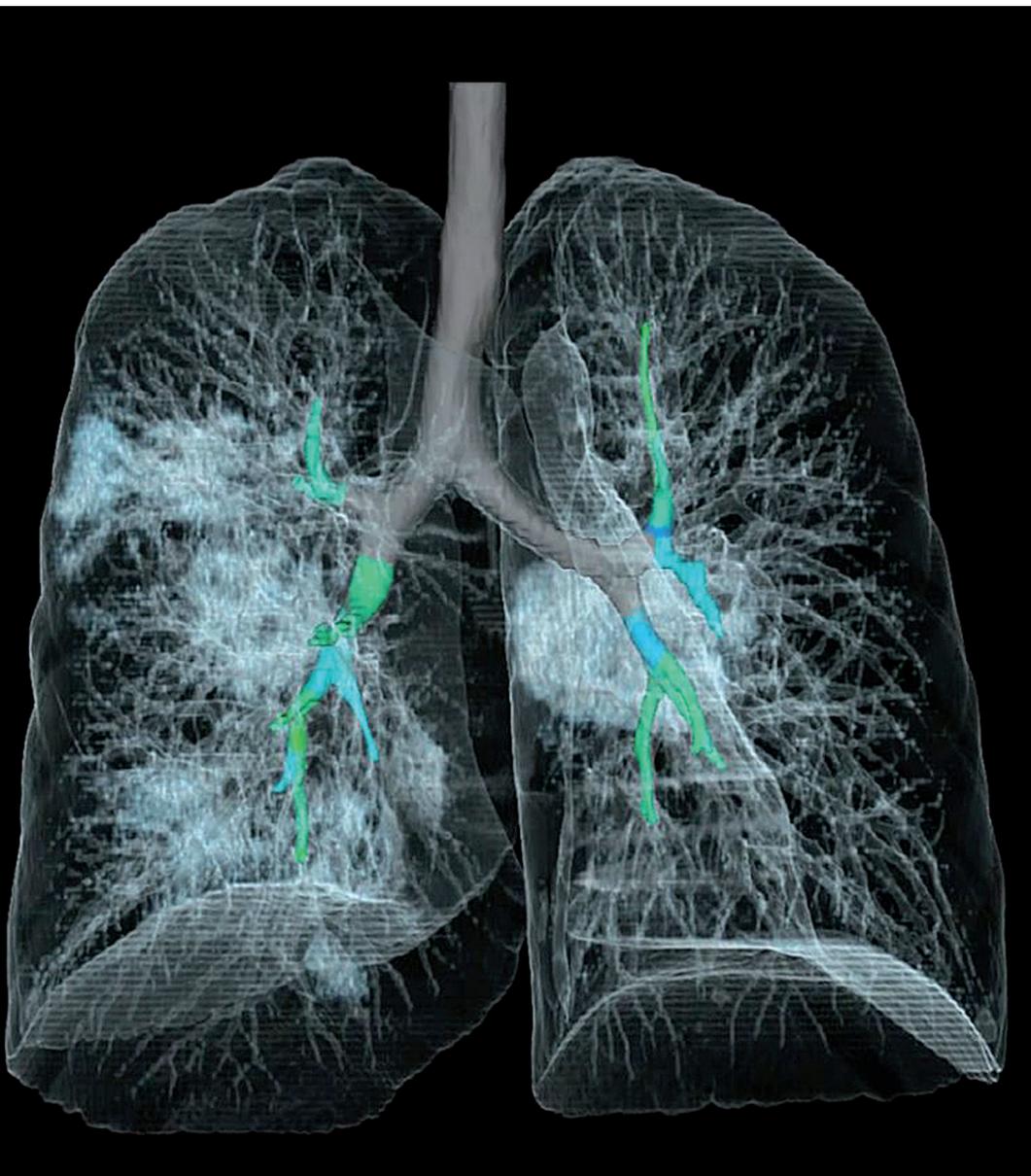
Dass Erkältungsviren auch andere Organe befallen können, ist eigentlich keine neue Erkenntnis. So findet Karin Klingel, Leiterin der Kardiopathologie und Infektionspathologie an der Uniklinik Tübingen, zum Beispiel regelmäßig Coxsackie-Viren in Biopsien von Herzgewebe. Solche Viren können nämlich nicht nur Erkältungen, sondern auch eine Herzmuskelentzündung auslösen – mit schlimmstenfalls tödlichen Folgen, falls man den Infekt nicht ordentlich auskuriert ([laborjournal.de/editorials/1276.php](http://laborjournal.de/editorials/1276.php)).

Klingel hatte auch im Zusammenhang mit SARS-CoV-2 damit gerechnet, ähnliche Befunde zu bekommen. Ganz erwartet stellt sie aber fest: „Ich hatte aktuell nicht einen Patienten mit einer typischen lymphozytären Myokarditis, die sicher alleine auf eine SARS-CoV-2-Infektion zurückzuführen war.“ Bislang, so Klingel, habe sie Material von rund zwanzig lebenden Patienten und etwa ein Dutzend Biopsien Verstorbener auf kardiologische Veränderungen hin untersucht. „Ich will nicht ausschließen, dass SARS-CoV-2 auch eine lymphozytäre Myokarditis verursachen kann“, stellt sie klar, „aber wenn, scheint das eher selten der Fall zu sein.“

Klingel sieht mit Sorge auf die Flut von Veröffentlichungen, die derzeit rund um COVID-19 erscheinen. Denn häufig seien die Ergebnisse nicht sorgfältig aufbereitet. Dass man wichtige Beobachtungen hierzu schnell bekanntmacht, findet sie grundsätzlich richtig. „Aber dann muss man es als Einzelfallbericht kenntlich machen und darf das nicht verallgemeinern.“

*3D-Volumengraphik nach computertomographischer Analyse der Lungen eines COVID-19-Patienten. Manche Spezialisten befürchten, dass die milchglasartigen Trübungen sich zu irreversiblen fibrotischen Veränderungen des Lungengewebes ausweiten können.*

*Foto: Peng Liu, Hunan Normal University*



Kritisch sieht sie auch die Daten, die jetzt aus Hamburg erschienen sind. Schließlich habe Püschels Team viel mehr Verstorbene obduziert, als im Paper erwähnt werden. „Anstatt die alle aufzuarbeiten, nimmt man jetzt 27 heraus.“ Was sie auf den bislang veröffentlichten Bildern sieht, überzeuge sie nicht. „Es wird gesagt, dass das alle Organe betrifft, doch wir sehen das hier bei uns nicht und können das nicht bestätigen“, wundert sich Klingel.

## Sorgfalt zählt

Ein mögliches Problem: Bei schweren Infektionen werden Viren manchmal kurz vor dem Tod in alle möglichen Organe gespült. Solch eine „Virämie“ habe sie im Zusammenhang mit COVID-19 auch schon gesehen, so Klingel. Doch es reiche nicht, einen Erreger in einem Organ wie der Leber nachzuweisen. „Ich muss doch erst noch zeigen, dass sich das Virus auch in Leber-spezifischen Zellen befindet und sich dort repliziert.“

Für Klingel bleibt daher ein recht ernüchterndes Fazit: „Man weiß noch nicht viel und muss allen Fragen sorgfältig nachgehen; deshalb halte ich nichts von Schnellschüssen.“ Leider, so stellt Klingel weiter fest, sei das Virus sehr infektiös. „Das Social Distancing müssen wir daher wohl noch eine ganze Zeit lang aufrechterhalten.“

Und was sagen die Betroffenen, die wirklich mitreden können – weil sie COVID-19 selber durchgemacht haben? Nicht repräsentativ, aber ganz persönlich hat der Autor dieses Beitrags über Rückmeldungen aus dem Bekanntenkreis fünf Personen ausfindig gemacht, die im März erkrankt und per PCR-Test bestätigt worden sind. Alle von ihnen waren zuvor gesund und berufstätig – und somit nicht Teil der klischeehaften „berenteten Risikogruppe“. Zwei waren fast symptomfrei, die drei anderen hingegen lagen flach wie bei einer Grippe. Die Älteste unter ihnen, eine 61-jährige Frau, musste sogar kurzzeitig stationär im Krankenhaus behandelt werden. Drei der Betroffenen haben noch immer eine Beeinträchtigung beim Riechen und Schmecken.

„Freiwillig würde ich das nicht noch einmal mitmachen wollen“, erzählt eine 39-jährige Frau mit einem recht typischen, „lediglich“ grippe-

ähnlichen Verlauf, die sich zu Hause auskurieren konnte. Sie habe allerdings jetzt, zwei Monate nach dem positiven Test, immer noch mit Kurzatmigkeit und Erschöpfung nach kurzen Belastungen wie Treppensteigen zu tun.

## Belastung auch ohne Virus

Fest steht wohl, dass die Lunge zwar nicht der einzige, aber doch ein klarer Angriffspunkt für das neue Coronavirus ist. Über eine vermin-

derte Sauerstoffsättigung sowie höhere Atem- und Herzfrequenz kann dann aber das gesamte Herz-Kreislauf-System belastet werden – selbst wenn das Virus nicht direkt dort hingelangt. Eigentlich sollte das schon ausreichen, um nicht leichtfertig mit dieser Pandemie umzugehen. Auch oder gerade weil wir noch nicht viel über SARS-CoV-2 wissen.

Mario Rembold

## Always the **right perspective**

Fine Science Tools bietet mehr als 1000 hochwertige chirurgische und mikrochirurgische Instrumente aus europäischer Herstellung für Forscher und Wissenschaftler. Was auch immer Sie benötigen – Lupen, Federschere, Pinzetten, chirurgisches Zubehör, Skalpelle, Klemmen und vieles mehr – Unsere Produkte erfüllen höchste Ansprüche. Für Kompetenz, Qualität, Auswahl und garantierte Zufriedenheit: Fine Science Tools.

**FINE SURGICAL INSTRUMENTS FOR RESEARCH™**  
VISIT US AT [FINESCIENCE.DE](https://www.finescience.de) OR CALL +49 (0) 6221 90 50 50



## SYNTHETISCHE ZELLEN

# Das Leben neu erfinden

*Forscher können heute in vitro die Teilung von Membranvesikeln steuern oder Mini-Genome im Reagenzglas replizieren, die ihre eigene Polymerase codieren. Außerdem erzeugen sie synthetische Organellen und künstliche Chloroplasten. Vieles steckt noch in den Kinderschuhen, doch der Kreativität in der synthetischen Biologie scheinen kaum Grenzen gesetzt.*

Gene ausknocken oder in andere Organismen einbringen, ist mittlerweile molekularbiologische Routine. Auch wenn dabei schon mal ein Quallenprotein in einer Mauszelle leuchtet – von Grund auf neue Lebewesen entstehen dabei nicht. In der synthetischen Biologie aber verfolgen einige Forscher genau diese Idee: Leben erschaffen, wie es die Evolution nicht hervorbringen könnte. Einige wollen hier möglichst komplett bei Null anfangen und synthetische Zellen *bottom up* konstruieren.

Doch womit würde ein Zell-Designer beginnen? Das wohl augenscheinlichste Merkmal eines Lebewesens ist seine Grenze zur Umwelt. Alles, was auf unserem Planeten als lebendig gilt, besteht aus mindestens einer Zelle, und die trennt ihr Inneres durch eine zweischichtige Membran von der Außenwelt. Auch im Labor kann man leicht Vesikel herstellen, die von einer Doppellipidschicht sphärisch umschlossen sind. Denn diese Konstellation ist energetisch günstig, weil die hydrophoben „Schwänzchen“ der Lipidmoleküle so vom wässrigen Teil innerhalb und außerhalb des Vesikels abgeschirmt sind.

„Membranen sind ein fundamentaler Bestandteil aller Zellen“, betont Biophysiker Roland Knorr. Am Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung in Potsdam leitet er eine Arbeitsgruppe zur Dynamik von Biomembranen in der Abteilung von Reinhard Lipowsky. Kürzlich ist das Team der Frage auf den Grund gegangen, wie sich ein Vesikel mit einer Doppellipidmembran teilen kann. Ergebnisse hierzu haben die Wissenschaftler Anfang des Jahres in *Nature Communications* veröffentlicht, zusammen mit Max-Planck-Kollegen aus Mainz (11(1): 905).

## Asymmetrische Schichten

Ob biologisch oder künstlich: Bevor sich eine Zelle teilen kann, muss sich zunächst die Membran verformen und einschnüren. „Es gibt eine ganze Reihe molekularer Mechanismen, die Membrankrümmung erzeugen“, erklärt Erstautor Jan Steinkühler. „Vielen Mechanismen gemeinsam ist, dass sie eine asymmetrische Membran voraussetzen.“ Indem man die äußere und die innere Lipidschicht also unterschiedlich designt, kann man auch die Form eines Vesikels vorbestimmen. Steinkühler, der bis vor kurzem noch in Potsdam forschte und jetzt am *Center for Synthetic Biology* der *Northwestern University* in

Evanston (USA) arbeitet, ist ebenfalls fasziniert von der Art und Weise, wie sich Membranen organisieren. Man könne sich eine Biomembran als zwei Schichten vorstellen, die eine Oberflächenspannung zum umgebenden Wasser besitzen. „Wenn die Membran in ihrer Schichtzusammensetzung asymmetrisch ist, können die beiden Oberflächenspannungen verschieden sein – und da die Membran flüssig und flexibel ist, nimmt sie eine Krümmung an, die die gesamte Oberflächenspannung minimiert.“

## Membranmechanik reicht

Es gibt unterschiedliche Wege, Lipide oder andere amphiphile Moleküle so zu designen, dass sie sich zu einer asymmetrischen Doppelschicht anordnen. In Potsdam aber wollten die Forscher die Form bereits bestehender Vesikel dynamisch verändern. Dabei kam ein *Green Fluorescent Protein* (GFP) zum Einsatz, das mit einem *His-Tag* versehen war. Die Histidine am GFP ermöglichen nämlich eine nicht-kovalente und damit reversible Bindung des Proteins an die Membran. Über die Fluoreszenz der Vesikel kann man im Experiment auf die Proteindichte auf der Membran schließen. Gibt man zu bereits gebildeten Vesikeln GFP hinzu, so bindet das Protein folglich nur auf der Außenseite und erzeugt eine Asymmetrie zwischen beiden Monolayern. Je mehr GFP die Forscher zugaben, desto stärker wurde die Krümmung. Die zuvor runden Vesikel nahmen dann mehr und mehr die Form einer Hantel an. Ab einer gewissen GFP-Dichte auf der Außenmembran wird die Kraft, die auf den Hals der Hantel wirkt, so groß, dass sich dieser durchschnürt und zwei Tochtervesikel freigibt.

„Wir haben gezeigt, dass im Gegensatz zur vorherrschenden Meinung keine spezifischen Proteine wie ESCRT oder Dynamin notwendig sind, um eine Membran zu teilen“, hebt Steinkühler ein wesentliches Resümee der Publikation hervor. „Die Elastizität der asymmetrischen Membran und die Form des Vesikels reichen aus, um die dafür notwendige Kraft zu erzeugen.“ Das Paper zeigt verschiedene Fotos der Vesikel; einige schnüren kleine Ausknospungen ab, während andere sich sehr gleichmäßig teilen. „Das können wir steuern über das Verhältnis zwischen Volumen und Oberfläche des Vesikels“, geht Steinkühler auf die Details ein. Je kleiner

dieses Verhältnis wird, desto ähnlicher werden die Tochtervesikel in ihrer Größe. „Wir haben dieses Verhältnis hauptsächlich osmotisch gesteuert“, so Steinkühler, „doch man könnte ebenso die Fläche der Membran ändern.“

Möglicherweise spielen solche rein mechanischen Membraneigenschaften auch in der Natur eine wesentliche Rolle bei der Zellteilung. Steinkühler verweist auf eine Arbeit britischer Forscher aus dem Jahre 2013 (*Cell* 152(5): 997-1007). Die Autoren hatten das eigentlich für die Zellteilung der meisten Bakterien notwendige und zum Tubulin homologe FtsZ-Protein in *Bacillus subtilis* unterdrückt. In einem zellwandfreien Stadium war das Bakterium aber trotzdem in der Lage, sich zu teilen – zumindest eine Mutante, die verstärkt Membranlipide synthetisiert. Hier ermöglichte also offenbar allein die Vergrößerung der Membranoberfläche im Verhältnis zum Volumen eine Teilung. Auch Roland Knorr ist daher sicher, dass man viele biologische Prozesse besser verstehen wird, wenn mehr Details zur Membranmechanik erforscht sind. „Momentan hat man noch das Dogma im Kopf, dass fast alles in der Zelle durch Proteine geregelt wird“, so sein Eindruck. „Dass Membranproteine circa ein Viertel aller Proteine ausmachen, dass sie gleichzeitig die Mehrheit der pharmazeutischen Zielmoleküle stellen, unterstreicht die biologische Bedeutung der Zellmembran.“

## Replikation im Reagenzglas

Nun steckt hinter der Teilung einer biologischen Zelle natürlich mehr als nur das Abschnüren eines Membranvesikels: Vor allem repliziert ein Lebewesen vor der Teilung auch die eigene DNA. Chemisch ist das Kopieren eines DNA-Abschnitts ein Kinderspiel fürs Bio-Grundstudium: Die passenden *Primer*, die vier Nucleosid-Triphosphate und eine Prise Taq-Polymerase in die richtige Pufferlösung geben, die zu replizierende Vorlage nicht vergessen, dann ein paar PCR-Zyklen fahren – und fertig sind die DNA-Kopien. 2011 haben Forscher aus Japan auf diese Weise auch DNA in Vesikeln vermehrt. Gleichzeitig sorgten sie für Bedingungen, unter denen die Vesikel ihre Membran vergrößerten und sich teilten (*Nat. Chem.* 3(10): 775-81). Man könnte also sagen, dass hier künstliche DNA-haltige Zellen gewachsen sind und sich geteilt haben.

Allerdings enthalten diese Vesikel keinerlei sinnvolle Information in ihrer DNA. Weder ist darin deren Aussehen, Form oder Wachstum codiert, noch ist die Basenfolge in irgendeiner Weise relevant für die eigene Replikation. Von der DNA geht also keinerlei Informationsfluss aus. Im Gegenteil kann man beliebige und komplett sinnfreie Nukleotidstränge darin replizieren lassen. Selbst wenn man das „Erbgut“ komplett wegließe, würden sich die Vesikel vermehren.

Einen Schritt weiter gehen möchte da Hannes Mutschler vom Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried. „Wir wollen gerne lebensähnliche Systeme aus unbelebten Komponenten zusammenbauen“, erklärt der Leiter der Forschungsgruppe „Biomimetische Systeme“. Dazu gehört ein Genom, das für Proteine codiert, die wiederum die Replikation des Genoms steuern. „Unser Vorbild ist das zentrale Dogma der Molekularbiologie“, so Mutschler. Damit meint er die DNA als Informationsspeicher, die Proteine als Werkzeuge und die RNA als Zwischenschritt beim Realisieren der Information. Ein System, wie es sich Mutschler vorstellt, wäre also auch fähig zur Transkription und Translation.

„Bisher ist es noch nie gelungen, Leben von Grund auf neu zu erschaffen“, räumt Mutschler

ein. Trotzdem oder vielleicht gerade deshalb fasziniert ihn die *Bottom-up*-Herangehensweise: Möglichst minimal beginnen und dabei nach und nach Komponenten zusammenbringen, die aus unbelebter Chemie lebensähnliche Abläufe machen. Im Februar haben Forscher um Mutschler nun ein System in *Nature Communications* vorgestellt, das zumindest in einem gewissen Rahmen in der Lage ist, sich selbst zu replizieren und dabei auch für die DNA-Replikation notwendige Proteine selber synthetisiert (11: 904).

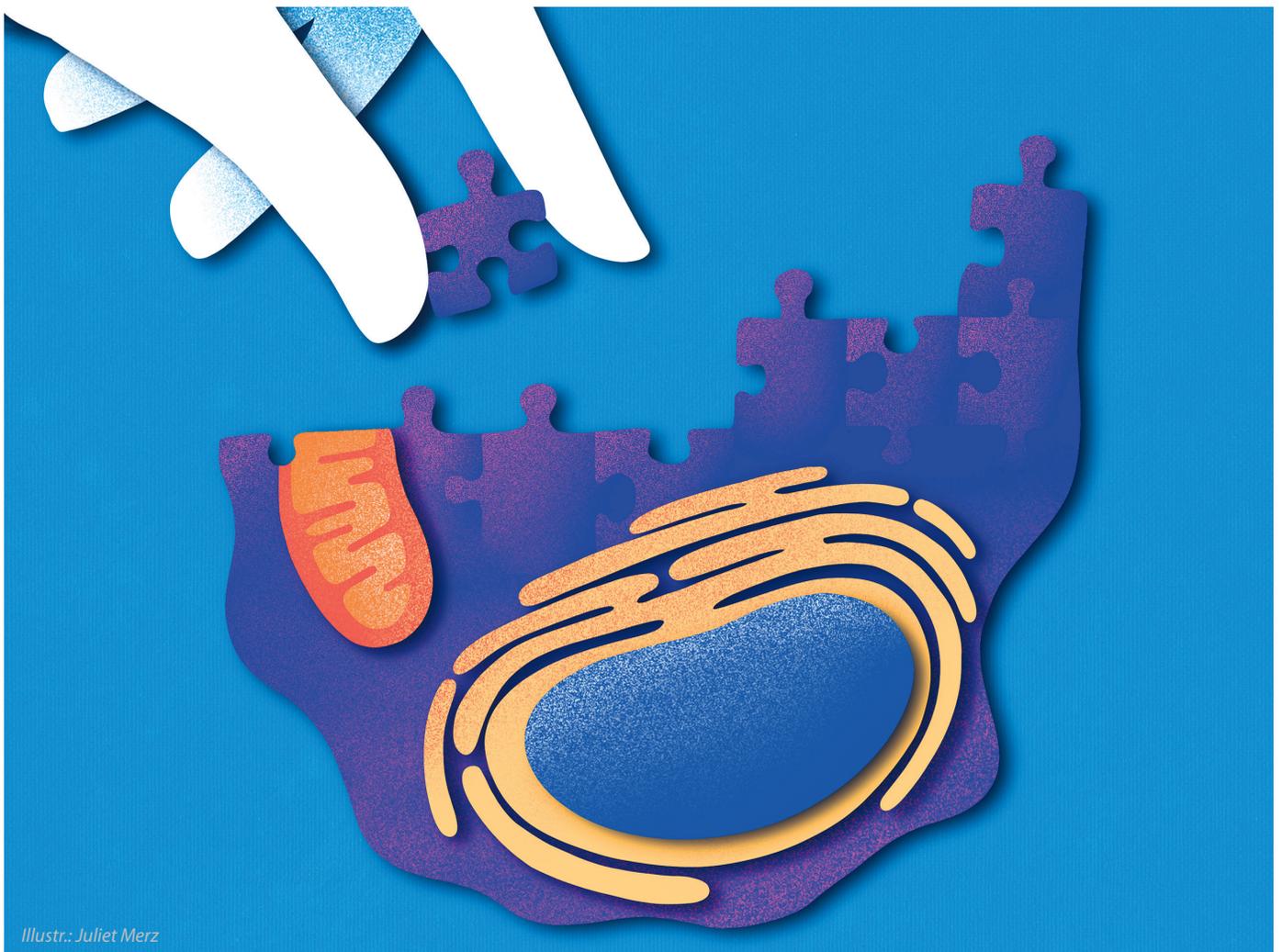
### Wie ein kleines Bakteriengenom

„Eigentlich haben wir keine besonders exotischen Komponenten kombiniert“, stellt Mutschler fest. Ein wesentlicher Bestandteil ist ein *In-vitro*-Translationssystem, das es erlaubt, Proteine außerhalb der Zelle quasi im Reagenzglas zu synthetisieren. „Da gibt es auch kommerzielle Anbieter, die das verkaufen, und wir haben so etwas für unsere Zwecke abgewandelt.“ Die DNA des Systems umfasst rund 116 Kilobasen und ist auf mehrere Plasmide verteilt. „Das Genom ist modular aufgebaut, man könnte sagen, es enthält viele kleine Chromosomen“, so der Martinsrieder Forscher. In diesem „Genom“ codiert sind auch rund dreißig Translationsfak-

toren, die dann für ihre eigene Synthese aus der transkribierten RNA sorgen. Außerdem codiert und synthetisiert das System seine eigene Polymerase, die aus dem Phi29-Phagen stammt.

Alle Komponenten schwimmen frei in einem Reaktionsgefäß und sind nicht von einer Membran umschlossen. Und auch sonst bleibt das System derzeit noch weit vom biologischen Leben entfernt. Aber: „Wir haben immerhin die DNA-Replikation hinbekommen – etwas unreguliert, doch es funktioniert“, freut sich Mutschler. Im Gegensatz zu einer PCR muss man keine Temperaturzyklen fahren, sondern kann das gesamte Experiment bei dreißig Grad Celsius laufen lassen. Die DNA-Menge von insgesamt mehr als einhundert Kilobasenpaaren erreicht dabei die Größenordnung der Genome einiger endosymbiontischer Bakterien (*Genome Biol. Evol.* 5(9): 1675-88).

Auch Translation finde definitiv statt, betont Mutschler. „Das wissen wir, weil wir Aminosäuren mit Isotopen markiert und später in Proteinen gefunden haben.“ Im Diskussionsteil der Arbeit räumen die Autoren aber ein, dass derzeit nicht klar sei, welche der neu synthetisierten Proteine tatsächlich funktionell sind. Schließlich muss sich eine Aminosäurekette auch korrekt falten, und ebenso sind post-



Illustr.: Juliet Merz



Zukunftsmusik: Photovoltaik-Anlagen gekoppelt mit künstlichen Chloroplasten.  
Foto: Pixabay/Antrianias

translationale Modifikationen in biologischen Zellen keine Seltenheit.

„Für die Translation müssen wir auch Ribosomen von außen zugeben“, verweist Mutschler auf einen weiteren Punkt, der noch auf der To-do-Liste steht. „Derzeit extrahieren wir Ribosomen noch aus lebenden Zellen, weil uns andernfalls Komponenten fehlen, die wir noch nicht wirklich verstehen.“ Das Vorhaben, eine synthetische Zelle *bottom up* zusammenzubauen, steht also erst am Anfang. Zudem gilt es zu bedenken, dass jedes biologische Leben ja bereits in einem zellulären Kontext startet. Von Beginn an ist schon Cytoplasma mit all seinen Bestandteilen vorhanden. „Das nachzubauen ist so, als ob man in ein fahrendes Auto einsteigt“, bringt es Mutschler auf den Punkt.

Eines Tages aber könnte man mit künstlich erschaffenen Zellen vielleicht auch technologische oder biomedizinische Verfahren optimieren, die mit rekombinanten Organismen nur schwer zu realisieren wären. „Denn in einem biologischen Organismus geht halt sehr viel Energie für einen Overhead an vielen zusätzlichen Prozessen drauf“, so Mutschler. Ein synthetisches Lebewesen hingegen würde man dann allein auf die gewünschte Aufgabe hin optimieren und hätte viel mehr Kontrolle über die einzelnen Prozesse.

## Unperfekte Evolution

In diese Richtung denkt auch Tobias Erb und lässt sich dabei von der Photosynthese der Pflanzen inspirieren. Der Leiter der Abteilung „Biochemie und Synthetischer Metabolismus“ am Max-Planck-Institut für terrestrische Mikrobiologie in Marburg findet, dass die Evolution nicht für jedes Problem auch die perfekte Lösung bietet. „Die Natur ist am Anfang sehr kreativ, aber wenn sie eine Lösung findet, bleibt sie dabei und versucht, diese eine Methode zu optimieren“, analysiert Erb die Ergebnisse natürlicher Selektionsprozesse. „Von da an ge-

lingt der Natur aber nur sehr selten der Sprung in eine komplett neue Lösung.“

Auch bei der Photosynthese macht Erb solche Schwachstellen aus. „Die Pflanze wandelt nur rund ein Prozent der Sonnenenergie in für uns verfügbare Biomasse um – Solarzellen schaffen zwanzig Prozent.“ Jedoch sei es bislang schwer, die über Photovoltaik eingefangene Energie auch zu speichern. „Sie können damit Wasserstoff herstellen und haben darin noch etwa sechs Prozent der Sonnenenergie gespeichert“, so Erb. „Aber wir kennen bislang kein effizientes Verfahren, um damit CO<sub>2</sub> aus der Atmosphäre in organischen Molekülen zu binden.“

Beim Anreichern von CO<sub>2</sub> haben die Pflanzen demnach die Nase vorn. Sie können das Gas aus der Atmosphäre aufnehmen und in den Chloroplasten konzentrieren. Der Kohlenstoff wird dann im Calvinzyklus reduziert letztlich zu Biomasse verbaut. Das hierfür notwendige Enzym Ribulose-1,5-bisphosphat-Carboxylase/Oxygenase – besser bekannt unter dem Namen RubisCO – sei aber recht fehleranfällig, weiß Erb. „Sie ist einerseits langsam und macht andererseits Fehler. Und verbessert man ihre Geschwindigkeit, erhöht man auch die Fehlerate.“ Aus diesem Dilemma komme man nicht heraus. Das Phänomen ist als Photorespiration bekannt – dabei bindet die RubisCO Sauerstoff anstatt CO<sub>2</sub>, und diese Fehlerrate kann bis zu zwanzig Prozent betragen.

Allerdings kennt man effizientere Carboxylasen aus Bakterien. Erb und seine Kollegen haben sich ein solches Enzym aus *Methylobacterium extorquens* geborgt, eine Enoyl-CoA-Carboxylase/Reduktase – kurz: ECR. Die Marburger hatten schon vor Jahren begonnen, am Calvinzyklus herumzutüfteln, um den Kohlenstoff statt über die RubisCO mithilfe der bakteriellen ECR zu fixieren. Heraus kam letztlich ein komplett neuer Zyklus, für den Erbs Team erst passende Enzyme zusammenstellen musste. Die Forscher hatten sich aus insgesamt neun verschiedenen Organismen bedient; einige Pro-

teine wurden auch noch im Labor weiter optimiert. 2016 stellten die Stoffwechselfühtler dann ihren „CETCH-Zyklus“ vor (*Science* 354 (6314): 900-4). „Wir wollten ein Akronym, das ‚catchy‘ klingt“, spielt Erb auf die Phonetik des Namens an. Ausgeschrieben liest sich das Ganze etwas umständlicher: Crotonyl-CoA/Ethylmalonyl-CoA/Hydroxybutyryl-CoA-Zyklus.

Bislang ist es noch nicht gelungen, diesen aus 17 Enzymen designten Stoffwechselweg vollständig in *E. coli* oder gar einer eukaryotischen Zelle zu implementieren. Allerdings funktioniert die Reaktion *in vitro* und fixiert CO<sub>2</sub> um zwanzig Prozent effizienter als der natürliche Calvinzyklus. „Wir waren naiv genug, die 17 Enzyme einfach zusammenzuwerfen“, scherzt Erb im Rückblick auf die damaligen Experimente. Denn schließlich ist es schon für eine biochemische Kaskade aus zwei oder drei Reaktionsschritten nicht selbstverständlich, dass diese unter denselben Bedingungen ablaufen; in einer biologischen Zelle gibt es schließlich auch abgegrenzte Zonen und eigene Organellen für einzelne Reaktionsschritte. Für CETCH ist genau das aber gelungen. „Da stehen sieben bis neun Jahre Laborarbeit drei Milliarden Jahren Evolution gegenüber“, freut sich Erb.

## Erweiterter Code

Eine Übersicht über die Entwicklung des CETCH-Zyklus hat Erb zusammen mit seinen Kollegen Iria Bernhardsgrütter und Gabriele Stoffel Anfang des Jahres veröffentlicht (*BIOspektrum* 26: 24-7). Außerdem, so verrät Erb, habe man den CETCH-Zyklus abgewandelt und auf sechzig Enzyme erweitert. Demnach sind die Marburger nun in der Lage, direkt das Vorläufermolekül eines Antibiotikums aus CO<sub>2</sub> zu synthetisieren. „Die Reaktion läuft in Vesikeln ab und wird von der Photosynthese-Maschinerie aus Spinatzellen gespeist.“ Ergebnisse hierzu hat das Team kürzlich in *Science* veröffentlicht (368 (6491): 649-54).

Den CETCH-Zyklus könne man auch direkt mit elektrischem Strom antreiben – an einer Elektrode entsteht dann NADPH als Reduktionsmittel für die CO<sub>2</sub>-Fixierung. Auf diese Weise lässt sich CETCH auch mit Photovoltaik koppeln, sodass man einerseits Sonnenlicht effizient einfängt und andererseits die Vorteile biologischer Katalysatoren zur CO<sub>2</sub>-Fixierung nutzt. Vielleicht stellen wir also irgendwann einmal Biotreibstoff direkt aus Luft und Licht her – mithilfe synthetischer Chloroplasten.

Auch an den elementaren Bausteinen des Lebens lässt sich herumschrauben. So ist es inzwischen möglich, den genetischen Code zu erweitern und so Proteine mit nicht-natürlichen Aminosäuren zu synthetisieren. Dafür

greift man gern auf ein Basentriplett zurück, das eigentlich als Stopp-Codon dient: das Amber-Codon. Dieses kommt nämlich zumindest in *E. coli* von allen Stopp-Codons am seltensten zum Einsatz. Außerdem benötigt man eine von der Wirtszelle evolutionär möglichst weit entfernte tRNA-Synthetase, die so optimiert ist, dass sie die gewünschte nicht-natürliche Aminosäure erkennt und an die (ebenfalls artfremde) tRNA anfügt – deren Anticodon natürlich zum Amber-Triplett komplementär sein muss. Fortan steht das Amber-Triplett im Genom für die neue Aminosäure.

In der Praxis lauern aber immer wieder Tücken beim erweiterten genetischen Code, weiß Christopher Reinkemeier. „Wir arbeiten hier viel mit Säugerzelllinien“, erklärt er, „und in menschlichen Zellen sind immerhin zwanzig Prozent aller Stopp-Codons Amber-Codons.“ Reinkemeier bastelt am *European Molecular Biology Laboratory* (EMBL) in Heidelberg nicht nur am genetischen Code, sondern auch an seiner Doktorarbeit. Die Arbeitsgruppe seines Doktorvaters Edward Lemke untersucht eigentlich die Struktur von Proteinen und markiert gern einzelne Proteinabschnitte per Fluoreszenz. GFP ist dafür ungeeignet, da es meist nur an eines der Enden des Proteins fusioniert werden kann.

Die Alternative: Man markiert das Protein mit einer einzelnen nicht-natürlichen Aminosäure, an die später ein Fluoreszenzfarbstoff bindet. „Im Prinzip kann man so das gesamte Protein abklappern“, erklärt Reinkemeier. „Nun stellen Sie sich aber vor, dass ein Fünftel aller Proteine wegen ihres Stopp-Codons ebenfalls diese Aminosäure angehängt bekommen können“, bremst er die Begeisterung. Denn dann kommt es zu einem starken Hintergrundsignal. Eine Lösung für dieses Problem präsentierte der EMBL-Forscher zusammen mit seiner Kollegin Gemma Estrada Girona und mit Lemke vor einem Jahr in *Science* (363 (6434): eaaw2644).

Die Forscher sorgten dafür, dass sich die Moleküle zusammenfinden, die für die Synthese des markierten Proteins erforderlich sind. Reinkemeier und Kollegen hatten die zugehörige mRNA um eine Sequenz verlängert, die eine *Hairpin*-Struktur bildet – mit Spezifität zum Protein MCP. Und sowohl an MCP als auch an die artfremde tRNA-Syn-

thetase war ein Assemblierungsprotein fusioniert. Dadurch lagerten sich diese Proteine und beide RNAs zusammen. „Es kommt dann zu einer Phasentrennung“, erklärt Reinkemeier. So entsteht ein eigenes Organell – ganz ohne Begrenzung durch eine Membran. Trifft das Organell auf ein Ribosom, wird dort fast ausschließlich das mit der nicht-kanonischen Aminosäure markierte Protein synthetisiert, weil andere mRNAs außerhalb dieser Phase bleiben. Und umgekehrt: In Ribosomen außerhalb des Organells werden die anderen mRNAs translatiert, ohne dass fremde beladene tRNA in der Nähe ist. Amber-Codons werden dort also nicht un-

terdrückt, sondern wie üblich als Stopp-Codon interpretiert.

Die Beispiele zeigen, dass die Community der synthetischen Biologie derzeit viele kreative Ideen entwickelt und ausprobiert. Dabei lernt man nebenher so einiges über das durch natürliche Evolution entstandene Leben – und wie schwer es dann doch ist, dessen Komponenten synthetisch nachzubasteln. Von einer wirklich synthetischen Zelle, die die Kriterien eines Lebewesens erfüllt, sind wir derzeit nämlich noch weit entfernt. Und auf dem Weg dorthin werden sich auch noch philosophische und ethische Fragen stellen. *Mario Rembold*

## Deer-Review



## für Vegetarier

„Pear Reviewed“-Shirt  
geschmackvolles Schwarz  
nur 15,- € inkl. MwSt. und Versand (exkl. Hirsch)



Das Original gibt's nur bei uns im  
LABOR JOURNAL-Shop unter:  
[www.laborjournal.de/rubric/shop](http://www.laborjournal.de/rubric/shop)

IM GESPRÄCH: JOHANNES KRAUSE, JENA

## Die Reise unserer Gene

Ein einziger *Yersinia-pestis*-Stamm traf Mitte des 14. Jahrhunderts von Osten her auf Europa und rottete dort die Hälfte der menschlichen Bevölkerung aus. Spuren des Neandertalers finden sich nicht in den Bewohnern südlich der Sahara, dafür aber gleichermaßen in Ostasien wie in Europäern. Warum erst die archäogenetische Revolution des letzten Jahrzehnts solche Aussagen möglich macht, erklärt Johannes Krause, Gründungsdirektor des Max-Planck-Instituts (MPI) für Menschheitsgeschichte in Jena.



Foto: Antje Wissgott, MPG Jena

DNA aus den Fragmenten alter Knochen zu isolieren, wird schnell zur Fummelarbeit.

**Laborjournal:** Sie sind MPI-Direktor und aktuell in Elternzeit. Das ist schon selten, oder?

**Johannes Krause** » Für die nächsten drei Monate habe ich meine wissenschaftliche und administrative Tätigkeit auf fünfzig Prozent reduziert. Die üblichen zwölf Monate Elternzeit sind für Wissenschaftler natürlich nur schwer umzusetzen.

**Gerade weil die Archäogenetik ja aktuell einen Riesensprung macht...**

**Krause** » Ja, das 21. Jahrhundert ist das Zeitalter von Informatik und Biotechnologie. Momentan landen fast jede Woche archäoge-

netische Publikationen in *Nature*, *Science* und *Cell*. Solch einen Hype hat es in anderen Forschungsfeldern allerdings auch gegeben. Er wird sich irgendwann wieder reduzieren.

**Sie selbst landeten ja bereits mit Ihrer Diplomarbeit auf dem Titelblatt von Nature. Worauf führen Sie den gegenwärtigen Hype zurück?**

**Krause** » Auf vier Gründe. Erstens ist unsere Forschung mittlerweile so ausgereift, dass sich beispielsweise Spitzenwissenschaftler aus der Genetik in Harvard, Princeton, Yale und Stanford der Archäogenetik zuwenden. Das ist für uns ein Segen, denn unser Nischendasein ist damit vorbei. Zweitens profitieren wir vom breiten Interesse an unserer Forschung. Ich habe in meiner Karriere sehr früh einen *Grant* des Europäischen Forschungsrats und eine Professur bekommen – und dann als Gründungsdirektor ein neues Max-Planck-Institut mit aufbauen dürfen. Natürlich waren dafür spannende Projekte wichtig, die zu interessanten Resultaten

»Wir erleben eine genetische Revolution, die auch Archäologie und Anthropologie verändert.«

führten und sich sehr gut publizieren ließen. Dennoch denke ich, da war ich einfach zur richtigen Zeit am richtigen Ort. Drittens haben wir immer an der Machbarkeitsgrenze gearbeitet. Unsere optimierten Protokolle isolieren DNA mittlerweile aus vielen Hunderttausend Jahre alten Fossilien. Und viertens hat sich der Durchsatz der Sequenzier-Maschinen in den letzten 15 Jahren ver Hundertmillionenfacht. Wir können komplette Genome immer günstiger entschlüsseln. Weltweit haben 25 Millionen Menschen ihre Genome schon bei privaten Firmen für unter hundert Euro analysieren lassen.

**Nun machen Sie das aber mit Organismen aus der Vergangenheit...**

**Krause** » Genau, und zwar in enger Kooperation mit meinem Alma-Mater-Institut, dem

MPI für evolutionäre Anthropologie in Leipzig. Wir isolieren das Erbmaterial von Viren, Bakterien, Tier und Mensch, zum Beispiel aus Knochen oder Zähnen, rekonstruieren aus all den sequenzierten Schnipselchen mit viel Bioinformatik deren Genome und können dann genomweite Phänotyp- und Verwandtschaftsverhältnisse analysieren.

**In welchen Projekten aktuell?**

**Krause** » Die 120 Mitarbeiter in meiner Abteilung arbeiten unter anderem in sieben Projekten des Europäischen Forschungsrats an 1.700 archäologischen Fundstellen auf allen Kontinenten – vom Neandertaler über die Besiedlungsgeschichte der Kontinente bis zur Völkerwanderung und mittelalterlichen Infektionskrankheiten.

**Sie machen klassische Archäologen also arbeitslos?**

**Krause** » Durch den Vergleich morphologischer, histologischer und geochemischer Charakteristika kommt man nur bis zu einem bestimmten Punkt. Aktuell erleben wir tatsächlich eine genetische Revolution, die auch die Archäologie und Anthropologie verändert. Neben historischen Texten, anthropologischen Untersuchungen und archäologischen Funden haben wir jetzt eine zusätzliche Evidenzlinie, in der wir genetische Geschichte erzählen. Anders als vorherige bioarchäologische Revolutionen, wie die Entwicklung der Radiokarbon-Datierung oder die Untersuchung von Mikrofossilien, kann die Archäogenetik einen stärkeren Eigenbeitrag leisten. Der resultierende Kampf um die Deutungshoheit wird sich aber auflösen, sobald zukünftige Wissenschaftler gleichzeitig „archäologisch“ und „genetisch“ sprechen können. Das ist die langfristige Perspektive unserer Doktoranden-Ausbildung hier wie auch unseres Forschungsfeldes der Archäogenetik im Ganzen.

**Welche Sequenziermethoden setzen Sie dafür ein?**

**Krause** » Seit 2010 hat sich die Illumina-Technologie als Marktführer herauskristall-



Foto: MPG

siert. Ihre größten Hochdurchsatzgeräte aus der NovaSeq-Serie produzieren pro Tag zwanzig Milliarden DNA-Sequenzen. Bei einem alten Sanger-Sequenzierer waren das 96 pro Tag. *Long-Read-Technologien* wie die von Oxford Nanopore oder Pacific Biosciences sind für uns weniger geeignet, da die degradierten DNA-Fragmente in „unseren“ Knochen durchschnittlich fünfzig Basenpaare lang sind. *Short-Read-Techniken* sind also perfekt für uns. Illumina-Standards wie etwa das *Dual Index Sequencing*, das an beide Enden des zu sequenzierenden DNA-Fragments einen Index anhängt, stammen übrigens ursprünglich aus der Erforschung von *ancient DNA* und deren Mengenproblematik.

**Ribonukleotid-Modifikationen, die Long-Read-Techniken im Gegensatz zur Short-Read-Sequenzierung ja detektieren, sind für Sie uninteressant?**

**Krause** » Besonders methylierte Cytosine sind für uns hochinteressant, um mehr über epigenetische Muster zu erfahren. Aufgrund unserer geringen DNA-Mengen müssen wir der eigentlichen Sequenzierung aber eine PCR vorschalten. Den kopierten DNA-Fragmenten fehlen dann natürlich etwaige Modi-

fikationen. Trotzdem kriegen wir genomische Methylierungsmuster raus. Denn Cytosine desaminieren in alter DNA zu Uracil, liegen uns nach PCR-Amplifikation also als C-T-Substitution vor. Methylierte Cytosine dagegen werden direkt zu Thymin. Wenn wir alle Uracile

**»Unglaublich, dass wir aus einer halben Million Jahre alten Fossillie noch DNA rausbekommen.«**

mittels Uracil-DNA-Glykosylase entfernen, sind die C-T-Substitutionen, die übrig bleiben, alles methylierte Cytosine gewesen. Auf diese Weise haben Kollegen von uns das Neanderthaler-Methylom rekonstruiert und Einblicke in deren Lebensgeschichte erhalten.

**Wie können Sie aber am Ende desaminierter Cytosine von echten Thyminen unterscheiden?**

**Krause** » Wir sequenzieren jede Position mehrfach. Bei haploiden Organismen glauben wir einer Position erst, wenn wir sie mindestens fünf Mal gesehen haben, bei diploiden Organismen mit zwei Allelen erst nach mindestens

zwanzig Mal. Und da ja nicht alle Cytosine in den Ursprungsmolekülen an der gleichen Position desaminiert sind, sichert uns diese Abdeckung ab. Bei modernen Genomen macht man das aufgrund des einen Prozents maschineller Sequenzierfehler ja genauso, selbst bei großen Probenmengen.

**Geringe Probenmengen sind also Ihre größte Herausforderung?**

**Krause** » Im Prinzip ja, alte Knochen enthalten sehr wenig DNA. Wir nutzen aber den großen biochemischen Fortschritt der *Next-Generation-Sequenzierung*, nämlich den Bau von Sequenzierungs-Bibliotheken, zu unserem Vorteil. Wir immortalisieren die DNA einer alten Probe zuerst in einer Sequenzierungs-Bibliothek, indem wir an alle DNA-Enden die gleichen Adapter kleben und jedes Molekül über PCR mit Adaptersequenz-komplementären Oligonukleotid-Primern vervielfältigen. So können wir literweise Neanderthaler-DNA herstellen. Um Sequenzierungs-Bibliotheken anzufertigen, brauchen normale Genetik-Labore mindestens ein bis zwei Mikrogramm DNA. Mit unserem Trick, auf den Bibliotheks-Adaptoren eine PCR durchzuführen, reichen Femtogramm an DNA aus. Für ausreichend Startmaterial müs-



## SIE SIND DOCH KEIN ROBOTER...

### BEFREIEN SIE SICH VOM ROUTINE-PIPETTIEREN

# INTEGRA

### 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](http://www.integra-biosciences.com)

sen wir aber natürlich auch Aufreinigungsprotokolle ständig verbessern.

### Wie gewinnen Sie denn überhaupt DNA aus Gewebeproben?

**Krause** » Es gibt alle möglichen Methoden, Knochen zu zermahlen, beispielsweise mit einem Zahnarztbohrer oder in einer Kugelmühle mit flüssigem Stickstoff. Weichgewebe und Pflanzenreste erfordern wieder eine andere Methodik. Bei zerkleinerten Knochen brechen wir dann dessen Phosphor-Apatit-Kristallstruktur mit Calcium-bindendem EDTA auf, verdauen sämtliches Kollagen mit Proteinase K und arbeiten schließlich das DNA-Extrakt mit klassischen Silika-basierten Methoden auf. Viele unserer Methoden hat ein Kommilitone von mir, Matthias Meyer, am MPI für evolutionäre Anthropologie in Leipzig entwickelt. Er ist da weltweit führend. Für mich ist es immer unglaublich, dass wir aus einer halben Million Jahre alten Fossilie noch DNA rausbekommen.

### Wie unterscheiden Sie alte DNA von Kontaminationen durch Archäologen und Labormitarbeiter?

**Krause** » Indem wir mittels Sequenzüberlappung schauen, ob die extrahierte DNA von nur einer Person stammt. Jeder Mensch hat ja zum Beispiel nur eine haploide Sequenz mitochondrialer DNA, nämlich die von der Mut-



Foto: Guido Brandt, MPG Jena

*Bloß keine DNA als Fremd-Kontamination einschleppen!...*

ter. Wenn wir nur eine solche Sequenz finden, sind wir uns relativ sicher, dass die Probe nur wenig kontaminiert ist. Bei Männern schauen wir außerdem, ob wir nur einen Y- und einen X-Chromosom-Typ finden. Heterozygote Positionen auf dem X-Chromosom sind bei einem Mann also auch Kontaminationen. Natürlich könnte dann immer noch das gesamte Erbmaterial vom Archäologen stammen, der die Knochen während der Ausgrabung angeleckt hat, um sie von Steinen zu unterscheiden (*lacht*). Das schließen wir aus, indem wir nach den oben angesprochenen Desaminierungen

suchen. Beginn und Ende von DNA-Fragmenten liegen häufiger in ungeschützten Einzelsträngen vor als ihr Mittelbereich, sind altersabhängig also auch häufiger desaminiert. Den daraus resultierenden *Smiley-Plot* zu sehen, macht uns glücklich, denn dann wissen wir, dass die untersuchte DNA älter als 150 bis 200 Jahre ist.

### Zusätzlich zu den geringen Mengen originärer DNA finden Sie in Proben doch bestimmt auch Unmengen mikrobieller Überreste?

**Krause** » Sogar zu 98 bis 99 Prozent! Die poröse Struktur und chemischen Eigenschaften von Knochen machen ihn extrem affin für Nucleinsäuren. Einerseits ist deshalb in Jahrtausende alten Knochen überhaupt noch DNA drin. Andererseits ist das für uns ein Problem. Mit speziellen Waschrufen mit Phosphatpuffern oder Bleiche müssen wir Bakterien- und Pilz-DNA erst einmal wegwaschen, bevor wir die „tiefer“ im Knochen gebundene, endogene DNA extrahieren. Alternativ angeln wir aus der DNA-Bibliothek gezielt diejenige DNA, die uns interessiert, mit Hybridisierungssonden, also einzelsträngigen DNA-Oligonucleotiden, heraus.

### Sie finden also nur das, wonach Sie suchen?

**Krause** » Ja, aber das ist ja beim bioinformatischen Sequenzvergleich immer der Fall. Selbst mit der kompletten DNA-Sequenz eines alten Killer-Virus, das vor 50.000 Jahren den Neandertaler ausrottete, könnten wir ohne einen Datenbankeintrag zu einem verwandten heutigen Virus nichts anfangen. Selbst originäre DNA eines *Tyrannosaurus rex* könnten wir höchstens mit derjenigen des Haushuhns vergleichen. Die gesamte Bioinformatik für *ancient DNA* funktioniert schließlich nur als *Mapping Alignment* gegen bekannte Sequenzen.

### Neandertaler-Gene ohne Sequenzhomologie im modernen Menschen sind also unauffindbar?

**Krause** » Nochmals ja. Aber zwischen Schimpansen und Menschen gibt es keine unterschiedli-

chen Gene, nur unterschiedliche Kopienzahlen, wie etwa für olfaktorische Rezeptoren oder Amylasen. Somit sind komplett fremde Gensequenzen auch für den Neandertaler sehr unwahrscheinlich.

### Die Genome von Neandertalern und modernen Menschen sind sich also sehr ähnlich?

**Krause** » Ja, sogar zu 99,8 %. Was aber auch heißt, dass sich ein Teil der Neandertaler-DNA von allen Menschen auf der Welt unterscheidet. Viel schwieriger ist es aber, Unterschiede in der DNA unserer direkten Vorfahren abzu-

grenzen. Zwischen allen modernen Menschen bestehen durchschnittlich 4 Millionen Unterschiede, was 0,1 Prozent unseres Genoms aus 3,3 Milliarden Basenpaaren entspricht. Jemand aus der Bronzezeit liegt innerhalb dieser Variationsbreite.

### Wie weit können Sie überhaupt in der Zeit zurückschauen?

**Krause** » Das älteste sequenzierte Erbgut stammt von einem 700.000 Jahre alten Pferd aus Alaskas Permafrostboden, das älteste europäische Genom aus 400.000 Jahre alten Frühmenschen-Knochen aus der Höhle Sima de los

### »Mit unserer momentanen Technologie kommen wir nicht weiter zurück als eine Million Jahre.«

Huesos in Nordspanien. In tropischen Regionen ist die Probenkonservierung dagegen nicht so gut, denn Wärme, Feuchtigkeit sowie saurer und basischer pH begünstigen den Zerfall von Nucleinsäuren.

### Also kein Jurassic Park?

**Krause** » Mit unserer momentanen Technologie können wir nicht weiter zurückgehen als eine Million Jahre. Die Kreidezeit bleibt also auch in Zukunft wohl in weiter Ferne.

### Eine Gruppe um den dänischen Paläoproteomiker Enrico Cappellini rekonstruierte letztes Jahr phylogenetische Zusammenhänge auf Basis einer massenspektrometrischen Untersuchung des Proteoms im Zahnschmelz eines 1,8 Millionen Jahre alten Nashorns. Wird Proteomik die Genomik in der Archäobiologie also ablösen?

**Krause** » Beide Disziplinen werden sich ergänzen. Denn die Aussagekraft von kurzen Aminosäuresequenzen, die die Zeit überdauern und meist aus Kollagen stammen, ist begrenzt. Zur Identifikation von Proteinen und Organismen reicht das sicher aus. Evolutive Aussagen aber sind schwierig, da beispielsweise Kollagen vom Menschen fast genauso aussieht wie das vom Schimpansen. Auch ist es mit kurzen Peptiden unmöglich, ihre Authentizität zu beweisen und auf Kontaminationen zu testen. Für ganz spezifische Fragestellungen, wie beispielsweise welche Nahrung Frühmenschen zu sich nahmen, ist solche Archäoproteomik natürlich wertvoll. Hochdurchsatz-Untersuchungen wie in der Genomik werden trotzdem nicht möglich sein. Abgesehen davon, dass noch tausende archäologische Funde darauf warten, unter die genetische Lupe genommen zu werden.

*Das Interview führte Henrik Müller*



*Wissenschaft braucht  
Persönlichkeiten,  
Wahrhaftigkeit  
braucht Mut.*

*Deutschland ist  
gut beraten.  
Wir danken allen,  
die dafür ihren Kopf  
hinhalten.*

***Lassen Sie sich nicht  
nach hinten drängen!***



## Einsichten eines Wissenschaftsnarren (30)

# „Der Fall Ioannidis“ – Schlampererei beim Gralshüter wissenschaftlicher Qualitätsstandards?

*John Ioannidis, der prominenteste Wächter über wissenschaftliche Qualität, hat in zwei Veröffentlichungen zur Corona-Pandemie seine eigenen Standards nicht eingehalten. Was können wir daraus lernen?*

Am 17. März, just zu dem Zeitpunkt als viele Staaten drakonische Maßnahmen zur Eindämmung der SARS-CoV-2-Pandemie einleiteten, meldete sich der von mir in dieser Kolumne schon häufiger erwähnte, griechisch-amerikanische Epidemiologe und Meta-Researcher John Ioannidis von der *Stanford University* mit einem provokanten Kommentar zu Wort: Möglicherweise sei „*A Fiasco in the Making!*“ Aller-

»Beide Studien gerieten ins Sperrfeuer der wissenschaftlichen Methodenkritik.«

dings meinte der wohl international profilierteste Kritiker von Qualitätsproblemen in der biomedizinischen Wissenschaft nicht das Virus, sondern die folgenschweren Maßnahmen, welche aufgrund unzureichender oder schlecht erhobener Daten eingeleitet würden und zu unabsehbaren Sekundärschäden führen könnten. Da er zudem zu den meistzitierten Forschern der Welt gehört, widmete am Ende nicht nur die Wissenschaft seinen Äußerungen zum Thema COVID-19 große Aufmerksamkeit, sondern ganz besonders auch die Laienpresse.

Kurz darauf legte Ioannidis mit Daten aus zwei wissenschaftlichen Studien nach. Auf Basis der Auswertung offizieller Mortalitäts-Daten verschiedener Länder schlussfolgerte er, dass die Wahrscheinlichkeit, an COVID-19 zu sterben, für die meisten Menschen etwa so niedrig sei, wie morgens auf dem Weg zur Arbeit tödlich zu verunglücken. Gemeinsam mit Kollegen von der *Stanford University* fand er dann in einer serologischen Studie, dass im kalifornischen Santa Clara County wohl mehr

als fünfzigmal mehr Personen vom Virus infiziert wären als offiziell mittels PCR bestätigt.

Kein Wunder, dass Ioannidis in kürzester Zeit zum wissenschaftlichen Kronzeugen für eine Lockerung oder gar Aufhebung der SARS-CoV-2-Eindämmungsmaßnahmen wurde. Begierig wurden die Ergebnisse beider Studien von den konservativen Medien in den USA aufgegriffen, und er selbst wurde zum begehrten Interviewpartner – insbesondere in Medien wie Donald Trumps „*Hausender*“ *Fox News Channel*. Hier in Deutschland fand er vor allem in dem emeritierten Mainzer Infektiologen Sucharit Bhakdi einen neuen Anhänger. Zeitgleich gerieten aber beide als *Preprint* veröffentlichten Studien in den sozialen Medien zunehmend ins Sperrfeuer der wissenschaftlichen Methodenkritik.

Auch diejenigen, die – wie der Wissenschaftsnarr selbst – John Ioannidis als den unangefochtenen Gralshüter wissenschaftlicher Korrektheit betrachten, reagierten spätestens jetzt schockiert. Nicht so sehr wegen seiner Vereinnahmung durch reaktionäre Medien – schließlich werden richtige Argumente nicht dadurch falsch, dass man sie gegenüber Obskuranten äußert oder diese von ihnen zitiert werden. Auch nicht, weil Ioannidis sich mit seinen Aussagen gegen den wissenschaftlichen und politischen Mainstream stellte – dies war letztlich schon immer sein Markenzeichen.

Nein, der Shitstorm, der sich zum „Fall Ioannidis“ ausweitete, entzündete sich an den methodischen Schwächen, die in der Summe Ioannidis' Argumente für eine Fehleinschätzung der Gefährlichkeit von SARS-CoV-2 in Frage stellen. Der Vorwurf an ihn lautete also, dass er Studien mitverfasst und sich mit Ergebnissen prominent in die öffentliche Diskussion eingemischt habe, die den von ihm selbst gepredigten Qualitätskriterien nicht genügen. Schadenfroh wurde darauf verwiesen, dass Ioannidis nun wohl selbst den ultimativen Beweis für die Richtigkeit seines berühmtesten Artikels aus dem Jahr 2005 geliefert hätte, dessen Titel damals lautete: „*Why most published research findings are false!*“

Aber hat John Ioannidis, ungeachtet methodischer Schwächen der Studien, vielleicht dennoch recht? Im Kern geht es dabei letztlich um die Mutter aller Corona-Fragen: Wie gefährlich ist SARS-CoV-2 tatsächlich? Und könnte es sein, dass die drakonischen Maßnahmen gegen das Virus am Ende womöglich schädlicher als das Virus selbst sein werden? Aber sollte nicht die Erinnerung an die Bilder aus New York oder Nord-Italien mit Kühlcontainern voller COVID-19-Verstorbener ausreichen, um diese Frage eindeutig beantworten?

Ganz so einfach ist es nicht, denn die Wissenschaft hat tatsächlich noch keine eindeutigen Antworten auf den exakten Grad der Durchseuchung, die Ursachen für die Alters- und Ortsabhängigkeit der Mortalität – sowie

»Wegen dieser Mängel ist die Schlussfolgerung der Studie ganz sicher überzogen.«

vor allem nicht auf die Frage, welches Ausmaß die Kollateralschäden annehmen werden. Klar ist nur, dass man nicht nur die direkte Morbidität und Mortalität des Virus berücksichtigen darf, sondern auch diejenigen Fälle mit einbeziehen muss, die aus der Überlastung von – unvorbereiteten oder ohnehin dysfunktionalen – Gesundheitssystemen resultieren. Oder gleichsam aus der Angst vor Ansteckung im Krankenhaus, die dazu führte, dass bei lebensbedrohlichen Akuterkrankungen wie Schlaganfall und Herzinfarkt keine Hilfe in Anspruch genommen wurde.

Schließlich müssen auch die psychischen Auswirkungen des *Lockdowns* gleichsam mit den Spätfolgen von Schulschließungen mit auf die Rechnung genommen werden. Und ebenso – klar! – die Folgen der ökonomischen Krise oder gar eines wirtschaftlichen Kollapses als Resultat des *Lockdowns*. Bereits jetzt haben sich in vielen Ländern Arbeitslosigkeit und Armut massiv verschärft, mit den hinreichend bekannten potenziellen Folgen für Gesundheit und Lebenserwartung.

Sämtliche Folgen der „Einsichten eines Wissenschaftsnarren“ gibt es unter [www.laborjournal.de/rubric/narr](http://www.laborjournal.de/rubric/narr)

Aber wie solide war die Evidenz von Ioannidis' Studien tatsächlich, die von *Fox News* gefeiert und von vielen Experten zerrissen wurden? In einer davon berechnete er auf Bevölkerungsebene das relative und absolute Risiko, an COVID-19 zu sterben. Hauptkritik an dieser Studie: Am Anfang einer Epidemie, in der die Prävalenz einer Erkrankung ja definitionsgemäß niedrig ist, macht es wenig Sinn, das absolute (oder auch relative) Sterberisiko der Erkrankung zu berechnen. Worauf es in der frühen Phase der Pandemie vielmehr ankommt, ist nicht das absolute Sterberisiko der Infektion, sondern die Kapazität des Gesundheitssystems sowie das Ausmaß der Kollateralschäden der nicht-pharmakologischen Interventionen (*Social Distancing, Lockdown et cetera*). Mark Lipsitch, seines Zeichens einer der weltweit führenden Infektionsepidemiologen von der *Harvard University*, verglich Ioannidis' Fokus auf die COVID-19-Mortalität et-

wa damit, „in den ersten drei Tagen nach einer Krebsdiagnose das absolute Sterblichkeitsrisiko zu berechnen“.

Die zweite Studie, ebenfalls schon weiter oben erwähnt, fand im kalifornischen Untersuchungsgebiet Santa Clara County eine erheblich höhere Durchseuchung mit dem Virus, als dies aus den offiziellen Statistiken hervorging. Dies deshalb, weil wie überall auch dort bisher nur diejenigen getestet worden waren, die typische Krankheitssymptome zeigten oder Kontakt mit Infizierten hatten. Dadurch entgehen einem logischerweise die meisten derjenigen, die trotz Infektion nicht ernsthaft erkranken – wovon es bei SARS-CoV-2 wohl eine Menge zu geben scheint. Hat man diese mit in der Rechnung, sinkt natürlich die errechnete Mortalität durch die Infektion, die sich ja aus der Division der am Virus Verstorbenen durch die Zahl der Infizierten ergibt.

Auch dieser *Preprint* wurde unmittelbar nach Veröffentlichung in den sozialen Medien zerrissen. Die umfassendste Kritik kam von Andrew Gelman, einem international renommierten Biostatistiker von der *Columbia University*. Die Hauptkritikpunkte konzentrierten sich auf einen potenziellen Selektionsbias, die statistische Auswertung sowie die mangelhafte Validierung des Test-Kits. Hinzu kommt, dass bei nicht hundertprozentiger Spezifität eines Tests insbesondere dann von einer hohen Falschpositiven-Rate ausgegangen werden muss, wenn das untersuchte Merkmal selten ist – also eine niedrige Prävalenz hat.

Nebenbei stellte sich dann auch noch heraus, dass einer der Geldgeber der Studie David Neeleman war, der Gründer der Fluggesellschaft JetBlue – ohne dass dies im *Preprint* offengelegt wurde. Und dass der Besitzer einer Airline ein massives Interesse an der Lockerung von Reisebeschränkungen hat, ist wohl logisch.

In der Studie selbst fanden Ioannidis und Co. eine Seroprävalenz von um die drei Prozent. Aufgrund der Testspezifität und der niedrigen Prävalenz ist aber nicht auszuschließen, dass die meisten „Treffer“ falsch positiv waren! Deshalb – und auch wegen anderer methodischer Mängel – ist die Schlussfolgerung der Studie ganz sicher überzogen, wonach fünfzigmal mehr Leute infiziert seien als bis dahin angenommen – und dass damit nun Werte vorlägen, „an denen Epidemie und Mortalitätsvorhersagen kalibriert werden können“.

Allerdings existieren mittlerweile für beide Studien überarbeitete und um zusätzliche Daten und Analysen erweiterte Revisionen als *Preprint*. Auch blieben die nochmals aktualisierten Mortalitätsraten über die mittlerweile weiter fortgeschrittene Pandemie unverändert. Ioannidis sieht daher inzwischen alle Kritiken für ausreichend adressiert an. Zumal im Nachgang einige weitere Studien auf ähnliche Mortalitäts- und Seroprävalenzraten kamen.

Demnach verbessert sich zwar ständig die von Ioannidis monierte unzureichende Datenbasis zur Abschätzung von Mortalität, Prävalenz und Infektiosität von SARS-CoV-2, die Unsicherheit ist aber dennoch weiterhin groß.

Noch größer jedoch ist derzeit das Unwissen über die Kollateralschäden der Eindämmungsmaßnahmen. Erste Studien, ebenfalls meist als *Preprint* veröffentlicht, deuten darauf hin, dass diese massiv sein werden – beispielsweise in den Bereichen Herzkreislauf-Erkrankungen, Krebs und psychische Störungen. Überall dort, wo dies aufgrund von Registern möglich ist, sehen wir gerade eine hohe Über-

»Dass seine Auftritte politisch instrumentalisiert würden, muss Ioannidis bewusst gewesen sein.«

sterblichkeit – interessanterweise mit der Ausnahme von Deutschland. Besonders beunruhigend ist hierbei allerdings nicht nur, dass diese vorwiegend ältere Menschen, insbesondere in Pflegeheimen, betrifft, sondern auch, dass diese Übersterblichkeit zu einem erheblichen Anteil „anderen Ursachen“ zuzuschreiben ist – also nicht direkt dem Virus.

Man kann folglich an COVID-19 sterben, ohne infiziert zu sein! Unser Fokus sollte sich daher nicht mehr ausschließlich auf das „Naturereignis“ einer viralen Pandemie richten, sondern auch auf heruntergesparte und damit dysfunktionale Gesundheitssysteme, auf Armut, Pflegenotstand, Zustände in Altersheimen und so weiter. Die teilweise deutlichen Unterschiede in der Mortalität von COVID-19 zwischen verschiedenen Ländern sind weniger biologisch als vielmehr gesellschaftlich bedingt.

Wie lautet also mein Urteil im „Fall Ioannidis“? John Ioannidis hat keine Gelegenheit ausgelassen zu betonen – auch nicht in den *Fox News* –, dass die Politik mit den sofortigen



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.

## IMPRESSUM

**Laborjournal**  
**26. Jahrgang | Heft 6/2020**

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:**

pva Druck und Medien-Dienstleistungen  
Industriestraße 15  
76829 Landau

**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:**

AdobeStock / Vladislav Ociacia  
Montage: Kai Herfort

**Ständige MitarbeiterInnen:**

Ulrich Dirnagl, Rafael Florés, Kathleen Gransalke, Karin Hollricher, Sigrid März, Henrik Müller, Andrea Pitzschke, Maïke Ruprecht, Mario Rembold, Chris Schlag, Larissa Tetsch, Hans Zauner

**Bankverbindung:**

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

drakonischen Abwehrmaßnahmen im Angesicht der akuten und unklaren Lage richtig gehandelt habe. Die Ergebnisse seiner Studien sind mittlerweile nicht mehr wirklich kontrovers: Seroprävalenz-Werte wie in der Santa-Clara-County-Studie werden aus anderen Untersuchungsregionen berichtet, und die geringe Mortalität von SARS-CoV-2 bei den unter 65-Jährigen ohne Begleiterkrankungen in Regionen mit funktionierender Gesundheitsversorgung ist mittlerweile Allgemeingut. Die Sekundärschäden durch die Eindämmungsmaßnahmen kennen wir noch nicht, aber es zeichnet sich ab, dass sie, so wie von Ioannidis bereits im März vorausgesagt, katastrophal sein werden.

Dennoch fällt ein dunkler Schatten auf den „Gott“ der wissenschaftlichen Reform: Trotz der von ihm selbst formulierten schwachen Datenbasis hat er im selben Atemzug mit sehr drastischen Worten suggeriert, dass wir dramatisch überreagieren. Er hat sich dann, gestützt auf methodisch problematische und vermutlich durch Bias verzerrte eigene Studien, unmittelbar ins Rampenlicht begeben, *bevor* – beziehungsweise *während* – eine wissenschaftliche Auseinandersetzung mit den Studien stattfand.

Dass seine Auftritte politisch instrumentalisiert würden, muss Ioannidis bewusst gewesen sein. Die Götter der Griechen waren unsterblich, hatten aber die Gestalt von Menschen sowie deren negative Eigenschaften und Schwächen. Analog hat uns Ioannidis vorgeführt, dass auch die profiliertesten Methodenkritiker Fehler machen.

Was lernen wir aus alldem? Zum einen sehen wir hier die Stärken und Schwächen von *Preprints* am Wirken. Deren Stärke besteht darin, dass nach ihrer Veröffentlichung eine intensive, öffentliche und in Echtzeit ausgetragene Diskussion einer wissenschaftlichen Studie stattfinden kann. Welche dann wiederum Korrekturen und Verbesserungen ermöglicht. Als Revision des *Preprints* stellt sich die Arbeit dann wieder der Kritik einer Vielzahl von Experten aus den unterschiedlichsten Bereichen – bis der Artikel schließlich derart gestählt bei einem Fachjournal eingereicht wird und in den regulären *Peer Review* geht. Dies ist derzeit bei rund siebzig Prozent der *Preprints* der Fall.

Vielleicht aber müssen Manuskripte, die die Fachöffentlichkeit derart intensiv vor den Augen aller diskutiert, dann gar nicht mehr den Weg in ein reguläres Journal gehen. Die Naturwissenschaften, allen voran Mathematik und Physik, bedienen sich seit den frühen Neunzigerjahren des letzten Jahrhunderts dieses Publikationsverfahrens. Mit der Folge, dass die Mehrzahl der Manuskripte, die aus diesen Disziplinen auf *Preprint-Servern* gestellt wird,

gar nicht mehr bei Journalen eingereicht wird. Wozu auch?

Die Schwäche der *Preprints* hingegen ist natürlich ihre „Ungeprüftheit“. Es kann sich um völligen Schwachsinn handeln oder um schiefe Brillanz. Nur die Fachwelt kann dies beurteilen, und selbst die tut sich da manchmal schwer. Damit liefern *Preprints* potenziell das Material für Obskuranten, Extremisten oder politisches Personal mit gefährlicher Agenda.

Aber mal ehrlich: Der reguläre *Peer Review* garantiert doch auch nicht für die Qualität und Richtigkeit der Aussage von Studien. Wir erinnern uns an die berühmte *Lancet*-Studie von

---

**»Wissenschaftliche und ethische Standards dürfen unter Zeitdruck nicht herabgesetzt werden.«**

---

Andrew Wakefield zu Vakzinierung und Autismus, oder an die *Science*- und *Nature*-Arbeiten von Jan Hendrik Schön, Diederik Stapel, Haruko Obokata und vielen anderen. Auf die vielfältigen Probleme des *Peer-Review*-Verfahrens wurde vom Wissenschaftsnarren auf diesen Seiten ja schon mehrfach hingewiesen.

Aber vielleicht handelt es sich ja gar nicht um eine „Schwäche“ der *Preprints*! Im Gegenteil: Momentan führen die *Preprints* uns und den wissenschaftlichen Laien ganz praktisch vor, dass Wissenschaft keine endgültigen Wahrheiten in Form von Publikationen liefert; dass Wissenschaft vielmehr schwierig ist – organisierte Skepsis eben –, dass sie Fehler macht, immer in Bewegung ist, ihre eigenen Ergebnisse jederzeit in Frage stellt und diese revidiert, sobald Fehler aufgedeckt sind oder bessere Evidenz vorhanden ist. All dies zeigen uns die *Preprints* gerade überdeutlich, auch wenn es natürlich genauso für begutachtete Artikel und Lehrbücher gilt.

Außerdem lehrt uns der „Fall Ioannidis“, dass Wissenschaft sich in Zeiten einer universellen Krise nicht auf einen „*Research Exceptionalism*“ berufen darf, wie es die Wissenschaftsethiker Alex London und Jonathan Kimmelman kürzlich in einem lesenswerten Artikel in *Science* formuliert haben. Wissenschaftliche und ethische Standards dürfen unter Zeitdruck nicht herabgesetzt werden, wie in den beiden Ioannidis-Studien geschehen – sondern müssen im Gegenteil erhöht werden. Denn *schlechte* Daten sind nicht besser als *keine* Daten!

*John Ioannidis ist derzeit Einstein BIH Visiting Fellow am Berlin Institute of Health. Weiterführende Literatur und Links finden sich wie immer unter: <http://dirnagl.com/lj>.*



## Erlebnisse einer TA

# Wer einmal W und V vertauscht

Als ich das frisch beladene RNA-Gel anschlieÙe und den Power Supply starte, wird mir weh ums Herz, denn niemand sagt was dazu. Obgleich sogar zwei Kollegen von meiner Tat Kenntnis genommen haben, kommentiert keiner der beiden das Geschehen.

Damit man mich jetzt nicht für eine völlige Egoistin hält, muss man zwingend die Hintergründe meiner Melancholie kennen.

Zuletzt belud ich ein solches Gel nämlich vor drei Jahren. Auch damals pipettierte ich die Proben in ihre Geltaschen und schaltete den Power Supply an. Einer der dienstälteren Doktoranden schaute mir im Vorbeigehen über die Schulter – und beim Anblick seines breiten Grinsens wusste ich genau, was er gleich sagen würde.

### Besser als Elefanten

„Denk' dran: Sechzig Volt, nicht Watt!“

Ach ja, die lieben Kollegen! Alles Mögliche und Unmögliche vergessen sie. Bis wann sie ihre Bestellwünsche abgeben sollen, dass sie von einer Chemikalie nur noch 15 Krümel übriggelassen haben – und dass die Verbrauchsmaterialien im Keller leider nicht von selber nachwachsen. Aber nichts, rein gar nichts vermag jenen Tag aus ihrem Gedächtnis zu tilgen, an dem ich, vom Tagewerk erschöpft und für einen kleinen Augenblick zerstreut, mein RNA-Gel bei sechzig Watt statt sechzig Volt laufen ließ – woraufhin sich am nächsten Morgen logischerweise nur noch dessen traurige Überreste bergen ließen.

Seither ist mir nie wieder etwas Derartiges passiert. Na gut, einmal. Aber da hatte ich meinen Irrtum bereits nach 16 Sekunden bemerkt, was bei weitem

nicht so fatale Auswirkungen hatte wie 16 Stunden.

Dennoch wurde mir besagte Dusseligkeit jahrelang vorgehalten, sobald ich nur in die Nähe einer Gelkammer kam. Wenn es darum geht, sich solche Sachen zu merken, stecken meine Kollegen jeden Elefanten locker in die Tasche.

Nach diesem kurzen Exkurs in die Vergangenheit kann man meine Wehmut im ersten Absatz hoffentlich besser verstehen, denn sämtliche Zeitzeugen dieses Ereignisses sind inzwischen weitergezogen. Wodurch mir einerseits niemand mehr mein Missgeschick vorhält; andererseits ist damit aber auch eine irgendwie liebgelebte Tradition verloren gegangen.

Immerhin bin ich nicht die Einzige, die ein solches Labor-Stigma trägt.

Die Doktorandin, deren Proteine sich im Gel in Form eines Smileys auftrennten. Oder der Diplomand (ja, die gab's damals noch), der beim Auffüllen des Kanisters mit destilliertem Wasser vergaß, die während seiner Abwesenheit weiter aus der Anlage fließende Flüssigkeit auf das Fassungsvermögen seines Behältnisses zu begrenzen. Der Boden im Raum mit der Reinstwasseranlage war nie wieder so sauber – jedenfalls nachdem der arme Tropf ihn eine halbe Stunde lang trocken gewischt hatte.

Nahezu jedem von uns haftet manchmal sogar mehr als nur ein ganz persönliches Missgeschick an, auf dem die Kollegen erst jahrelang genüsslich herumreiten, um es dann letztendlich auf dem Doktorhut des Betroffenen zu verewigen.

Aber wer ohne Fehl ist, der werfe das erste Eppi.

Maike Ruprecht

YOKOGAWA CQ1



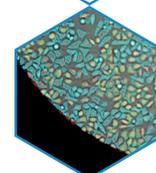
## In Depth Confocal Organoid and Spheroid Analysis



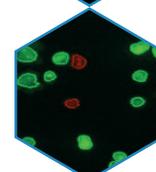
MORE ADVANCED IMAGE BASED CELL ANALYTICS  
MANUFACTURED BY TECHNOLOGY LEADERS  
FROM THE US, JAPAN, AND EUROPE:



**Cellaca MX**  
High throughput  
cell counting  
by Nexcelom Biosciences LLC



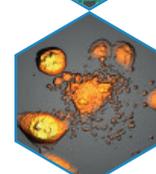
**Celigo Imaging Cytometer**  
Every cell, every well  
by Nexcelom Biosciences LLC



**Cellometer**  
The art of cell counting  
by Nexcelom Biosciences LLC



**InCellis Cell Imager**  
The Smart Cell Imager  
by Bertin Instruments



**HoloMonitor M4**  
Holographic Label Free  
Cytometry by PHI AB

**CENiBRA**  
life science solutions

Cenibra GmbH  
Münsterstraße 2  
D-49565 Bramsche  
Tel: +49 5461 7089089  
info@cenibra.de  
www.cenibra.de

## Corona-Club

» Dass das SARS-Coronavirus-2 die Endothel-Zellen der Blutgefäße angreift, ist inzwischen gut bekannt. Forscher mehrerer Universitäten und Kliniken um den Erstautor **Maximilian Ackermann** vom Uniklinikum Mainz präzisieren dazu, dass insbesondere in geschädigten Lungenkapillaren T-Zellen eine Entzündung auslösen, die mit einer starken Abstoßungsreaktion wie etwa nach einer Organtransplantation vergleichbar ist. Neben der verstärkten Bildung von Mikrothromben beobachteten sie zudem, dass dort durch die Störung des Blutflusses eine spezielle Form der Blutgefäßneubildung ausgelöst wird – eine sogenannte intussuszeptive Angiogenese. Bei dieser wird im Inneren des Gefäßes eine Scheidewand gebildet, sodass es sich nachfolgend aufspalten kann. Bei einer SARS-CoV-2-Infektion verstärkt dieser Vorgang jedoch nochmals die T-Zell-vermittelte Entzündungsreaktion (New Engl. J. Med., doi: 10.1056/NEJMoa2015432).

» Bei der Suche nach Therapie- und Diagnose-Möglichkeiten für COVID-19 steht das Spike (S)-Protein als immunogene Zielstruktur von SARS-CoV-2 bisher klar im Vordergrund. Ein Team der Ruhr-Universität Bochum und des Universitätsklinikums Essen regt jetzt jedoch an, dass man auch das Nukleocapsid- (N) sowie das Membranprotein (M) mit auf die Rechnung nehmen sollte. In ihren Studien mit COVID-19-Patienten fanden sie individuell unterschiedliche Muster der CD4<sup>+</sup>-T-Zell-Antworten auf alle drei Proteine – wobei die im Durchschnitt stärkste Immunantwort nicht das Spike-, sondern das Membranprotein auslöste (Preprint in Immunity, doi:10.2139/ssrn.3606763)

» Virologen und Veterinärbakteriologen der Universität Bern haben das SARS-Coronavirus-2 geklont. Sie stellten synthetische Teilkopien des Virus-Erbguts her und setzten dieses in Hefezellen mittels sogenannter Transformations-assoziiierter Rekombination (TAR) auf einem künstlichen Chromosom wieder komplett zusammen. Unter Einsatz der T7-RNA-Polymerase konnten sie daraus schließlich infektiöse Virus-RNA transkribieren (Nature, doi:10.1038/s41586-020-2294-9). -RN-

## Heidelberg

### Radikal-Schwämme im Rattenschwanz

Ob Stoffe, Reifen oder Riemen – Materialien ermüden unter stetiger mechanischer Belastung. Doch bevor sie komplett reißen, produzieren die synthetischen Polymere durch den Bruch chemischer Bindungen zunehmend sogenannte Mechanoradikale.

Wie aber sieht es mit organischem Gewebe aus, das starker mechanischer Belastung ausgesetzt ist? Entstehen darin womöglich auf die gleiche Weise hochreaktive und somit potenziell zellschädigende Radikale? Und wenn ja, verfügen die entsprechenden Zellen über Schutzmechanismen, die solche Radikale rechtzeitig abfangen? Fragen, auf welche die Forschungsgruppe „Molekulare Biomechanik“ am Heidelberger Institut für Theoretische Studien (HITS), das zur Klaus-Tschira-Gruppe gehört, einige Antworten veröffentlicht hat (Nat. Commun. 11: 2315).

Naheliegenderweise hatten die Heidelberger Kollagen ins Visier genommen – also dasjenige Protein, das unserem Bindegewebe in Knochen, Bändern und Haut strukturelle und mechanische Stabilität verleiht. „In dieser Rolle ist es fortwährender mechanischer Belastung ausgesetzt und somit der perfekte Kandidat für unsere Studie“, berichtet Seniorauto-

rin **Frauke Gräter**. Den Versuchsaufbau erklärt Erstautor **Christopher Zapp** folgendermaßen: „Wir konnten die Sehne eines Rattenschwanzes gleichzeitig in die Länge ziehen und mittels Elektronenspinresonanz-Spektroskopie durchmessen. Dadurch war es möglich, die Radikale, die beim Ziehen entstehen, zu quantifizieren.“

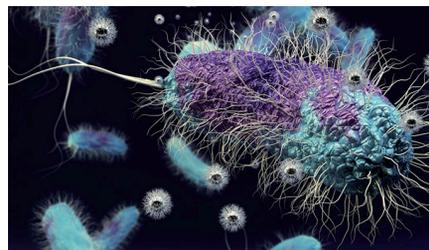
Der Rattenschwanz offenbarte am Ende folgende Mechanismen: Infolge von Belastungsbrüchen chemischer Verbindungen entstehen schädliche Mechanoradikale innerhalb des Kollagen-Moleküls vor allem in unmittelbarer Nachbarschaft aromatischer Seitenketten. Die instabilen Sauerstoffradikale werden dort von oxidierten Tyrosylradikalen abgefangen, wodurch sich stabile Dihydroxyphenylalanin (DOPA)-Radikale bilden. Im letzten Schritt wandeln sich die Mechanoradikale dort schließlich in Wasserstoffperoxid um.

Das Kollagen-Netzwerk fungiert demnach als eine Art Radikal-Schwamm zum Schutz vor mechano-oxidativen Zellschäden. Ist dieser Schwamm durch zu viel Belastung bereits „vollgesogen“, so mutmaßen die Autoren, könnten die freien Radikale durchaus die vielfach bekannten Nachsport-Schmerzen mitverursachen. -RN-

## Karlsruhe

### Kuscheliger Bakterienstrom

Das Metall-reduzierende Bakterium *Shewanella oneidensis* gilt als Prachtexemplar unter den sogenannten exoelektrogenen Mikroben. Über eine enzymatische Transportkette schaufelt es Elektronen von der Innenseite durch die Membran nach außen zu den bevorzugten Elektronenakzeptoren in seiner Umgebung – und erzeugt auf diese Weise Strom.



„Strombakterium“ *Shewanella oneidensis*  
Illustr.: Univ. of Minnesota

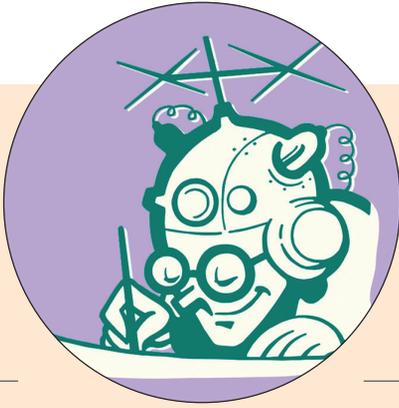
Der Versuch, diese Elektrizität in „Biobatterien“ nutzbar zu machen, scheiterte bislang jedoch vornehmlich wegen der begrenzten Interaktion der Bakterienzellen mit der Elektrode. Im Unterschied zu einer herkömmlichen Batterie müsste das Material einer solchen Biobatterie nicht nur die Elektronen zu

einer Elektrode leiten, sondern zugleich möglichst viele Bakterien optimal mit der Elektrode verbinden.

Einem Team um **Christof Niemeyer** vom Karlsruher Institut für Technologie (KIT) gelang es nun, ein Nanokomposit-Material zu entwickeln, welches das Wachstum von *Shewanella* unterstützt und zugleich den Strom kontrolliert leitet (ACS Appl. Mater. Interfaces 12(13):14806-13). „Wir haben dazu ein poröses Hydrogel hergestellt, das aus Kohlenstoff-Nanoröhrchen und Kieselsäure-Nanopartikeln besteht, welche wiederum durch DNA-Stränge miteinander verwoben sind“, erläutert Niemeyer.

Und tatsächlich besiedelte *Shewanella* das Gerüst, sodass mit steigender Bakteriendichte auch der Elektronenfluss immer mehr zunahm. Überdies blieb der biohybride Verbund stabil über mehrere Tage elektrochemisch aktiv.

Und auch einen „Aus-Schalter“ bauten die Karlsruher um Erstautor **Yong Hu** mit ein: Gaben sie die Endonuklease BstEII-HF in das Hydrogel, zerschneidet diese die eingewobenen DNA-Stränge wie geplant an den entsprechenden Restriktionsschnittstellen – und das Verbundmaterial wurde zerlegt. -RN-



## Schöne Biologie Postulierte Schätze

Früher war mehr Postulieren. Ganz besonders in der Biochemie. Nehmen wir etwa den Calvin-Zyklus der Chloroplasten. Methodisch standen dem Namensgeber Melvin Calvin und seinen Leuten vor rund siebzig Jahren lediglich die Markierung bioaktiver Moleküle durch  $^{14}\text{C}$ -Isotope und die Chromatographie zur Verfügung. Also badeten sie ihre Grünalgen in dem radioaktiven Kohlenstoff und extrahierten nach unterschiedlich langer Beleuchtungszeit die damit markierten Moleküle aus den Zellen. Anschließend bestimmten sie mit Vergleichs-Chromatographie die chemische Natur der Verbindungen, die die Algen offensichtlich während der Photosynthese synthetisiert hatten. Aus diesen Daten *postulierten* sie schließlich, dass die beteiligten Verbindungen in einer bestimmten Reihenfolge im Rahmen eines stetigen Kreisprozesses synthetisiert werden.

Bereits zuvor hatte Hans Krebs den Ablauf des Citrat-Zyklus auf ganz ähnliche Weise wie Calvin *postulieren* müssen. Beide Gruppen hatten damals noch kein ausreichendes Methoden-Arsenal zur Hand, um die jeweilige Zyklus-Natur und deren Details tatsächlich zu *zeigen*. Dies geschah erst Schritt für Schritt in den folgenden Jahrzehnten und belegte die postulierten Abläufe der beiden Zyklen auf eindrucksvolle Weise. Wobei ein paar letzte klitzekleine Details sogar heute noch auf ihre Bestätigung warten...

Zwei prominente Beispiele dafür, dass die Forscher damals womöglich ganz generell ziemlich gut im Postulieren waren? Es spricht viel dafür, und plausibel wäre es wegen der damals eingeschränkten Methoden-Power sowieso. Denn was blieb einem schon übrig in einer Zeit, in der man schnell an methodische Grenzen stieß und sich daher viele Szenarien, Folgerungen und Hypothesen klaren experimentellen Tests verweigerten? Eben – man musste *postulieren*, wie sich gewisse Dinge wohl verhalten. Mit messerscharfem Verstand und vielleicht auch ein wenig Intuition und Fantasie.

Nicht wenige meinen daher, dass in der alten wissenschaftlichen Literatur sicherlich

noch einige Schätze zu bergen wären – und zwar in Form von Postulaten, Vorhersagen und Hypothesen, an die irgendwann keiner mehr dachte und an denen die Fortschritte in der Entwicklung experimenteller Methoden einfach vorübergeschritten waren. Vielleicht nicht, wenn es um die ganz großen Fragen der Bioforschung geht – aber zumindest doch in der einen oder anderen Nische.

Eine dieser Nischen scheinen Pilze zu bieten. Schon früh hatte man versucht, die Biosynthese vieler interessanter Inhaltsstoffe in gewissen Pilzen zu entschlüsseln – vor allem, wenn es sich um psychoaktiv und/oder giftig wirkende Substanzen handelte. Allerdings stieß man mit der damaligen Biochemie hierbei oft an klare Grenzen.

Ein schönes Beispiel bietet aktuell der allseits bekannte Fliegenpilz *Amanita muscaria*. Zwar weiß man schon lange, dass dessen Inhaltsstoff Ibotensäure sowie sein Abbauprodukt Muscimol die psychoaktive beziehungsweise toxische Wirkung auslösen. Wie der Pilz die Ibotensäure aber unter seinem Hut synthetisiert, dazu gab es bisher nur ein *Postulat*: Bereits vor über fünfzig Jahren sagten Pilzforscher voraus, dass die Ibotensäure-Synthese beim Glutamat startet und über 3-Hydroxyglutamat führe. Nur konnte letzteres niemand im Fliegenpilz finden.

Was die Biochemie nicht schaffte, gelang Freiburger Pharmazeuten jetzt mit genetischen Methoden. Sie fanden im Fliegenpilz-Genom ein Cluster von sieben Genen, die dort alle gleichzeitig aktiv werden. Zudem fehlen diese Gene bei Pilz-Verwandten, die keine Ibotensäure produzieren. Eines davon hatten die Freiburger unter besonderem Verdacht. Und tatsächlich hydroxylierten *E.-coli*-Zellen, denen sie das Gen eingeschleust hatten, daraufhin Glutamat zu 3-Hydroxyglutamat (*Angew. Chem. Int. Ed.*, doi: 10.1002/anie.202001870).

Wieder wurde also mit neuer Technik ein Schatz aus einem alten Postulat gehoben. Und wahrscheinlich liegen noch mehr im Verborgenen – auch jenseits der Pilze.

Ralf Neumann

LABORJOURNAL

# Einfach mal testen!



Foto: Alexander Sidonov

## LABORJOURNAL Newsletter

Neuigkeiten  
Meinungen  
Lustige Zeichnungen  
E-Paper  
Stellenanzeigen

kommt etwa alle 14 Tage



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

# Lästige Biester und flinke Super-Wespen

DÜBENDORF (ZÜRICH): Blattläuse und Schlupfwespen sind sich spinnefeind. Um sich gegenseitig auszustechen, rüsten sie mit immer neuen Geheimwaffen auf.

Blattläuse sind lästige, kleine Biester – zumindest in den Augen von Hobbygärtnern und Landwirten. Der Grund: Die Pflanzensauger entziehen ihren Opfern den energiereichen Phloemsaft und entwickeln sich schnell zur Plage, denn sie vermehren sich über die sogenannte zyklische Parthenogenese in einem rasanten Tempo. „Im Frühling und über den Sommer hinweg produzieren die weiblichen Blattläuse am laufenden Band klonale Nachkommen. Nur im Herbst kommen männliche und weibliche Tiere zusammen, vermehren sich sexuell und bilden Eier, die überwintern können“, weiß Christoph Vorburger, der seit seiner Postdoc-Zeit im australischen Melbourne an den Insekten forscht. Heute ist Vorburger Leiter der Abteilung Aquatische Ökologie am „Wasserforschungsinstitut des ETH-Bereichs“ – kurz Eawag – in Dübendorf bei Zürich. „Der Forschungsschwerpunkt meiner Arbeitsgruppe liegt in der evolutionären Ökologie, besonders der Koevolution von Wirten und Parasiten“, beschreibt Vorburger und ergänzt: „Persönlich finde ich vor allem Organismen spannend, die sich sowohl sexuell als auch asexuell vermehren – daher auch die Faszination für die Blattläuse.“

Ein weiterer Grund für das Forschungsinteresse an den Insekten: Blattläuse gehören weltweit zu den wichtigsten landwirtschaftlichen Schädlingen. Zwar kann die chemische

Bekämpfung mit Pestiziden sehr effektiv sein, sie hat jedoch auch verheerende Auswirkungen auf die biologische Vielfalt und birgt Risiken für die menschliche Gesundheit. Der Ruf nach biologischen Schädlingsbekämpfern ertönt deshalb immer lauter. Ein besonders vielversprechender Kandidat: die Schlupfwespe. Der Grund sind ihre parasitoid-lebenden Larven, die praktischerweise mit ihrem Essen äußerst wählerisch sind und dadurch als Schädlingsbekämpfer eingesetzt keine anderen Insekten- oder Spinnenarten gefährden.

## Kleine Klone

„Mein Interesse entfachte schließlich vollends, als ich während der Literaturrecherche auf eine Schlupfwespen-Art gestoßen bin, die sich ebenfalls asexuell vermehren kann und in Europa vorkommt“, nennt Vorburger die Motivation, warum er vor Jahren die Wespe *Lysiphlebus fabarum* in sein Labor brachte. „Dank ihrer klonalen Vermehrung können wir die genetische Diversität der beiden Antagonisten quasi einfrieren und die exakt gleiche Infektion immer wieder replizieren.“

*L. fabarum* ist der Hauptparasitoid der in Vorburgers Forschungsgruppe studierten Schwarzen Bohnenblattlaus (*Aphis fabae*). Die Vermehrungsstrategie ist unter Schlupf-

wespen recht ähnlich. Bei *L. fabarum* legt das Wespen-Weibchen ihr Ei direkt in den Blattlauskörper, wo die Larve schlüpft und das Innere des Pflanzensaugers auffrisst. Anschließend verpuppt sich die Wespe und steigt als fertiges Tier aus einem Loch des mittlerweile toten Wirtes heraus, das sie mit ihren Mandibeln in den Blattlaus-Rücken gestanzt hat.

Die Haltung der Schlupfwespen im Labor entpuppte sich für Vorburger jedoch als kleines Desaster: Die Hautflügler gediehen mehr schlecht als recht. „Ich war deswegen nicht überrascht und dachte mir: ‚Vielleicht sind die Wespen einfach nicht an das Labor angepasst‘“, so Vorburger. „Aber es gelang mir dann doch, ein paar Linien zu züchten, mit denen ich arbeiten konnte.“

Einige Artikel von Blattlaus-Kollegen aus den USA machten Vorburger dann doch stutzig, denn sie hatten in den Pflanzensaugern symbiotische Bakterien aufgespürt. „Die Blattläuse tragen alle ein Bakterium in sich mit dem Namen *Buchnera* – das ist schon länger bekannt. Die Bakterien helfen den Blattläusen zu überleben, denn der Phloemsaft ist zwar sehr reich an Zucker, aber äußerst arm an Aminosäuren und hat kaum Vitamine“, beschreibt Vorburger die schon vor mehr als 100 Millionen Jahren eingegangene Symbiose der beiden Partner. „Zu Beginn meiner Forschung an



Die Wespenart *Lysiphlebus fabarum* und ihr Wirt, die schwarze Bohnenblattlaus (*Aphis fabae*). Die toten braunen Blattläuse sind sogenannte Mumien – sie wurden erfolgreich von den Wespenlarven parasitiert und schließlich getötet. In der Mumie verpuppt sich die Wespe und steigt dann durch ein rundes „Ausstiegstürchen“, das sie mit den Kiefern ausschneidet.

Foto: Christoph Vorburger



Sie erforschen die evolutionäre Ökologie: Christoph Vorburger, Alice Dennis, Silvan Rossbacher und Elena Gimmi.

Fotos (5): Privat

Blattläusen waren andere symbiotische Bakterien überhaupt nicht bekannt.“

Aber die Studien der US-amerikanischen Kollegen zeigten, dass auch noch andere fakultative Symbionten in den Blattläusen gefunden worden waren. „Dabei handelte es sich auch noch genau um ein Bakterium, welches Blattläuse vor parasitoiden Schlupfwespen schützt – womöglich auch in meinen Tieren. Ich bin dann nicht drum herum gekommen, in meinen Tieren nach den Bakterien zu schauen und musste bitter feststellen, dass sie von den beschriebenen Bakterien infiziert waren“, so Vorburger und lacht: „Ich habe quasi versucht, eine Wespenzucht auf resistenten Wirten aufzubauen.“

*Hamiltonella defensa* heißt der vererbte bakterielle Endosymbiont, der den Schlupfwespen das Leben schwer macht. Er produziert ein Toxin, das für die Blattläuse selbst ungefährlich scheint, die Eier beziehungsweise Larven der parasitoiden Wespen hingegen vergiftet. Doch die Hautflügler sind dem nicht schutzlos ausgeliefert, wie Vorburger und sein Team bereits 2017 zeigen konnten (*Evolution* 71(11): 2599-617). „In der Studie haben wir beobachtet, wie sich die Wespen an die Resistenzen der Blattläuse anpassen“, beschreibt der Schweizer Biologe das Evolutionsexperiment. Vorburger und sein Team um Erstautorin Alice Dennis beobachteten über mehr als zwanzig Generationen die natürliche Selektion der Wespen und erhielten schlussendlich Wespen-Linien, denen die vermeintliche Resistenz der Blattläuse nichts mehr anhaben konnte.

Das Interessante dabei: Das Schweizer Team verwendete separat zwei *Hamiltonella*-Stämme. Die Anpassung der Wespen gegenüber einem der beiden Stämme funktionierte nicht automatisch auch beim anderen Stamm. „Die Wespen-Linie, die mit dem Bakterium des Stammes H76 keine Probleme hatte, war gegen Bakterien des *Hamiltonella*-Stammes H402 machtlos, die Blattläuse überlebten – und umgekehrt“, so Vorburger.

Warum die *Hamiltonella*-Stämme den Schutz der Blattläuse gegenüber angepassten Wespen-Linien nicht mehr aufrechter-

halten können, bleibt ein Rätsel. „Unsere Daten legen nahe, dass der Genotyp der Wespen-Mutter dabei eine größere Rolle spielt, als der ihrer Larve.“ Sprich: Die Mutter macht wahrscheinlich die Bakterien für ihren Nachwuchs unschädlich und hebt damit die Resistenz der Blattläuse aus – der Nachwuchs ist an der Verteidigungsstrategie nicht beteiligt. Eine Vermutung, wie die mütterliche Abwehr aussehen könnte, hat Vorburger: „Die Wespe injiziert mit dem Ei gleichzeitig einen vielfältigen Molekül-Cocktail. Einige dieser Stoffe sind beispielsweise dafür da, die Immunabwehr des Wirtes zu unterbinden. Möglicherweise verabreichen die angepassten Wespen-Linien, denen *Hamiltonella* nichts mehr ausmacht, einen weiteren Stoff, der dafür verantwortlich ist und den Nachwuchs schützt.“

### Malträtierete Blattläuse

Nachdem das Team die an die Resistenzen angepassten Wespen-Linien gezüchtet hatte, waren sie äußerst neugierig, wie sich diese als biologische Schädlingsbekämpfer schlagen sollten. Gemeinsam mit dem ehemaligen Master-Studenten Silvan Rossbacher konnte Vorburger die Frage dieses Jahr beantworten (*Evol. Appl.*, doi: 10.1111/eva.12934).

Dabei verglichen sie die Fähigkeiten der jeweiligen Wespen-Linien, Blattlaus-Populationen in Käfigen zu kontrollieren. Die Blattlaus-Populationen umfassten sechzig Prozent ungeschützte und vierzig Prozent von *Hamiltonella*-Bakterien geschützte Tiere – das gleiche Verhältnis, das in der Regel auch im Freiland herrscht. Das Ergebnis: Parasitoid-Wespen, die nichts gegen *Hamiltonella* auszurichten vermochten, hatten praktisch keinen Einfluss auf die Populationsdynamik der Blattläuse. Die angepassten Wespen hingegen kontrollierten die Blattläuse erfolgreich und konnten die Pflanzen so vor dem Tod retten. Interessanterweise veränderte die Selektion der Parasitoiden die Zusammensetzung der Blattlaus-Population sehr spezifisch, wie Vorburger erklärt: „Für unsere Versuche haben wir erneut die beiden *Hamiltonella*-Stämme H76

und H402 verwendet. Mittels DNA-Sequenzierung konnten wir zeigen, dass in Experimenten mit Wespen, die an den Stamm H76 angepasst waren, die Blattlaus-Population am Ende signifikant mehr Individuen beinhaltete, die vom anderen Stamm H402 infiziert waren – und andersherum.“

Was die Ergebnisse auch zeigten: Wurden die Blattläuse nicht von Schlupfwespen malträtiiert, verschob sich das Verhältnis zu Gunsten der *Hamiltonella*-freien Blattläuse. „Die Bakterien scheinen ihrem Wirt schon etwas abzuverlangen. Nur wenn Wespen da sind und sich die Blattläuse schützen müssen, lohnt sich dieser Pakt für die Blattläuse“, so Vorburger.

„Die spannende Frage lautet nun, ob sich die angepassten Wespen als Schädlingsbekämpfer nicht nur im Labor beweisen, sondern auch eine Nummer größer – im Treibhaus“, so Vorburger. Doch hier hört die Arbeit von ihm und seiner Gruppe auf. „Wir verfügen räumlich nicht über die Möglichkeiten für ein solches Experiment und haben deshalb unser Know-how einem Projekt in den Niederlanden zur Verfügung gestellt.“ Geleitet wird das Vorhaben von Bart Pannebakker von der Universität Wageningen, der Zugang zu Gewächshäusern hat und den Einfluss der Blattlaus-Endosymbionten auf die biologische Schädlingsbekämpfung weiter ergründen möchte. Neben Vorburger, der den Projektpartnern beratend zur Seite steht, ist auch der niederländische Nützlingshersteller Koppert beteiligt.

Für das Team an der Eawag geht die Blattlaus-Wespen-Forschung indes im Feld weiter: Doktorandin Elena Gimmi untersucht die Dynamik der *Hamiltonella*-Symbionten in freier Natur. „Im Prinzip schauen wir, ob wir Evidenz für die Beobachtungen aus dem Labor finden – auch, ob sich die Infektionsrate mit *Hamiltonella* möglicherweise über die Jahreszeiten verändert, je nach Selektionsdruck durch die Wespen“, kommentiert Vorburger. Er ist zuversichtlich, dass sie ihre Laborergebnisse stützen können, und sich dennoch darüber im Klaren, dass da noch eine Menge Arbeit auf die Gruppe zukommt.

Juliet Merz

# Doppelt hält besser!

BERLIN: Blütenpflanzen können ihren Chlorophyllgehalt flexibel an verschiedene Gegebenheiten anpassen. Den Auf- und Abbau des grünen Pigments müssen sie dafür sehr genau steuern. Ein neu entdeckter Regulator greift gleichzeitig in beide Stoffwechselwege ein.



Das Leben ist grün! Zumindest ist der grüne Pflanzenfarbstoff Chlorophyll das häufigste Pigment auf Erden. In unseren Breiten ist die Chlorophyllmenge jedoch stark jahreszeitenabhängig: Im Herbst bauen mehrjährige Pflanzen den Farbstoff ab, um die in den Proteinen der Photosysteme gebundenen Stickstoffreserven zu mobilisieren.

Daneben können sich Pflanzen aber auch kurzfristig auf verschiedene Lichtverhältnisse einstellen, indem sie Chlorophyllsynthese und -abbau gegeneinander austarieren. Dieser fundamentale Prozess ist aufgrund seiner Komplexität trotz intensiver Forschung noch nicht im Detail verstanden und immer noch für Überraschungen gut: So haben Forscher um Bernhard Grimm und Peng Wang von der Humboldt-Universität zu Berlin nun eine Gruppe ungewöhnlicher Regulatoren entdeckt. Die Pflanzenphysiologen beschäftigen sich unter anderem mit der Synthese von Tetrapyrrolen, zu denen Chlorophyll, aber auch das eisenhaltige Häm gehören. „Dabei arbeiten wir insbesondere an posttranslationalen Veränderungen der Enzyme der Tetrapyrrolsynthese“, erklärt Arbeitsgruppenleiter Grimm.

Blütenpflanzen unterscheiden sich von anderen Pflanzen dadurch, dass sie nur im Licht Chlorophyll produzieren. Das ist zwar clever, weil es Energie spart, bedeutet aber auch, dass die Pflanzen die Synthese der Chlorophyllvorstufen strikt regulieren müssen, wie Grimm verdeutlicht: „Ansonsten würden sich die Chlorophyllvorstufen, die wie das fertige Pigment Lichtenergie aufnehmen können, im Dunklen ansammeln. Da sie noch nicht ins Photosystem eingebaut sind, würden sie die Energie an andere Verbindungen abgeben und so schädliche reaktive Sauerstoffspezies erzeugen.“

## Blassen Pflanzen auf der Spur

Für ihre kürzlich in *Nature Communications* (11: 1254) erschienene Studie untersuchten die Forscher Blätter der Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*) und fanden ein typisches Expressionsmuster: Während in jungen Blättern hauptsächlich Gene für den Chlorophyllaufbau aktiv waren, galt das in alten Blättern vor allem für Gene des Chlorophyllabbaus. Um posttranslationale Regulatoren der Chlorophyllsynthese aufzuspüren, suchte Erstautor Wang nach Genen, die gleichzeitig mit bekannten Synthese-

genen exprimiert werden. Dabei stieß er auf das Gen für BCM1 (*Balance of Chlorophyll Metabolism*). Insbesondere wurde dieses mit dem GUN4-Gen koexprimiert, das für einen Regulator der Chlorophyllsynthese codiert. GUN4 stimuliert die Aktivität der Magnesium-Chelatase, die das Magnesiumion in den Tetrapyrrolring einbaut und damit ein Schlüsselenzym der Chlorophyllsynthese ist. „Möglicherweise transportiert GUN4 das Substrat für die Magnesium-Chelatase heran und sorgt auch dafür, dass das Syntheseprodukt gleich an das nächste Enzym weitergegeben wird“, vermutet Grimm. In Samenbanken fand Postdoktorand Wang eine entsprechende *Arabidopsis*-Mutante, die nur schwach grüne Blätter bildete, und die Pflanzengenetiker ermutigte, mit BCM1 weiterzuarbeiten. Denn: „So sehen viele Mutanten aus, die wenig Chlorophyll bilden.“

Als integrales Membranprotein fanden die Berliner BCM1 in der Thylakoidmembran von Chloroplasten und dort insbesondere in den Stroma-Lamellen – dem Ort, an dem sich bevorzugt Proteine vorübergehend sammeln, die für den Aufbau der Photosyntheseapparate notwendig sind. Ein genauer Blick in die BCM1-Knockout-Mutante zeigte, dass tatsächlich weniger Magnesium-gebundene Tetrapyrrole vorlagen. Dass die Eisen-haltigen Häme nicht beeinträchtigt waren, deutete darauf hin, dass der Defekt mit dem Einbau des Magnesiumions zusammenhing – eine Vermutung, die durch die Koexpression von BCM1 mit GUN4 gestützt wurde. Da die Expression der Chlorophyllsynthese-Gene nicht verändert war, musste es sich außerdem um einen posttranslationalen Effekt handeln. Die Überproduktion von BCM1 führte – wie übrigens auch die von GUN4 oder der Magnesium-Chelatase – zu höheren Konzentrationen an Magnesium-haltigen Tetrapyrrolen in den Chloroplasten. Interessanterweise war das aber nicht mehr der Fall, wenn gleichzeitig GUN4 fehlte. BCM1 musste also über GUN4 wirken. Tatsächlich fanden die Forscher über mehrere Methoden zum Nachweis von Protein-Protein-Interaktionen (wie zum Beispiel dem HeFe-Zwei-Hybrid-System) eine direkte Wechselwirkung zwischen beiden Regulatoren.

Ein ausgeklügeltes Experiment zeigte den Einfluss dieser Interaktion auf die Magnesium-Chelatase. Dazu präparierten die Forscher Thylakoidmembranen mit und ohne BCM1 und gaben diese mit rekombinanten Untereinheiten der Magnesium-Chelatase zusammen. Als sie GUN4 hinzufügten, stieg die Aktivität des

Enzyms an, und zwar stärker, wenn die Thylakoidmembran BCM1 enthielt. Zwar war der Unterschied mit zwölf Prozent nicht sehr groß, aber eindeutig, wie Grimm darlegt: „Posttranslationale Regulationen sind immer ein Feintuning, während transkriptionelle Kontrolle eher als ein genereller An- beziehungsweise Ausschalter wirkt. Von der Magnesium-Chelatase und GUN4 wussten wir schon, dass sie beide intensiv posttranslational reguliert werden. BCM1 kommt nun als neuer Regulator hinzu.“

Wie BCM1 auf molekularer Ebene wirken könnte, haben sich die Pflanzengenetiker auch schon überlegt: „Wir vermuten, dass BCM1 eine Art Ankerprotein ist und dafür sorgt, dass sich die Magnesium-Chelatase und GUN4, die beide keine Transmembrandomäne besitzen, kurzfristig an den Stroma-Lamellen konzentrieren können.“

### Magnesiumausbau hemmen ...

Mit dieser Erkenntnis war die Geschichte um BCM aber noch nicht zu Ende – denn im *Arabidopsis*-Genom entdeckte Wang noch die zweite Genvariante *BCM2*. Das entsprechende Protein konnte BCM1 funktionell ersetzen, es muss also die gleiche Funktion haben. Im Vergleich zu BCM1 wird das *BCM2*-Gen aber nur schwach exprimiert und auch vor allem in älteren Blättern zusammen mit Genen für den Chlorophyllabbau. Während das Ausschalten von BCM2 keinen nennenswerten Effekt hatte, brachte die Überproduktion die Forscher auf eine heiße Spur: Die entsprechende Pflanze hatte auch nach mehrtägigem Wachstum im Dunklen – eigentlich ein Signal, Chlorophyll abzubauen – noch kräftig grüne Blätter. „Mit diesem *Stay-Green*-Phänotyp sah sie aus wie eine Mutante, die keine Magnesium-Dechelatase ausbilden kann“, so Grimm. Dieses Enzym ist der Gegenspieler zur Magnesium-Chelatase und steht am Anfang des Chlorophyllabbaus. Tatsächlich interagier-



Es grünt so grün: Bernhard Grimm und Peng Wang auf der Suche nach den Mitspielern im Chlorophyll-Haushalt.

Foto: Bernhard Grimm

ten beide BCM-Proteine im Hefe-Zwei-Hybrid-System auch mit der Magnesium-Dechelatase. In Tabakblättern konnten die Wissenschaftler dann zeigen, dass der Effekt einer Überproduktion der Magnesium-Dechelatase, die normalerweise zu einem verfrühten Chlorophyllabbau führt, durch eine gleichzeitige Überproduktion von BCM1 ausgehebelt wird – die Blätter bleiben grün. „Offensichtlich hemmt BCM1 den Chlorophyllabbau, indem es die Magnesium-Dechelatase destabilisiert. Damit ist einer der ersten Regulatoren identifiziert worden, der gleichzeitig zwei gegenläufige Stoffwechselwege reguliert“, freut sich der Pflanzenphysiologe.

Wozu aber zwei Proteinvarianten mit gleicher Funktion? Ein Schlüssel sind wohl die unterschiedlichen Expressionsmuster. Während in jungen Blättern BCM1 die Chlorophyllsynthese fördert und gleichzeitig den Abbau hemmt, hilft BCM2 in älteren Blättern, den Chlorophyllabbau zu verlangsamen.

Ob das bei anderen Pflanzen auch so funktioniert, möchten Grimm und Wang zukünftig untersuchen. Dabei interessieren sie sich vor allem für Kulturpflanzen wie Getreide und suchen jetzt einen industriellen Partner, dem sie sogar ein eigenes Patent bieten können.

Im Moment liegen die Pläne zwar aufgrund der Corona-Pandemie auf Eis, aber für die Zeit danach haben die Berliner schon jede Menge Ideen: „Wenn wir wissen, wie viele BCM-Varianten es in einer Kulturpflanze gibt und wie diese reguliert werden, könnten wir Nutzpflanzen in Bezug auf wirtschaftlich interessante Eigenschaften optimieren – wie die Generationszeit, den Zeitpunkt für Blütenbildung und die Photosyntheseaktivität. Ein Regulator wie BCM1, der gleichzeitig die Chlorophyllsynthese fördert und den -abbau stoppt, scheint hier besonders vielversprechend.“

Aufgrund der Gesetzeslage in Europa wird man aber wohl transgene Pflanzen mit gentechnisch veränderten Eigenschaften des Regulators nicht direkt nutzen können. Stattdessen planen die Forscher, auf natürliche Varietäten oder Sorten zurückzugreifen und dort zu schauen, ob sie ein passendes Pendant zu ihren Mutanten finden. Am Ende winken Pflanzen, die möglicherweise früher blühen oder mehr Chlorophyll bilden und länger grün bleiben, die also nicht nur mehr Ertrag liefern könnten, sondern vielleicht auch in Gegenden wachsen, in denen die Vegetationsperiode für den Wildtyp schlicht und einfach zu kurz ist.

Larissa Tetsch



Neu

## Mach' deinen Bachelor im Fernstudium Medizinische Biotechnologie

Der neue praxis- und berufsintegrierende Studiengang an der Schnittstelle zwischen Medizin, Analytik und Technik für **MTAs, BTAs, Biologielaborant\*innen oder PTAs**.

Jetzt einschreiben und flexibel studieren – für einen Bachelor-Abschluss mit Praxisbezug.

[th-bingen.de](http://th-bingen.de)

Technische  
Hochschule Bingen  
T. +49 6721 409-535  
E. leitung-bb-mt@th-bingen.de

**TH BINGEN**  
University of Applied Sciences

# Rezeptor übersehen

**BONN:** Wie der Mensch intrazelluläre Pathogene abwehrt, schien lange Zeit geklärt. Jüngste Forschungsergebnisse rücken jedoch einen neuen (alten) Player ins Rampenlicht.

Der Mensch ist definitiv keine 70-Kilogramm-Maus. Die kleinen, aber feinen Unterschiede zwischen den Spezies führen mitunter dazu, dass wichtige Zusammenhänge im Dunkeln bleiben. So fristete auch der in Mäusen funktionslose Immunrezeptor *Toll-Like-Rezeptor 8* (TLR-8) bis vor wenigen Jahren ein Schattendasein und das völlig zu Unrecht, wie Eva Bartok vom Universitätsklinikum Bonn erklärt: „TLR-8 ist ein wichtiger Player in der Erkennung und Bekämpfung intrazellulärer Bakterien und Einzeller wie dem Malaria-Erreger *Plasmodium falciparum*. Man wusste zwar schon früh, dass der Rezeptor in Monozyten stark exprimiert wird, konnte dem Protein aber nur indirekt eine Funktion zuordnen.“ Der Grund: Durch die fehlende Aktivität in Mäusen sind die üblichen Gen-Knockouts nicht möglich gewesen. Erst die Entwicklung der CRISPR-Cas9-Genschere ermöglichte Forschern zu untersuchen, welche Funktion TLR-8 im Menschen einnimmt.

Bereits 2002 zeigte ein Team um den Münchner Mikrobiologen Stefan Bauer, dass die antivirale Ribonukleinsäure-Verbindung R-848 TLR-8 aktiviert. Über zehn Jahre später lösten japanische Wissenschaftler eine Kristallstruktur des Rezeptors mit gebundenem R-848 auf und brachten so den Nachweis, dass der Rezeptor kurze RNA-Fragmente binden kann.

Auf Basis dieser Ergebnisse vermutete Bartok, dass bei TLR-8 bestimmte RNA-zerlegenden Enzyme eine Rolle spielen müssen – und machte sich schließlich auf die Suche nach den entsprechenden RNasen. Ein interessantes Feld auch für Bartoks Doktoranden Thomas Ostendorf. „Besonders spannend für mich als Mediziner war, dass Mutationen in einer dieser RNasen zu einer schwerwiegenden Erkrankung führen. Dass ein solch neues, experimentelles Projekt für eine Doktorarbeit ziemlich riskant ist, habe ich damals etwas leichtsinnig in Kauf genommen“, scherzt Ostendorf. Seine Risikobereitschaft zahlte sich aus: Er und sein Kollege Thomas Zillinger teilen sich die Erstautorenschaft der kürzlich in *Immunity* erschienenen Studie (52: 591-605.E6).

## Wenig wählerisch

TLR-8 ist einer von insgesamt zehn derartigen Rezeptoren, die in Menschen exprimiert werden. Sie zählen zu den sogenannten Muster-Erkennungs-Rezeptoren (*Pattern Recognition Receptors*), die bestimmte Moleküle detektieren, die Wirbeltieren fremd sind. Jeder Rezeptor identifiziert und reagiert auf unterschiedliche Signale, seien es Zellwandbestandteile von Bakterien, fremde DNA, oder im

Falle von TLR-8 RNA. Die meisten TLRs sitzen auf der Oberfläche von Immunzellen, um umhertreibende Krankheitsmarker aus der Umgebung fischen zu können.

Die Rezeptoren TLR-3, -7 sowie -8 befinden sich hingegen in Endolysosomen, die unter anderem entstehen, wenn Fresszellen ein Bakterium verspeisen. In ihnen warten auf die Erreger harsche Bedingungen, wie ein sehr niedriger pH-Wert und ein Arsenal an zerstörerischen Enzymen. Platzt der Erreger, können die endosomalen Rezeptoren dessen Bestandteile erkennen und entsprechende Maßnahmen einleiten. Dazu gehört beispielsweise die Produktion des Interleukins IL-12p70, das die natürlichen Killerzellen und T-Helfer-Zellen stimuliert, die dann infizierte Zellen aufspüren und zerstören.

Dabei ist TLR-8 wenig wählerisch, wie Bartok beschreibt: „Die Erkennung der Fragmente läuft über zwei separate Bindetaschen ab. Der Rezeptor ist sehr unspezifisch und reagiert sowohl auf eine Kombination aus freien Uridin-Nukleotiden als auch auf kurze Fragmente aus zwei bis drei RNA-Basen.“ Interessanterweise löst die körpereigene RNA, die ebenfalls Uridin enthält und hin und wieder in ihre Bestandteile zerlegt werden muss, keine starke Immunantwort aus – warum sei noch zu klären.

## Zusammen sind sie stark

Damit TLR-8 an freies Uridin gelangt, muss das Nukleosid erst aus einem größeren RNA-Stück ausgeschnitten werden. Diesen Job erledigen die beiden RNasen 2 und T2, wie Bartoks Gruppe beobachten konnte. Es stellte sich außerdem heraus, dass die Enzyme besonders gut bei niedrigen pH-Werten arbeiten – also genau den Bedingungen, die in Endolysosomen vorherrschen. „Die beiden RNasen wirken synergistisch: Die eine schneidet bevorzugt vor Uridin, die andere danach, so dass die einzelnen Nukleotide sehr effizient



Lange übersehen: TLR-8.  
3D-Modell: Protein Data Bank in Europe



Wie der menschliche Organismus intrazelluläre Pathogene erkennt, untersuchen Thomas Ostendorf, Gunther Hartmann, Eva Bartok und Thomas Zillinger (v. l. n. r.).

Foto: Rolf Müller/UKB

ein möglicher Hinweis auf den Mechanismus der anti-entzündlichen Wirkung von Chloroquin in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie Lupus oder Rheuma.

## Kleiner Fehler, große Wirkung

Bartoks Ergebnisse habe auch konkrete medizinische Bedeutung. Im Jahre 2009 beschrieb die Göttinger Ärztin Jutta Gärtner die Erkrankung Zystische Leukoencephalopathie ohne Megaenzephalie (CLWM, *Cystic Leukoencephalopathy Without Megalencephaly*) als Erste auf molekularer Ebene. Die Erkrankung äußert sich in schwerwiegenden neuronalen Entwicklungsstörungen und ist sehr selten. Bisher wurden laut der Datenbank für seltene Erkrankungen ORPHAN weltweit weniger als fünfzig Fälle beschrieben. „Patienten, die unter dieser Erkrankung leiden, verfügen über eine defekte RNase T2“, erklärt Bartok. „Wir konnten zeigen, dass ihre Zellen eine stark abgeschwächte TLR-8-Antwort aufweisen, wenn sie mit bakteriellen Erregern konfrontiert werden.“ Die Zellen seien nicht mehr in der Lage, die Erreger-RNA im Endolysosom korrekt zu zerlegen. Die Bonner Forscher wiesen jedoch nach, dass TLR-8 in CLWM-Patienten völlig normal funktioniert. Der Rezeptor wird lediglich nicht mehr mit den richtigen Bindungspartnern versorgt. Bartok: „Es ist ein wenig paradox, aber Betroffene neigen zu einem eher überaktiven Immunsystem. Sie sind durch die fehlende Aktivierung von TLR-8 zwar anfälliger für bakterielle Infektionen, produzieren aber wegen der fehlerhaften Prozessierung der RNA vermehrt Entzündungssignale, vermutlich über andere *Toll-Like-Rezeptoren*.“

## Viel zu tun

Wie genau die neurologischen Symptome der Erkrankung mit dem Funktionsverlust der RNase T2 zusammenhängen, ist noch Gegenstand der Forschung, an der sich auch Bartoks Gruppe weiter beteiligen wird. Prinzipiell wollen die Bonner die Wechselwirkungen der RNasen mit dem *Toll-Like-Rezeptor* noch genauer unter die Lupe nehmen. Von besonderem Interesse ist dabei die Frage, warum der Verdau körpereigener RNA TLR-8 nicht aktiviert. Auch für die Therapie von CLWM, bestimmten Autoimmunerkrankungen und sogar Krebs könnte ein gezieltes An- oder Ausschalten der TLR-8-Kaskade von großem Nutzen sein. „Da haben wir in der nächsten Zeit viel zu tun“, sagt Bartok und lacht. Tobias Ludwig

freigesetzt werden. Wir konnten auch zeigen, dass beide Enzyme zusammenarbeiten müssen, um komplexe RNA-Stücke zu zerlegen“, erläutert Bartok.

Die Bonner konnten als erste Gruppe nachweisen, wie die Fremd-RNA bearbeitet werden muss, um vom Rezeptor erkannt zu werden. Dies testeten die Forscher mit zahlreichen synthetischen RNA-Molekülen. „Von diesen Verbindungen, wie beispielsweise R-848, wusste man bereits, dass sie eine starke TLR7/TLR8-Antwort hervorrufen“, so Bartok. „Sie kommen so in der Natur nicht vor, stellen aber einen guten Ausgangspunkt dar, um zu verstehen, wie genau solche Fragmente vom Rezeptor erkannt werden.“

Einige der synthetischen RNAs verfügen über ein sogenanntes Phosphorothioate-(PTO)-Rückgrat. Diese künstliche Modifikation erschwert den RNasen eigentlich ihre Arbeit, indem die Nukleasen die RNA-Moleküle nicht mehr so einfach aufbrechen können. Die Ergebnisse von Bartok zeichnen jedoch ein anderes Bild: Die beiden RNasen 2 und T2 konnten die PTO-haltigen RNAs sehr wohl zerlegen, allerdings nur, wenn diese zusammenarbeiteten. Wie genau die TLR-8-RNasen die modifizierten RNAs verdauen können, bleibt ein Rätsel. Für Bartoks Gruppe hatte diese Gegebenheit einen entscheidenden Vorteil: So war es den Forschern möglich, im Endolysosom verdaute, also PTO-haltige Fragmente, von anderen RNA-Bruchstücken zu unterscheiden.

Das Bonner Team fragte sich nun, ob die Expression der beiden RNasen durch Entzündungsbotenstoffe wie beispielsweise Zytokine ausgelöst und so auch reguliert wird. Sie stellten jedoch fest, dass beide Nukleasen kontinuierlich und unabhängig von solchen Signalmolekülen produziert werden. Die RNase T2 wird dabei in nahezu allen Zellen hergestellt, wohingegen RNase 2 hauptsächlich in Eosinophilen sowie neutrophilen Granulozyten und Monozyten exprimiert werden. „Da beide RNasen vorhanden sein müssen, um TLR-8 effizient zu aktivieren, kann diese zellspezifische Expression der RNase 2 eine Regulationsebene des Rezeptors darstellen“, schlussfolgert Bartok.

Zur weiteren Aufklärung der Funktionsweise der beiden RNasen verwendeten die Bonner Wissenschaftler das Malaria-Medikament Chloroquin, das bis vor Kurzem noch als potenzielles Corona-Wundermittel galt. Im Experiment hemmten therapeutische Dosen des Malaria-Mittels die TLR-8-Antwort. „Chloroquin wird schon seit geraumer Zeit in der Zellkultur verwendet, um die Ansäuerung des Endolysosoms zu unterbinden. Darauf basiert auch der Wirkmechanismus gegen den Malaria-Erreger, der in seinen eigenen lysosomartigen Vakuolen einen niedrigen pH-Wert benötigt, um Hämoglobin zu verdauen“, erklärt Ostendorf. Da das Endolysosom nicht mehr sauer genug sei, arbeiteten die beiden RNasen nicht mehr effizient. So ließe sich die reduzierte TLR-8-Aktivität erklären. Dies sei auch



## Stichwort des Monats

# Bürstenzellen

Bürstenzellen sind unter Anatomen keine Unbekannten. 1956 stolperten das erste Mal die beiden Schweden Johannes Rhodin und Tore Dalhamn über den Zelltyp, der sich auf elektronenmikroskopischen Aufnahmen des Flimmerepithels aus den Atemwegen einer Ratte versteckt hatte (*Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.* 44(4): 345-412). Sie taufte die Zellen aufgrund ihrer Form auf den Namen Bürstenzellen – und hatten keinen blassen Schimmer, welche Aufgabe diese in der Luftröhre erfüllen sollten.

Es vergingen genau vierzig Jahre, bis der erste handfeste Hinweis aufblitzte. Dirk Höfer, Bernd Püschel und Detlev Drenckhahn, damals alle an der Universität Würzburg, hatten das Darmepithelium von Ratten genauer unter die Lupe genommen. Darm? Aber hatten die beiden Schweden die Bürstenzellen nicht in den Atemwegen entdeckt? Richtig, doch wie mehrere Studien zeigen konnten, beschränken sich die Zellen nicht auf einen Organtyp, sondern tummeln sich nahezu überall im Körper. So hatten Forscher die büstenförmigen Zellen auch im Magen von Ratten gesichtet, in der Gallenblase von Mäusen und im Dünndarm von Meerschweinchen sowie anderen Nagern.

### Weit verbreitet

Die Würzburger konnten in ihren Experimenten mit spezifischen polyklonalen Antikörpern schließlich die Aufgabe der Bürstenzellen weiter entziffern: Sie zeigten, dass die büstenförmigen Zellen im Magen und Darm die  $\alpha$ -Untereinheit eines trimeren G-Protein-Komplexes exprimieren, der für Geschmacksrezeptorzellen der Zunge spezifisch ist:  $\alpha$ -Gustducin (*PNAS* 93(13): 6631-4). Die Zellen schienen demnach eine chemosensorische Funktion einzunehmen – sie können quasi schmecken.

Jahre später wurde diese Hypothese weiter gestärkt, nachdem ein US-amerikanisches Team um Erstautor Thomas Finger von der *University of Colorado* in Denver die Bürstenzellen auch in der Nase von Nagetieren gefunden hatte (*PNAS* 100 (15) 8981-6). Die Forscher zeigten, dass die Bürstenzellen nicht

nur  $\alpha$ -Gustducin exprimierten, sondern auch T2R, der Rezeptor für den Bittergeschmack. Die Geschmacksrezeptoren für umami und süß fehlten.

Die Gruppe machte noch eine weitere interessante Beobachtung: Brachte sie bitter schmeckende Verbindungen in das Nasenepithel, verlangsamte sich die Atemfrequenz der Ratten und führte nahezu zum Atemstillstand.

Finger *et al.* schlossen daraus, die von ihnen untersuchten Bürstenzellen im Ratten-Nasenepithel müssten eine lebenswichtige Schutzfunktion haben und quasi als Wächter die Atemwege absichern.

### Wächter der Körperöffnungen

Die Annahme einer Wächterfunktion motivierte schließlich ein Team um Wolfgang Kummer von der Justus-Liebig-Universität Gießen, die Bürstenzellen auch in anderen Körperöffnungen zu suchen. Und tatsächlich: Sie entdeckten den büstenförmigen Zelltyp in der Tuba auditiva, einer Röhre, die das Mittelohr und den Nasenrachenraum miteinander verbindet, am Eingang im Urogenitaltrakt (Urethra) sowie in der Bindehaut des Auges.

Es waren erneut Finger und seine Kollegen, die zeigten, wie der Geschmackssinn der Bürstenzellen mit ihrer Wächterfunktion zusammenhängt. Zellkulturexperimente offenbarten, dass die Bürstenzellen auf das bakterielle Molekül Acyl-Homoserin-Lacton (AHL) des respiratorischen Erregers *Pseudomonas aeruginosa* reagierten. AHL setzte Signaleffektoren in Gang, die bitteren Geschmack vermitteln, und veränderte die Atmung von Nagern im Tierversuch (*PNAS* 107 (7): 3210-5).

Ihre Wächterfunktion erfüllen die Bürstenzellen auch im Darm – und zwar bei der Abwehr von Darmparasiten, wie zwei Forschergruppen 2016 unabhängig voneinander berichteten. Die beiden Teams von Philippe Jay vom *Centre National de la Recherche Scientifique* im französischen Montpellier sowie Wendy Garrett von der *Harvard Chan School of Public Health* in Boston, USA, entdeckten im Mausmodell, dass Bürstenzellen

im Darmepithel häufiger vorkommen, wenn sich die Tiere mit verschiedenen parasitären Würmern infiziert hatten (*Nature* 529(7585): 226-30; *Science* 351(6279): 1329-33). Gleichzeitig waren die Parasiten dafür verantwortlich, dass die Bürstenzellen große Mengen Interleukin 25 absonderten, ein Schlüsselmolekül bei der Parasiten-Abwehr. Die Folgen sind eine Typ-2-Immunantwort, bei der Zellen im Darm mehr Schleim produzieren sowie Flüssigkeit sekretieren, die Darmperistaltik verstärkt in die Gänge kommt und somit die unliebsamen Eindringlinge nach draußen befördert – eine Reaktion, die übrigens auch bei Allergien abläuft.

Doch hinter diesem organübergreifenden Wächter namens Bürstenzelle verbirgt sich in Wahrheit wohl mehr als nur ein Zelltyp. Im Englischen werden die Bürstenzellen bereits anhand ihrer Lokalisation unterschiedlich bezeichnet: In den Atemwegen spricht man etwa von *Brush Cells*, im Darm von *Tuft Cells*, häufig lautet die Bezeichnung nur *Chemosensory Cells*. Aber selbst diese Unterteilung dürfte nicht reichen. Denn die meisten Bürstenzellen sind zwar vom Transkriptionsfaktor Pou2f3 abhängig – aber eben nicht alle.

### Gleich und doch verschieden

Außerdem unterscheiden sich die Rezeptorexpressionsmuster der büstenförmigen Zellen von Organ zu Organ teils deutlich. Der Gießener Anatom und Zellbiologe Kummer fasst das auf Anfrage wie folgt zusammen: „Da also einerseits die chemosensory Bürstenzellen der verschiedenen Organe unterschiedliche Rezeptoren exprimieren und wohl auch dort unterschiedliche Reaktionen auslösen, andererseits mindestens noch ein weiterer Zelltyp existiert, der ähnliche Strukturmerkmale hat, aber dessen Funktion ungeklärt ist, sollte nicht für alle diese Zellen langfristig der gleiche Name verwendet werden.“ Kummer, Finger und weitere Kollegen seien sich deshalb einig: die Namensgebung der Bürstenzellen müsste dringend einmal überarbeitet werden. *Juliet Merz*



*Kennen Sie sie?*

## Die Fliegenfremdgängerin

*Da führt eine Doktorandin mit einer Studie zwei Felder zu einer neuen Disziplin zusammen – doch komischerweise interessiert sich zunächst kaum jemand dafür.*

Wer mag nicht diese Geschichten aus der Wissenschaft, in denen die vollumfängliche Bedeutung bestimmter Erkenntnisse erstmal ziemlich verkannt wurde? Viele bekannte Beispiele gibt es dafür: Barbara McClintocks „springende Gene“, Günter Blobels Signalthypothese, Stanley Prusiners Prionen und und und.

Auch unsere Gesuchte hat solch eine Geschichte zu bieten, allerdings mit einigen Unterschieden zu den drei oben Genannten. Beispielsweise bekam sie später *nicht* doch noch einen Nobelpreis für ihre Entdeckung. Und sie machte die entsprechenden Studien größtenteils während ihrer Doktorarbeit – was schlichtweg bedeutete, dass sie in dieser Zeit einen „Chef“ über sich hatte. Dieser, ebenfalls ein späterer Nobelpreisträger, initiierte ihr Projekt anfangs zwar entscheidend mit, verlor mittendrin aber doch das Interesse an der Richtung, in die es sich entwickelte – sodass auch er die wahre Bedeutung der Befunde seiner Studentin über lange Zeit nicht wirklich erkennen wollte.

Geboren wurde unsere schlaue Doktorandin kurz nach dem ersten Weltkrieg in einer kleinen englischen Stadt ziemlich genau in der Mitte zwischen London und Manchester. Sie war gerade mitten in ihrem Zoologie-Studium in Oxford, als sie es wegen des Ausbruchs des Zweiten Weltkriegs unterbrechen musste. Während des gesamten Krieges arbeitete sie stattdessen für die BBC und konnte ihr Studium erst Ende der 1940er wieder aufnehmen.

Dort arbeitete sie in ihren *Undergraduate Studies* zunächst an einem Projekt über Triebkonflikte bei tierischem Verhalten. Während dieser Zeit kam ihr künftiger Doktorvater quer über die südliche Nordsee nach Oxford und

übernahm die Leitung ihres Instituts. 1950 begann sie bei ihm ihre Doktorarbeit.

Zugleich bekamen ihre Studien einen völlig neuen Fokus. Einige Zeit vor ihrem „Dienst-antritt“ hatte ihr Doktorvater nämlich ein paar Monate bei einem der ganz Großen der Evolutionsbiologie in den USA verbracht. Und dort war zwischen den beiden unter anderem die Idee gereift, sich mal diese kleine Taufliege etwas genauer anzuschauen, mit der die Genetiker gerade so große Erkenntniserfolge erzielt hatten. Dies allerdings mit verschiedenen Hintergedanken: Der Gastgeber erwartete davon neue Einsichten in die Mechanismen der Speziation – der Gast dagegen erhoffte, mit gewissen Fliegenstudien frischen Wind in die Verhaltensbiologie blasen zu können. Eine Disziplin übrigens, die er selbst bis dato vor allem mit Studien an schuppenlosen Fischen vorangetrieben hatte.

Unsere Doktorandin sollten die Fliegen allerdings vornehmlich in die Richtung treiben, aus der sie damals aus einem kleinen, aber feinen „Fliegenzimmer“ zu ihr gekommen waren: die Genetik. Über die genetische Basis von Verhalten wusste man damals nämlich nur wenig – und das Wenige kam ausschließlich aus dem Vergleich verschiedener Stämme oder Züchtungslinien. Mit den Studien unserer Gesuchten kam jetzt erstmals eine definierte genetische Mutante mit ins Spiel. Sie nutzte die Expertise ihrer Gruppe, um die streng zementierten Abläufe eines Schlüsselverhaltens der Wildtyp-Fliegen quantitativ aufzuzeichnen und mit den entsprechenden Verhaltensabweichungen einer bestimmten Mutantenlinie zu vergleichen. Ihre Resultate ließen am Ende keinen Zweifel zu: Der Defekt in dem einzelnen Gen der Mutante ließ die Fliegen nicht nur äußerlich in einer anderen Farbe schimmern, sondern dämpfte insbesondere bei den Fliegenmännern die Ausprägung des untersuchten Verhaltensrituals entscheidend ab.



Ein Jahr nach ihrer Dissertation veröffentlichte sie das entsprechende Paper als alleinige Autorin in *Evolution*. Schon der Titel verriet die übergeordnete Pionier-Erkenntnis der gesamten Studie – nämlich, dass die Aktivität eines einzelnen Gens die Ausprägung eines gesamten Verhaltensmusters steuern kann. Womit unsere Gesuchte immerhin den *Proof-of-Principle* für die neue Disziplin der Verhaltensgenetik erbrachte.

Die Größen der Verhaltensforschung und angrenzender Gebiete hatten sich jedoch zu dieser Zeit – inklusive ihres Chefs – in eine ganz andere, eher theoretische Rahmendiskussion verstrickt. Mit der Folge, dass der *Single-Gene-Approach* unserer Gesuchten in der „Szene“ zunächst auf geringes Interesse stieß. So wurde ihre Pionierstudie zwar bis heute über 350-mal zitiert, darunter jedoch beispielsweise kein einziges Mal von einer anderen Arbeit ihres damaligen Chefs.

Vielleicht zog sie auch deshalb einige Jahre später mit ihrem zehn Jahre jüngeren Ehemann, einem Ex-Studenten von ihr, weiter nach Edinburgh und betrieb dort fortan nur noch humanethologische Studien. Sie starb im Alter von 62 Jahren in Südengland an Krebs.

Wie heißt sie?

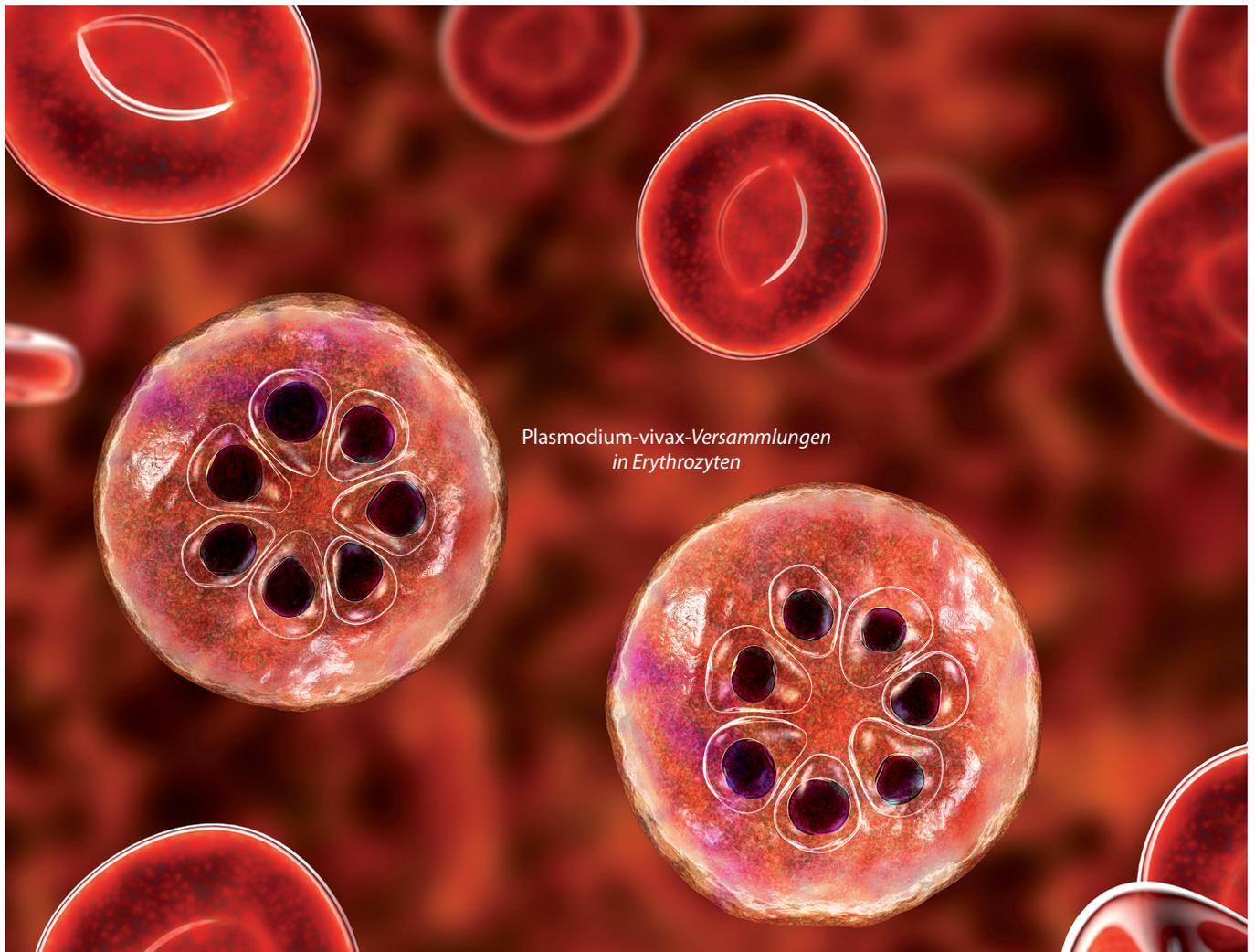
RN

### Na, wer ist's?

Mailen Sie den gesuchten Namen sowie Ihre Adresse an: [redaktion@laborjournal.de](mailto:redaktion@laborjournal.de)  
Wir verlosen zwei Laborjournal-T-Shirts.  
In LJ 4/2020 suchten wir **Ynes Henriquetta Julietta Mexia**. Gewonnen haben **Antje Petzold** (Dresden) und **Stefanie Nedel** (Hannover).

### Auflösung aus LJ 5/2020:

Der „Alt-Punk“ ist **Howard (Howy) Jacobs**, der vom „Heavy-Metal-Land“ Finnland aus zentrale Erkenntnisse zur kausalen Rolle von Mitochondrien bei Krankheiten und Alterungsvorgängen beigetragen hat.



Plasmodium-vivax-Versammlungen  
in Erythrozyten

Foto: iStock / Dr. Microbe

## Publikationsanalyse 2009 – 2018: Parasitologie

# Ach ja, Malaria...

Unser Ranking zur Parasitenforschung rückt eine hierzulande kaum beachtete Infektionskrankheit ins Licht: Malaria. Basel ist der Hotspot der Parasitologie im deutschsprachigen Raum.

Wer sich hierzulande vor Infektionen fürchtet, denkt in erster Linie an Viren und Bakterien. Klar, momentan sind wir alle Coronavirus-Experten – ansonsten plagen uns vor allem Influenza und andere Erkältungen. Gegen die meisten gefährlichen Infektionen stehen uns wirkungsvolle Impfstoffe oder Antibiotika zur Verfügung. Somit sind in Europa Krebs und Herz-Kreislauf-Erkrankungen viel bedeutendere Ursachen für ein vorzeitiges Ableben. Und Parasiten spielen so gut wie keine Rolle.

Rund vierzig Prozent der Weltbevölkerung aber leben in Malariagebieten. Malaria – was für uns allenfalls ein lästiges Mitbringsel aus dem Urlaub ist, gehört andernorts zum Alltag. Verantwortlich sind einzellige Parasiten der Gattung *Plasmodium*, die im Laufe ihrer Lebenszyklen zwischen Speicheldrüsen der

Stechmücken und Säugerblut hin- und herwechseln. Fünf Arten sind bislang als Auslöser von Malaria-Erkrankungen beim Menschen bekannt, am gefährlichsten ist *Plasmodium falciparum*, der Erreger der Malaria tropica.

### Blinder Fleck

Das Robert-Koch-Institut (RKI) schätzt die Zahl der jährlichen Malaria-Neuerkrankungen auf 200 Millionen. Obwohl es für den Touristen aus der westlichen Welt wirksame Therapien gibt, versterben in den betroffenen Gebieten noch immer um die 600.000 Menschen pro Jahr an Malaria – meist Kinder jünger als fünf Jahre, deren Immunsystem zuvor noch keine Bekanntheit mit dem Erreger machen konnte.

Weltweit zählt Malaria zu den häufigsten Todesursachen bei Kindern. Trotzdem scheint die Erkrankung hierzulande auch unter Forschern ein vergleichsweise blinder Fleck zu sein: Die drei meistzitierten Artikel zur Herz-Kreislauf-Forschung kamen in einem Analysezeitraum von zehn Jahren zuletzt alle auf über 3.000 Zitierungen. Auch von den Krebsforschern erreichte die meistzitierte Originalpublikation in unserem Ranking aus 2017 mehr als 3.500 Zitierungen – und da hatten wir nur einen Fünfjahreszeitraum analysiert!

Wer Parasiten erforscht, muss ein bisschen bescheidener sein, wenn es um die Zahlen auf dem Zitationskonto geht. Das in dieser Hinsicht ergiebigste Betätigungsfeld ist dann letztlich aber doch Malaria. Sieben der zehn meistzitierten Artikel im aktuellen Ranking

## Tabellen auf der folgenden Doppelseite!

drehen sich um diese Tropenkrankheit, darunter die ersten Vier der Liste. Tabellenplatz 1 reißt dennoch nicht einmal die Tausendermarke, führt uns aber vor Augen: Nicht nur bei bakteriellen Erregern machen sich Resistenzen breit. Auch Medikamente gegen Malaria verlieren immer wieder ihre Wirkung.

Die Autoren der Arbeit haben mehr als 1.200 Patienten in Asien und Afrika behandelt – und verfolgt, wie lange *Plasmodium falciparum* eine Kombinationstherapie mit Artemisinin im Blut überlebt. Zum einen fanden sie bei der Analyse der Blutproben diesbezüglich regionale Unterschiede. Eine lange Halbwertszeit der Erreger von über fünf Stunden und damit eine höhere Resistenz gegen die Medikation waren zudem mit einer bestimmten Mutation assoziiert. Einer der Koautoren dieser Studie belegt Platz 10 unserer „Köpfe“-Liste: Steffen Borrmann vom Institut für Tropenmedizin, Reisemedizin und Humanparasitologie der Uniklinik Tübingen. Wirkstoffstudien zu Malaria sind Mittelpunkt seiner Arbeit. Auch präklinisch forscht sein Team mit Hilfe von Zell- und Tiermodellen.

### Tübingen hinter Basel

Beim Kampf gegen Malaria kooperiert die Universität Tübingen unter anderem mit Instituten in Gabun und Benin. Am CERMELE, dem *Centre de Recherches Médicales de Lambaréné* in Gabun, arbeiten Selidji Agnandji (17.), Ayo-la Adegnika (20.) und Bertrand Lell (8.), wobei letzterer seit 2019 allerdings nicht mehr für die Uni Tübingen, sondern im Auftrag der Uniklinik Wien dort vor Ort ist. Saadou Issifou (18.) schließlich sucht nach Impfstoffen gegen Malaria und ist bei der *Fondation pour la Recherche Scientifique* (FORS) in Cotonou, Benin, im Einsatz.

Damit ist Tübingen nicht nur ein Hotspot der Malariaforschung, sondern zugleich auch diejenige deutsche Stadt, die mit sieben Erwähnungen am häufigsten als Adresse hochzitiert Parasitologen auftaucht. Peter Kreamsner führt die Riege aus Tübingen an und ist mit seinem vierten Platz auch der nach Zitierzahlen erfolgreichste Parasitenforscher auf deutschem Boden. (Zum Thema „Malaria-Impfung“ gibt es ein Interview mit Kreamsner in *LJ* 6/2017: 18 ff.).

Ganz vorn im Ranking liegt aber Basel, denn ganze vierzehn unserer „Köpfe“ haben ihr Türschild am *Swiss Tropical and Public Health Institute*, kurz: Swiss TPH. Auch das Siegeltrepchen gehört allein Forschern vom Swiss TPH. Platz 1 nimmt demnach Marcel Tanner ein, der mit über 15.000 Zitierungen auf die mit Abstand eindrucksvollste Anzahl an Erwähnungen

kommt. Alle „Köpfe“ hinter ihm bleiben unterhalb der 10.000, und die Plätze 10 bis 30 landen in der Größenordnung von 2.000 bis 3.000 Zitierungen innerhalb von zehn Jahren.

Tanner war bis 2015 Direktor des Swiss TPH und steht als Epidemiologe auch auf vielzitierten Arbeiten, die nicht speziell der Parasitenforschung zuzuordnen sind. Allein 3.590 Zitierungen kommen durch die Koautorenschaft für einen Artikel zusammen, an dem mehr als 700 Verfasser mitgewirkt haben: Eine Auswertung von Daten der *Global Burden of Disease*-Studie im Hinblick auf weltweite Sterblichkeit und Todesursachen (*The Lancet* 385: 117-71). In die Listen der meistzitierten Paper haben wir solche Publikationen nicht aufgenommen, doch sie schlagen sich natürlich in den Zitierzahlen der Parasitologen nieder, die als Autoren beteiligt sind.

Natürlich haben wir uns bemüht, nur die „Köpfe“ herauszufischen, die speziell Parasiten erforschen. Außen vor bleiben demnach Mikrobiologen und Virologen, die ja in eigenen Rankings berücksichtigt sind. Jedoch verwischt insbesondere am Swiss TPH die Grenze zu den Epidemiologen. So forschen dort auch Wirtschaftswissenschaftler, oder aber Epidemiologen, die beispielsweise der Verbreitung von Asthmaerkrankungen auf der Spur sind und sich somit zwar mit Gesundheitsthemen, nicht aber mit parasitischen Organismen befassen.

Andererseits überschneiden sich gerade bei Malaria Epidemiologie und Parasitologie. Das betrifft schon die Frage nach der regionalen Ausbreitung von Resistenzen – und wo man folglich welche Therapiekonzepte bevorzugen sollte. Im Zweifelsfall haben wir uns die Kategorien in der Datenbank *Web of Science* sowie die Institutswebseiten näher angeschaut, um zu entscheiden, welche der „Grenzgänger“ wir noch als Parasitologen zählen.

### Auch Würmer dabei...

Auch Wurmerkrankungen gehören zu den Forschungsthemen am Swiss TPH, so etwa bei Tanners Nachfolger Jürg Utzinger, der Platz 2 belegt. Utzinger hat im Analysezeitraum zum Beispiel zu Bilharziose publiziert: Larven tropischer Pärchenegel schwimmen im Wasser und können sich durch die menschliche Haut bohren, um letztlich in innere Organe zu gelangen.

Übrigens gibt es auch hierzulande Saugwürmer, deren Larven frei im Wasser schwimmen und Menschen befallen können. Sie sterben aber in der Haut ab und lösen lediglich einen harmlosen, wenn auch hartnäckigen und lästigen Juckreiz mit Quaddeln aus – bekannt als „Badedermatitis“.

Wer mehr erfahren will über die Forschung an tropischen Wurmerkrankungen, dem seien die Interviews mit Jennifer Keiser (6.), ebenfalls am Swiss TPH, und mit Achim Hörauf (12.) aus Bonn ans Herz gelegt ([laborjournal.de/editorials/1380.php](http://laborjournal.de/editorials/1380.php) und [laborjournal.de/editorials/987.php](http://laborjournal.de/editorials/987.php)).

### Zwei Tierärzte und ein Ökologe

Doch auch in den heimischen Wäldern lauert mit dem Fuchsbandwurm ein Parasit, der uns Zweibeinern gefährlich werden kann. Zwar sind Infektionen beim Menschen selten; dann aber kann der Schmarotzer seinen Lebenszyklus in inneren Organen wie der Leber fortsetzen und gefährliche Zysten bilden. An solchen Würmern der Gattung *Echinococcus* und allgemein Wurmerkrankungen von Haustieren forscht Peter Deplazes (9.) am Institut für Parasitologie der Uni Zürich. Deplazes schlägt damit eine Brücke zur Tiermedizin, die ebenfalls ein Betätigungsfeld für Parasitenforscher bietet. Mit Paul Togerson (16.) haben wir in Zürich einen weiteren Wissenschaftler ausfindig gemacht, der Tierparasiten auf der Spur ist und sich auch für Zoonosen interessiert – also jene Infektionen, die vom Tier auf den Menschen überspringen können.

Der dritte Kopf aus Zürich fällt etwas aus dem Rahmen: Paul Schmid-Hempel (15.) geht am Institut für Integrative Biologie der ETH eher ökologischen Fragen nach. Dabei stehen aber Wirt-Parasit-Beziehungen – insbesondere bei Insekten – im Mittelpunkt, sodass wir ihn hier als Parasitologen berücksichtigen.

Zürich kommt damit dreimal in unserem Ranking vor, und zusammen mit Basel arbeiten dann insgesamt 17 Forscher in der Schweiz. Die Eidgenossen dominieren folglich dieses Ranking als Hotspot der Parasitenforschung.

Immerhin ist auch Österreich zweimal repräsentiert: Erwähnt haben wir schon Bertrand Lell. Der andere Österreicher heißt Michael Hess (26.) und forscht an der Veterinärmedizinischen Universität Wien. Jedoch ist Hess in der Grauzone zur Mikrobiologie und Virologie einzuordnen, da er auch reichlich zu Hepatitis und bakteriellen Infektionen publiziert hat.

Wie bei vielen anderen Disziplinen kommen auch in der Parasitenforschung die höheren Zitierzahlen dort zustande, wo eine klinische Relevanz erkennbar ist. Die Erforschung der teils extrem komplexen Lebenszyklen und Wirtswechsel von Parasiten geht daneben leider ein wenig unter. Dafür aber erinnert uns die Parasitologie durch die Malariaforschung an eine global bedeutsame Infektionskrankheit, die hier in Mitteleuropa fast vergessen ist.

Mario Rembold

# Parasitologie

## Die meistzitierten Originalartikel

Zitate

1. Ashley, EA;...; Bormann, S;...; White, NJ  
Spread of Artemisinin Resistance in *Plasmodium falciparum* Malaria.  
*NEW ENGL J MED* 371(5): 411-23 (31 JUL 2014) 975
2. Arieu, F;...; Genton, B;...; Menard, D  
A molecular marker of artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* malaria.  
*NATURE* 505(7481): 50-5 (2 JAN 2014) 864
3. Bhatt, S;...; Briet, O; Penny, MA; Smith, TA;...; Gething, PW  
The effect of malaria control on *Plasmodium falciparum* in Africa between 2000 and 2015.  
*EUR NEUROPSYCHOPHARMACOL* 21(9): 655-79 (SEP 2011) 816
4. Rottmann, M;...; Seitz, P Schmitt, EK; Beck, HP; Brun, R;...; Diagona, TT  
Spiroindolones, a Potent Compound Class for the Treatment of Malaria.  
*SCIENCE* 329(5996): 117580 (3 SEP 2010) 731
5. Berriman, M;...; Stanke, M;...; El-Sayed, NM  
The genome of the blood fluke *Schistosoma mansoni*.  
*NATURE* 460(7253): 352-8 (16 JUL 2009) 702
6. Werren, JH;...; [+155 Koautoren, mehrere aus CH, D]  
Functional and Evolutionary Insights from the Genomes of Three Parasitoid *Nasonia* Species.  
*SCIENCE* 327(5963): 343-48 (15 JAN 2010) 537
7. Agnandji, ST;...; [+141 Koautoren, mehrere aus D, z.B. Agnandji, ST; Lell, B; Kreamsner, PG]  
First Results of Phase 3 Trial of RTS,S/AS01 Malaria Vaccine in African Children.  
*NEW ENGL J MED* 365(20): 1863-75 (17 NOV 2011) 502
8. Tinto, H;...; [+144 Koautoren, darunter mehrere aus CH und D, z.B. Tanner, M; Mordmüller, B; Kreamsner, PG]  
Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs.  
*LANCET* 386(9988): 31-45 (4 JUL 2015) 441
9. Zug, R; Hammerstein, P  
Still a Host of Hosts for *Wolbachia*: Analysis of Recent Data Suggests That 40% of Terrestrial Arthropod Species Are Infected.  
*PLOS ONE* 7(6): e38544 (7 JUN 2012) 429
10. Mian-McCarthy, S;...; [+129 Koautoren, darunter mehrere aus CH und D, z.B. Gottfried, P; Agnandji, ST; Tanner, M]  
A Phase 3 Trial of RTS,S/AS01 Malaria Vaccine in African Infants.  
*NEW ENGL J MED* 367(24): 2284-95 (13 DEC 2012) 400



Marcel Tanner, Basel (li., 1.)



Jürg Utzinger, Basel (re., 2.)



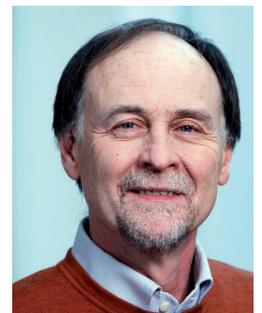
Jennifer Keiser, Basel (li., 5.)



Bertrand Lell, Wien (re., 8.)



Achim Hörauf, Bonn (li., 12.)



Paul Schmid-Hempel, Zürich (re., 15.)

## Die meistzitierten Reviews et al.

Zitate

1. Brunetti, E; Kern, P; Vuitton, DA  
Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans.  
*ACTA TROP* 114(1): 1-16 (APR 2010) 691
2. Rosenkranz, P; Aumeier, P; Ziegelmann, B  
Biology and control of *Varroa destructor*.  
*J INVERTEBR PATHOL* 103 SUPPL 1: S96-119 (JAN 2010) 611
3. Brun, R; Blum, J; Chappuis, F; Burri, C  
Human African trypanosomiasis.  
*LANCET* 375(9709): 148-59 (9 JAN 2010) 499



Franz Conraths, Insel Riems (li., 22.)



Peter Odermatt, Basel (re., 23.)

# Publikationsanalyse 2009 – 2018

Von Mario Rembold



**Reto Brun**, Basel (li., 3.),



**Peter Kreamsner**, Tübingen (re., 4.)



**Peter Deplazes**, Zürich (li., 9.),



**Penelope Vounatsou**, Basel (re., 11.)



**Selidji Agnandji**, Lambaréné/Tübingen (li., 17.),



**Blaise Genton**, Basel (re., 19.)



**Georg von Samson-Himmelstjerna**, Berlin (li., 24.),



**Michael Hess**, Wien (re., 26.)

## Die meistzitierten Köpfe

Zitate | Artikel

Rang	Name	Zitate	Artikel
1.	Marcel Tanner, Swiss TPH Basel	15.092	197
2.	Jürg Utzinger, Swiss TPH Basel	9.615	355
3.	Reto Brun, emeritiert; Swiss TPH Basel	7.586	265
4.	Peter G. Kreamsner, Tropenmed., Reisemed. & Humanparasitol. Univ. Tübingen	6.733	230
5.	Marcel Kaiser, Swiss TPH Basel	5.747	310
6.	Jennifer Keiser, Swiss TPH Basel	4.952	197
7.	Benjamin Mordmüller, Tropenmed. & Humanparasitol. Univ. Tübingen	3.567	100
8.	Bertrand Lell, Tropenmed. Med. Univ. Wien (bis 2019 Tübingen); Lambaréné/Gabun	3.289	68
9.	Peter Deplazes, Parasitol. Univ. Zürich	3.125	132
10.	Steffen Borrmann, Tropenmed., Reisemed. u. Humanparasitol. Univ. Tübingen	2.976	50
11.	Penelope Vounatsou, Swiss TPH Basel	2.920	115
12.	Achim Hörauf, Med. Mikrobiol., Immunol. & Parasitol. Univ.-klin. Bonn	2.883	129
13.	Sergio Wittlin, Swiss TPH Basel	2.867	102
14.	Thomas A. Smith, Swiss TPH Basel	2.863	97
15.	Paul Schmid-Hempel, Integrat. Biol. ETH Zürich	2.792	76
16.	Paul R. Torgerson, Epidem., Vetsuisse, Univ. Zürich	2.665	89
17.	Selidji T. Agnandji, Lambaréné/Gabun für Univ. Tübingen	2.652	49
18.	Saadou Issifou, (FORS) in Cotonou, Benin – AG der Univ. Tübingen	2.639	44
19.	Blaise Genton, Swiss TPH Basel	2.615	79
20.	Ayola Akim Adegnika, Lambaréné, Gabun für Univ. Tübingen	2.541	78
21.	Matthias Rottmann, Swiss TPH Basel	2.506	39
22.	Franz J. Conraths, Epidemiol. FLI Insel Riems	2.469	128
23.	Peter Odermatt, Swiss TPH Basel	2.280	108
24.	Georg von Samson-Himmelstjerna, Parasitol. & Tropenvet.-med. FU Berlin	2.242	118
25.	Ingrid Felger, Swiss TPH Basel	2.214	73
26.	Michael Hess, Klin. f. Geflügel & Fische Vet.-med. Univ. Wien	2.173	116
27.	Hans-Peter Beck, Swiss TPH Basel	2.147	46
28.	Jan Hattendorf, Swiss TPH Basel	2.114	92
29.	Gereon Schares, Epidemiol. FLI Insel Riems	2.108	106
30.	José F. Fernandes, Tropenmed., Reisemed. & Humanparasitol. Univ. Tübingen	1.961	18

## So entstehen unsere Tabellen

Berücksichtigt wurden Artikel aus den Jahren 2009 bis 2018 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 13. Mai 2020.

Die „Köpfe“ publizierten zwischen 2009 und 2018 bevorzugt in Fachblättern zur parasitologischen Forschung 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

## COVID-19 Emergency Calls, Österreich

## In Express-Förderlaune

Coronavirus sei Dank werden in Österreich Biotech-Firmen schnell und unkompliziert mit Geld versorgt. Die Österreichische Forschungsförderungsgesellschaft FFG stellt für diese 26 Millionen Euro zur Verfügung, spendiert von den Bundesministerien für Klimaschutz, Umwelt, Energie, Mobilität, Innovation und Technologie (BMK) sowie für Digitalisierung und Wirtschaftsstandort (BMDW).

Zu den glücklichen Geförderten gehört zum Beispiel **Genspeed Biotech** (Rainbach). Mit ihrer Diagnostik-Plattform und der xPOC-Immuno-Multiplex-Technologie können sie aus 50 Mikrolitern Kapillarblut in nur fünfzehn Minuten bis zu zehn verschiedene Analyte identifizieren, etwa Krankenhauskeime oder Biomarker. Jetzt passt Genspeed seine Plattform an und detektiert künftig nicht nur spezifische Antikörper gegen SARS-CoV-2, sondern möchte über die Detektion viraler Antigene auch eine akute Infektion nachweisen – und das Ganze direkt vor Ort, also beispielsweise in Kliniken oder an Flughäfen. Genspeed hat sich 2016 aus dem Labor- und Medizintechnik-Unternehmen Greiner Bio-One gegründet und hat zusätzlich zur FFG-Förderung jüngst mit dem Oberösterreichischen Hightech-Fonds einen weiteren Investor an Land gezogen.

**Lexogen** aus Wien hingegen setzt weniger auf Schnelligkeit als auf Masse. Ihre Hochdurchsatz-taugliche *Next-Generation-Sequencing*-Plattform soll SARS-CoV-2-Mas-



Österreich gegen SARS-CoV-2 ...

Illustr.: AdobeStock / Quatrox Production

senscreenings ermöglichen, im optimalen Fall gar bis zu mehreren zehntausend Proben pro Durchgang. Denkbar wäre ein Einsatz zur regelmäßigen Testung etwa von Personal in Kliniken oder aber in besonders gefährdeten Einrichtungen wie Seniorenheimen. Geplant ist zudem die Anpassung der Plattform, um Mutationen des Coronavirus zu verfolgen. Dies würde unter anderem auch Impfprognosen ermöglichen. Lexogen wurde 2007 gegründet und vertreibt unter anderem RNA-Analyse-Kits.

Neben den beiden Diagnostik-Anbietern gesellt sich auch Wirkstoffentwickler **Marinomed Biotech** (Wien) zu den Geförderten. Auf Basis von Carragelose will das biopharmazeutische Unternehmen eine Inhalationslösung zur akuten Behandlung von viralen Lungenentzündungen entwickeln und zeitnah in der Anwendung gegen SARS-CoV-2 testen. Das von Marinomed patentierte Polymer Carragelose ist ein Carrageenan, welches aus getrockneten Rotalgen extrahiert wird. Eines dieser verzweigten Polysaccharide, Iota-Carrageenan, bildet ein elastisches Gel. Dieses soll rein physikalisch das Andocken von Viren an Schleimhäute verhindern. Carragelose wird in Erkältungssprays bereits eingesetzt (zum Beispiel Algovir) und reduziert laut Hersteller die Erkrankungsdauer um etliche Tage. *In vitro* wurde das Polysaccharid be-

reits erfolgreich gegen humane Influenza-, Rhino- und Coronaviren sowie zahlreiche weitere Erreger respiratorischer Erkrankungen eingesetzt.

Insgesamt werden von der FFG bisher 24 Coronavirus-assoziierte Projekte gefördert, darunter auch **Apeiron Biologics** (Wien) mit seinem Wirkstoffkandidaten APN01 und der Wiener Impfstoffentwickler **Themis Bioscience** (siehe LJ 5/2020: 50-1).

-SM-

## Provirex, Hamburg

## HIV herauskombiniert

Eine Genschere, die nicht auf CRISPR-Cas basiert, sondern auf der künstlich hergestellten Rekombinase Brec1, soll den AIDS-Erreger HIV aus einem infizierten Organismus verbannen. Dieser neue therapeutische Ansatz wird vom 2019 gegründeten Hamburger Biotech-Start-up Provirex Genome Editing Therapies weiterentwickelt und in einer klinischen Studie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf getestet. Dafür spendiert das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), der Hamburger Senat und die ForTra gGmbH für Forschungstransfer der Else Kröner-Fresenius-Stiftung 8,7 Millionen Euro an Fördermitteln.

Das HI-Virus schleust nach der reversen Transkription seines RNA-Genoms die transkribierte DNA ins Genom infizierter Wirtszellen und hinterlässt dabei verräterische Spuren. Repetitive Sequenzen – *Long Terminal Repeats* (LTRs) – an beiden Seiten der integrierten DNA dienen der therapeutischen Rekombinase als Erkennungs-



Foto: NIH

... und Hamburg gegen HIV (gelb auf T-Zelle).

motiv. So weiß Brec1, wo sie schneiden und die beiden Enden mittels Rekombination nunmehr „HIV-frei“ wieder verbinden soll.

In der geplanten Studie sollen zunächst acht HIV-Patienten eigene Stammzellen zurückerhalten, die zuvor entnommen und mit Brec1 ausgestattet wurden. Die aus den Brec1-Stammzellen neugebildeten Immunzellen sollte das Virus dann nicht mehr infizieren können.

Entwickelt wurde Brec1 von Joachim Hauber und seinem Team am Hamburger Heinrich-Pette-Institut (HPI) – Leibniz-Institut für Experimentel-

le Virologie sowie Frank Buchholz am Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik und an der Technischen Universität Dresden. Systembiologe Buchholz ist kein Unbekannter in der Biotech-Szene. Er gründete bereits den Dresdner RNA-Interferenz-Dienstleister Eupheria Biotech.

-SM-

TriOptoTec, Regensburg

## Radikale Radikale

Was kann man außer Medikamenten, Diagnostik-Tests und Impfstoffen in Corona-Zeiten sonst noch gut gebrauchen? Genau, Hygieneartikel. Das dachte sich offenbar auch die *Venture-Capital*-Gesellschaft Bayern Kapital und bezuschusst das 2017 gegründete Start-up TriOptoTec sowie deren Hygienetechnologie Dyphox mit einem siebenstelligen Euro-Betrag.

Die Basis von Dyphox ist ein Katalysator, der sich das Prinzip der sogenannten Photodynamik zunutze macht. In der Onkologie sowie bei Hauterkrankungen wird die photodynamische Therapie (PDT) bereits eingesetzt. Ein Photosensibilisator (zum Beispiel 5-Aminolävulinäure oder Porphyrine) wird angerei-

chert – etwa in einem Tumor – und anschließend mit Licht definierter Wellenlänge bestrahlt. Durch Absorption eines Photons erreicht das lichtaktivierbare Molekül einen höheren Energiezustand und gibt beim „Zurückfallen“ Energie an Sauerstoff ab. Der derart aktivierte Singulett-Sauerstoff ist höchst reaktionsfreudig und oxidiert, also tötet, alles Leben in seiner Umgebung – ob Tumorzellen oder eben Bakterien, Pilze und Viren.

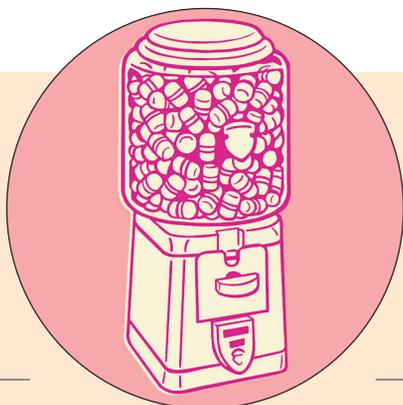
### Mikrobenfreie Oberflächen

Praktischerweise lässt sich so ein Photosensibilisator auch in Lacken oder Wandfarben integrieren. Derart behandelte Oberflä-

chen sind auch bei normalem Raumlicht von einer etwa einen Millimeter dünnen Schicht aus Sauerstoffradikalen umgeben und bleiben so bis zu einem Jahr lang mikrobefrei. Unter dem Namen DyCoat vertreibt TriOptoTec ein ebensolches System.

So viel Potenzial – man denke nur an multiresistente Krankenhauskeime – war Investoren bereits im Februar dieses Jahres in einer Serie-B-Finanzierungsrunde zwei Millionen Euro wert. Mit dabei: Bayern Kapital, CD-Venture und mehrere *Business Angels*. Nur drei Monate später gab es nun für TriOptoTec erneut eine Finanzspritze, um die Produktkapazitäten rasch auszubauen.

-SM-



## Wirkstoff des Monats

# Der Trikafta-„Dreier“

Viele Patienten mit cystischer Fibrose (CF) könnten noch in diesem Jahr besser durchatmen, denn in der EU läuft ein Zulassungsverfahren für Trikafta. Probanden und Patienten in den USA, wo das Medikament im Herbst 2019 zugelassen wurde, berichten in YouTube-Videos, es sei ein „Life Changer“ und habe ihre Symptome innerhalb von Tagen deutlich verbessert. Sogar bei Patienten im Endstadium bewirke das Medikament eine Verbesserung der Symptome.

Trikafta wurde von der US-Firma Vertex Pharmaceuticals entwickelt. Es enthält die Wirkstoffe Ivacaftor (VX-770), Tezacaftor (VX-661) und Elaxacaftor (VX-445). Die Kombination aus Ivacaftor und Tezacaftor ist in der EU unter dem Namen Symkevi seit 2018 auf dem Markt und wurde bereits hoch gelobt. Trikafta soll noch besser wirken.

Die drei Wirkstoffe in Trikafta sind kleine Moleküle, die die Funktion des Chlorid-Kanals CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) verbessern, der bei CF-Patienten defekt ist. CF ist eine genetische, rezessiv vererbte Erkrankung. Man kennt Hunderte von Mutationen in dem 189 kB großen CFTR-Gen. Sie beeinträchtigen die Funktion von CFTR auf zwei verschiedene Weisen:

» Ein Defekt-Typ des Proteins wird nicht korrekt gefaltet. Intakte CFTR-Proteine werden am ER synthetisiert und über den Golgi-Apparat zur Zellmembran geschleust. Instabile Moleküle aber können das ER nicht verlassen, sondern werden dort ubiquitiniert und abgebaut. Eine fehlerhafte Faltung entsteht beispielsweise durch Mutation des Phenylalanins an Position 508 ( $\Delta F508$ ). Sie

ist die häufigste aller CFTR-Mutationen, 90 Prozent der Patienten haben zumindest ein defektes Allel.

» Beim zweiten Typ von Mutationen gelangen die Kanalproteine zwar problemlos in die Zellmembran, funktionieren dort aber nicht richtig. Bei etwa fünf Prozent der CF-Patienten findet man solche Gating-Mutationen.

Entsprechend teilt man die Wirkstoffe in zwei Klassen auf: Korrektoren helfen, die fehlgefalteten Proteine im ER zu stabilisieren, sodass mehr Moleküle an ihr Ziel gelangen. Dazu zählen Tezacaftor und Elaxacaftor. Potentioren wie Ivacaftor dagegen helfen dem Protein, das vorschriftsmäßig in der Zellmembran sitzt, sich häufiger zu öffnen und so die Kanalfunktion tatsächlich auszuüben. Wie das alles molekular funktioniert, weiß man nicht genau.

Trikafta greift also auf beiden Ebenen an, wirkt somit synergistisch und kausal. In den USA können Patienten, die mindestens heterozygot für die Mutation  $\Delta F508$  und älter als 12 Jahre sind, Trikafta erhalten. Dass die europäische Zulassungsbehörde EMA exakt diese Indikation übernehme, forderte in einem offenen Brief CF Europe, die Vertretung von 48 nationalen CF-Vereinigungen. Während die FDA ihre Zustimmung innerhalb von drei Monaten bekanntgab, hat es die EMA anscheinend nicht so eilig. Ende Oktober teilte Vertex mit, die Arzneimittelagentur habe den Antrag auf Vermarktung angenommen. Aber bis heute ist das Medikament trotz Aufnahme in das „Accelerated Assessment Programme“ nicht zugelassen.

Karin Hollricher



Illustr.: AdobeStock / bluedesign

## BIOTECH-FÖRDERUNG IN DER CORONA-KRISE

# Rettungsschirme mit Löchern

*Ganz Biotech-Deutschland ächzt unter der Corona-Krise. Ganz Deutschland? Nein! Ein elitäres Grüppchen strotzt vor Finanzkraft. Die Kleinen und die Jungen aber bangen ums Überleben. Versprochene Hilfe kommt nur bedingt an. Laborjournal hat nachgefragt.*

Ende April veröffentlichte der Biotech-Brancheverband BIO Deutschland mit dem Unternehmensberater Ernst & Young (EY) den Biotechnologie-Report 2020 – und der machte Hoffnung: Die Umsätze stiegen 2019 im Vergleich zum Vorjahr um zehn Prozent, die Zahl der Beschäftigten nahm um 16 Prozent zu, und die Ausgaben für Forschung und Entwicklung erreichten bei einem Plus von 21 Prozent sagenhafte 1,79 Milliarden Euro. Eigentlich ein Grund zum Jubeln. Klar wurde aber auch, dass das Gros des neuen Aufschwungs den großen börsennotierten Unternehmen zu verdanken war – ganz vorne dabei BioNTech (nach erfolgreichem Börsenstart im Jahr 2019), Morphosys oder Qiagen. Die Kleinen, die Biotech-KMUs, trugen nur wenig zum Erfolg bei.

### Die Lage ist nicht rosig

Siegfried Bialojan, Studienautor und Leiter des deutschen *Life Science Centers* von EY, bringt es in der Pressemitteilung zum Report auf den Punkt: „Wieder einmal zeigt sich das alte Problem, dass Kapital vor allem einzelnen Leuchttürmen zu Gute kommt – nach Abzug der Ausnahmefinanzierungen bleibt für die Gesamtbranche nur ein eher bescheidener Betrag übrig.“ So ist das Wachstum der aktiven Biotechfirmen mit mickrigen drei Pro-

zent bei 668 Unternehmen insgesamt kaum bemerkenswert und bedeutet nichts anderes, als dass neben den hochgelobten 29 Neugründungen auch 2019 wieder zahlreiche Firmen die Segel strichen.

Nun wurde der Biotechnologie-Report inmitten der wohl größten wirtschaftlichen Krise Deutschlands der vergangenen siebzig Jahre veröffentlicht. Da muss trotz der Erfolgsmeldungen die Frage erlaubt sein, wie gut unsere Biotech-Branche diese Krise überstehen wird.

Der Deutsche Industrieverband für Optik, Photonik, Analysen- und Medizintechnik SPECTARIS hatte „seine“ Unternehmen aus der Analysen-, Bio- und Labortechnik nach ihren Zukunftsprognosen befragt. Von denen sahen 57 Prozent eine „insgesamt verschlechterte Geschäftslage“. Als Gründe gaben sie an: Geringere Produktnachfrage und Personalengpässe. Auch in den Gesprächen, die *Laborjournal* in den vergangenen Monaten mit Biotech-Firmen führte, klang mal mehr, mal weniger deutlich durch, dass die Lage wegen der Corona-Krise gerade alles andere als rosig sei. Einige klagten über ausbleibende Aufträge, andere über fehlende Rohstoffe oder Produktabnehmer.

Aber zum Glück gibt es ja zahlreiche finanzielle Rettungspakete, die der Bund bereits zügig nach Ausbruch der Corona-Pandemie über dem gesamten Land abwarf. Ein Au-

genmerk lag klar auf der aktuellen Forschung rund um das Coronavirus SARS-CoV-2. Auf den Seiten des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) können wir nachlesen, dass Deutschland 140 Millionen Euro zusätzlich für die internationale Impfstoff-Initiative CEPI (*Coalition for Epidemic Preparedness Innovations*) bereitgestellt hat; davon profitieren beispielsweise die Tübinger Vakzin-Entwickler von CureVac, die just im Januar 2020 weitere 8,3 Millionen US-Dollar aus dem CEPI-Topf erhielten. Weitere 15 Millionen Euro gingen in einen Förderaufruf zur Entwicklung von Medikamenten gegen COVID-19 wie auch zum besseren Verständnis des Virus. Und nochmals 1,5 Millionen Euro flossen in die Medikamentenstudie *Solidarity* der Weltgesundheitsorganisation WHO, um Wirkstoff-Kandidaten wie zum Beispiel Remdesivir oder die HIV-Kombination Lopinavir/Ritonavir auf deren Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2 zu testen. Auf all diese Töpfe dürfen sich große und kleine Firmen bewerben – so sie denn etwas mit SARS-CoV-2 zu tun haben.

Und dann gibt es ja noch die Soforthilfen für Selbstständige und Kleinunternehmer sowie längerfristige Kreditangebote, die selbstverständlich auch Biotech-Firmen in Anspruch nehmen können. Da sollte doch für jeden etwas dabei sein. Oder etwa nicht?

In einer Pressemitteilung vom 16. April 2020 mahnte BIO Deutschland jedenfalls, dass die Corona-Maßnahmen der Bundesregierung den forschenden Mittelstand nicht erreichen würden [siehe dazu auch das Interview mit BIO Deutschland-Vorstandsvorsitzendem Oliver Schacht auf S. ###]. Eben dieser Mittelstand also, der in der genannten Branchenstudie nicht wirklich gut weggekommen ist, in Deutschland jedoch weit über 90 Prozent der Biotech-Unternehmen stellt. Das Problem? Die Maßnahmen des Bundes gingen größtenteils an den Strukturen und Bedürfnissen forschender Kleinunternehmen vorbei, so BIO Deutschland.

Nehmen wir die Soforthilfe, den sogenannten Schutzschild für Selbstständige, Freiberufler und kleine Betriebe mit bis zu zehn Beschäftigten. Dieser offeriert Zuschüsse für etwa Miete, und das in Höhe von maximal 15.000 Euro für drei Monate. Für forschende Unternehmen dürfte die Miete indes ein eher geringer Posten auf der monatlichen Ausgabenliste sein. „Das kam für Baseclick nie infrage“, stellt deren Geschäftsführer Thomas Frischmuth im Gespräch mit *Laborjournal* dann auch fest. „Wir haben zehn Mitarbeiter, da sind 15.000 Euro nicht einmal die Hälfte der Monatsgehälter.“

## Forschung der Firmen stockt

Das 2008 gegründete Unternehmen ist damit ein Paradebeispiel für ein kleines, forschendes Biotech-Start-up. Im März, so Frischmuth, seien Baseclick die gesamten Umsätze weggebrochen. Glücklicherweise begann im April ein bewilligtes EU-Projekt und spülte Geld in die Kasse – und das sogar schneller als sonst. Normalerweise wäre das erste Geld im Juni oder Juli eingetroffen, sagt er. Aber die EU habe sich entschieden, bereits im April 80 Prozent der Gesamtsumme auszuzahlen.

Frischmuth wertet das als positives Signal der Fördergeber, um so die Liquidität insbesondere kleiner Firmen zu gewährleisten. Dennoch ist gerade keine Zeit für große Sprünge. „Alles, was wir momentan einnehmen, halten wir zusammen, um unsere Firma am Leben zu erhalten“, sagt Frischmuth. Das bedeutet aber auch, dass Baseclick gerade kein Geld in Forschung und Entwicklung steckt. Die Innovationskraft bei den kleinen Unternehmen werde deutlich zurückgehen, befürchtet er. Dabei gelten doch gerade die jungen Unternehmen als der Motor der Biotech-Branche.

Den sieht auch ein weiterer Start-up-Geschäftsführer massiv ausgebremst. Er möchte weder seinen noch den Namen seiner Firma an dieser Stelle gedruckt sehen, wir nennen ihn deshalb Klaus. „Aufgrund der aktuellen Situation verzögert sich unsere Kapital-Ak-

quise“, schreibt er. „Diese Zeit wird uns in ein paar Monaten fehlen, wenn sich geplante Abschlüsse weiter nach hinten verschieben und uns in der Zwischenzeit die Luft ausgeht. Die Verzögerung wird jetzt verursacht, der Schaden allerdings entsteht erst in der Zukunft.“

Besonders ärgert sich Klaus allerdings über die für Unternehmen in Aussicht gestellten Hilfskredite der Kreditanstalt für Wiederaufbau (KfW), beispielsweise über den Wirtschaftsstabilisierungsfonds: „Hilfskredite greifen bei Unternehmen in unserer Phase nicht. Die KfW übernimmt lediglich die Sicherheiten der Hausbanken, damit diese günstige Kredite vergeben können.“ Aber – und das sei unverantwortlich – Geschäftsführer und Gründer würden weiterhin privat in vollem Umfang für den Kredit haften. „Das ist mit riskanten Frühphasen-Finanzierungen in der Biotechnologie nicht kompatibel.“ Er fordert daher eine leichtere Haftungsfreistellung für Privatpersonen.

Ähnlich sieht dies auch Frischmuth: „Milliarden fließen in Dax-Unternehmen, aber wir aus dem Mittelstand kämpfen um Kredite oder Förderungen von 150.000 oder 200.000 Euro“, moniert er. „Und dafür müssen wir aufwändige Anträge mit Bonitätsnachweisen stellen. Wie wollen Sie für ein kleines forschendes Biotech-Unternehmen einen Bonitätsnachweis erstellen? Das ist unmöglich.“ Dafür sei Frühphasenforschung einfach zu risikoreich. Natürlich müsse sich auch die KfW an ihre Regularien halten, sagt Frischmuth. Aber es sollte seiner Meinung nach dringend darüber nachgedacht werden, ebendiese in einer solchen Krise außer Kraft zu setzen und so auch Biotech-KMUs den Zugang zu Krediten zu ermöglichen.

Komplett „vergessen“ fühlt sich Tobias Graf, Gründer und CEO von Artificial Ecosys-

tems aus Kaiserslautern. „Die Hilfspakete kommen für unser Start-up, das wir erst im Februar gegründet haben, überhaupt nicht in Frage“, schreibt er uns und erläutert weiter: „Voraussetzung sind nämlich generierte Umsätze und eine Gründung vor dem 31. Dezember 2019.“ Das sei sehr ärgerlich, denn natürlich habe die Firma laufende Kosten. Die Hoffnung liegt daher momentan auf ersten Aufträgen. Ob und wann die wegbrechen, weiß der Jungunternehmer nicht. Erschwerend kommt hinzu, dass die andauernde Krise wie auch bei Klaus die Investorensuche ausbremst. „Die Verhandlungen waren bereits fortgeschritten, jetzt liegt erst einmal alles auf Eis. Momentan leben wir von unserem Ersparnis“, schreibt Graf – und fügt frustriert hinzu: „Wir sind in der Betrachtung komplett durchgefallen.“ Wie lange die Firma das durchhalten kann? Er weiß es nicht.

## Manche sahen aber auch ab

Zahlreichen Firmen geht es dagegen aber auch gut. Morphosys beispielsweise lässt ausrichten, dass sie momentan keine Fördermittel abrufen und so weit alles zufriedenstellend ist. CureVac (Tübingen) wollte *Laborjournal* gegenüber nicht zu den Themen „Finanzen und Förderungen“ Stellung nehmen. Aber angesichts eines im März gebilligten 80-Millionen-Euro-Kredits der EU zur beschleunigten Entwicklung ihres Corona-Impfstoff-Kandidaten darf hier über eine vorerst gesicherte Finanzlage spekuliert werden.

Qiagen und BioNTech haben sich nicht auf unsere Anfrage gemeldet (wie auch etliche weitere Firmen), aber ein Blick in die aktuelle Berichterstattung spricht Bände: Qiagen verkündete, dass es die Produktion für ihre diagnostischen Kits anlässlich der Corona-Pande-



mie fast verdoppelt hat. Und BioNTech spielt mit seinem SARS-CoV-2-Impfstoff-Kandidaten BNT162 bei den ganz Großen mit. Erst im Dezember 2019 erhielt der Mainzer Krebsspezialist 50 Millionen Euro von der Europäischen Investmentbank, um die Impfstoffforschung voranzutreiben. Um die Entwicklung von BNT162 weiter zu beschleunigen, kollaboriert BioNTech nun mit Pfizer (USA) und erhält dafür nicht nur bis zu 185 Millionen US-Dollar direkt, sondern hat zudem Aussicht auf weitere Meilenstein-Zahlungen von bis zu 563 Millionen US-Dollar. Geldsorgen sehen anders aus.

Doch auch kleinere Firmen berichten Positives. Geschäftsführer Oliver Pötz des Biomarker-Entwicklers Signatope (Reutlingen) schreibt: „Wir sind in der guten Position, dass wir von Auftragsausfällen bisher nicht betroffen sind. Im Gegenteil, die Auftragslage entwickelt sich aktuell positiv.“ Ebenso sind die Antikörper-Hersteller von Yumab aktuell nicht auf staatliche Hilfe angewiesen. Erst Anfang Mai verkündete das Braunschweiger Unternehmen, dass es bei der Suche nach einem Wirkstoff-Kandidaten gegen SARS-CoV-2 einen entscheidenden Schritt weitergekom-

men ist. Yumab hatte aus dem Blut genesener COVID-19-Patienten Antikörperbanken erstellt und darin zahlreiche spezifische Antikörper-Kandidaten identifiziert. Das dürfte sicherlich die eine oder andere Pharmafirma interessieren, zumindest aber Investoren.

## Kredit-Instrumente passen nicht

Yumab-CSO André Frenzel denkt aber weiter: „Wir wissen nicht, ob durch die Krise Biotechnologie-Firmen von einer Pleitewelle erfasst werden.“ Das hätte logischerweise auch

IM GESPRÄCH: OLIVER SCHACHT, BIO DEUTSCHLAND

# „Ohne Eigenkapital wird es nicht funktionieren“

**LJ:** Mitte April beklagte BIO Deutschland, dass die von der Bundesregierung auf den Weg gebrachten Corona-Hilfsmaßnahmen nicht alle Biotech-Unternehmen erreichen. Vor allem der forschende Mittelstand gehe demnach leer aus. Fällt er tatsächlich durchs Raster?

**Oliver Schacht:** Die aktuellen Initiativen sprechen hauptsächlich sehr kleine oder große Betriebe an. Der Schutzschild der Bundesregierung für die kleinen Unternehmen gilt für maximal zehn Beschäftigte und stellt dann 15.000 Euro für drei Monate zur Verfügung. Das ist zu wenig, der Zeitraum zu kurz. Der Wirtschaftsstabilisierungsfonds schließt forschende Unternehmen explizit aus. Zudem sind Kreditmaßnahmen für Biotechnologie-Unternehmen oft wenig hilfreich. Wir hoffen, dass weitere Maßnahmen, die ja unterwegs sind, mehr in die Richtung gehen, den Zugang zu *Venture Capital* und Eigenkapital zu erleichtern.

*Wo liegt das Problem mit Krediten, also etwa KfW-basierter Förderung? Dafür gibt es ja durchaus Angebote.*

**Schacht:** Gerade in der Anfangsphase sind Biotechnologie-Unternehmen oft ein Verlustgeschäft, manchmal sogar zehn oder fünfzehn Jahre lang. In dieser Phase der Produktentwicklung wird nur investiert. Sie sind dann nicht kapitaldienstfähig, wie es heißt, sie generieren also nicht ausreichend positiven *Cashflow*. Ein solches Unternehmen entspricht nicht den Kriterien, die Fremdkapital-Instrumente und Darlehen an ihre Kreditnehmer stellen. Eines der Kriterien ist etwa, dass der Betrieb in den vergangenen zwei Jahren schwarze Zahlen geschrieben haben muss, was auf den Großteil der deutschen Biotechnologie-Landschaft nicht zutrifft. Das ist keine Ausnahme, das ist in der Biotechnologie der Normalzustand. Biotechnologie ist eben nicht der klassische – sagen wir – Maschinenbau-Mittelstand, der eigentlich profitabel arbeitet, aber jetzt in die Verlustzone rutscht.

*Welche Möglichkeiten bleiben dem forschenden Mittelstand?*

**Schacht:** Bis die neuen Maßnahmen da sind, bleibt wohl nur abzuwarten. Hinzu kommt, dass die meisten Biotech-Unternehmen gerade jetzt wenig Interesse haben, ihre Mitarbeiter in Kurzarbeit zu

schicken. Im Gegenteil, viele arbeiten mit voller Mannschaftsstärke und Engagement daran, Diagnostika, Medikamente oder Impfstoffe, aber auch Reagenzien auf den Weg zu bringen. Das sind gerade für die Corona-Krise sehr relevante Aspekte, Arbeitnehmer in Kurzarbeit helfen da nicht weiter. Wenn aber das Geld fehlt, um die Mitarbeiter zu bezahlen, ist das ein Problem.

*Und wie lässt sich das Problem lösen?*

**Schacht:** Schauen wir in die USA. Dort ist ein Programm aus dem Stimulus-Paket angelaufen, welches sich PPP nennt, *Paycheck Protection Program*. 349 Milliarden US-Dollar werden zur Verfügung gestellt, damit kleine Unternehmen ihre Angestellten bezahlen können. Das ist zwar auch ein Darlehens-Instrument, ist aber durchaus für forschende Biotech- und Start-ups geeignet. Einziges Kriterium: Die Betriebe müssen die durchschnittliche Gehaltssumme der letzten zwölf Monate nachweisen. Als kurzfristiges Darlehen gibt es dann zwei Monatsgehälter-Zuläufe plus 25 Prozent obendrauf, ohne jedwede Forderung nach Sicherheiten und sonstige Prüfung.

*Warum klappt das in Deutschland nicht?*

**Schacht:** Die Politik hat in sehr kurzer Zeit viele Initiativen auf den Weg gebracht, ich will das gar nicht alles schlechtreden. Nun müssen wir aber schauen, wo unsere Technologie-Start-ups bleiben. Vom Bundeswirtschaftsministerium ist angedacht, zwei Milliarden Euro Fondsvolumen in irgendeiner Form so zur Verfügung zu stellen, dass es auch bei Start-ups ankommen kann. Bis heute sind mir keine Fälle bekannt, wo das in den letzten Wochen funktioniert hätte. Ein weiteres Problem ist die Größenordnung der Finanzhilfe, denn es sollen maximal 800.000 Euro pro Unternehmen ausgeschüttet werden. Natürlich ist das eine Menge Geld. Aber wenn ich mir ein durchschnittliches Biotech-Unternehmen anschau, liegen die Forschungs- und Entwicklungskosten schnell bei etlichen Millionen Euro im Jahr.



Foto: privat

Folgen für Dienstleistungsunternehmen wie Yumab. Dieses Risiko sieht auch Baseclicks Frischmuth: „Momentan haben wir keine Ahnung, wie es in sechs Monaten oder später aussieht.“ Sollte es zu einem Sterben des forschenden Biotech-Mittelstandes kommen, würde das auch empfindliche Einkommenseinbußen für viele andere Firmen bedeuten, fürchtet er. Die heutige Krise für wenige könnte so zu einer Krise von vielen werden. Aber: „Aktuell schauen wir noch positiv in die Zukunft, wenn man das unter den derzeitigen Bedingungen sagen kann“, sagt zumindest Frenzel.

Es bleibt also unfreiwillig spannend, welche und wie viele deutsche Biotechs die Corona-Krise überstehen werden. Immerhin: Das Dilemma drang mittlerweile offenbar auch bis zum Bund durch – und so versprach das Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (BMWi) im April: „Start-ups bekommen 2 Milliarden Euro: Maßgeschneiderte Unterstützung in der Corona-Krise.“ Bundeswirtschaftsminister Peter Altmaier stellte fest: „Für diese jungen innovativen Unternehmen passen klassische Kredit-Instrumente häufig nicht.“ Mit dem Geld soll die Wagniskapital-Finanzierung er-

weitert und erleichtert werden. Das bedeutet zum Beispiel, „Öffentlichen Wagniskapital-Investoren auf Dachfonds- und auf Fondsebene (...) sollen kurzfristig zusätzliche öffentliche Mittel zur Verfügung gestellt werden, die im Rahmen der Ko-Investition zusammen mit privaten Investoren für Finanzierungsrunden von Start-ups eingesetzt werden können.“

Bisher ist zumindest bei den Biotech-Startups davon nichts angekommen. Viel Zeit zum Warten haben sie nicht.

Sigrid März

*Wenige Tage vor der Pressemitteilung zur „Corona-Förderung“ schrieb BIO Deutschland selbstbewusst: „Deutsche Biotechnologie-Unternehmen sind Schlüssel in [der] Bekämpfung der Corona-Pandemie.“ Denken Sie, dass Politik und Öffentlichkeit das genauso sehen?*

**Schacht:** Ich denke, wenn diese Krise etwas Gutes hat, dann, dass wohl auch dem letzten Menschen unserer Gesellschaft klar geworden sein dürfte, wie hilfreich in einer solchen Situation eine starke Biotechnologie-Industrie ist. Nehmen wir die Leuchttürme BioNTech, Curevac oder Qiagen, die momentan mit Diagnostik und Impfstoff-Ansätzen ganz vorne dabei sind. Das sind Paradebeispiele, bei denen es uns in den letzten zehn, fünfzehn Jahren gut gelungen ist, Unternehmen groß zu machen. Der eine oder andere würde sich heute aber wahrscheinlich wünschen, wir hätten nicht nur drei oder vier davon in Deutschland, sondern dreißig oder vierzig.

*Das ist aber nicht der Fall. Nur etwa zwei Prozent der deutschen Biotech-Unternehmen beschäftigen mehr als 250 Mitarbeiter. Das Leibniz-Zentrum für Europäische Wirtschaftsforschung hat in einem Bericht im Jahr 2018 gezeigt, dass sich die Schere zwischen kleinen und großen Biotech-Unternehmen in den vergangenen zehn Jahren weiter öffnete. Das ist insofern problematisch, dass Unternehmen nur dann eigenständig in Forschung und Entwicklung investieren können, wenn sie eine bestimmte Größe erreichen. Dafür wurde ja unter anderem zum Jahreswechsel vom Bund das Forschungszulagengesetz verabschiedet, welches damals ebenfalls von BIO Deutschland kritisiert wurde. Haben wir unsere Chance auf eine gesunde Biotech-Landschaft in Deutschland verspielt?*

**Schacht:** Wir müssen schauen, wie die steuerliche Forschungsförderung greift. Dieses Jahr ist ja das Premierenjahr, für das 2021 erstmalig ein Förderantrag gestellt werden kann. Noch haben wir also keine Zahlen, aber es steht zumindest zu befürchten, dass viele Unternehmen auch hier durchs Raster fallen. Denn das Forschungszulagengesetz fördert nur die frühe Forschung, nicht aber die klinische Entwicklung bis zum fertigen Produkt. Eine Entwicklung zur Marktreife oder eine Hochskalierung sind ebenfalls ausgeschlossen. Die Kriterien sind also sehr eng gefasst.

Und ja – wir sehen im internationalen Vergleich, dass in Deutschland zu wenige Unternehmen eine kritische Masse erreichen. Curevac und BioNTech hingegen sind tolle Beispiele für eine

erfolgreiche Translation von Technologie aus der Forschung in Startups. Sie sind solide und langfristig finanziert, mit deutschem und internationalem *Venture Capital*, und haben dadurch im Laufe der Jahre strategische Partnerschaften schließen können. Dadurch erhalten sie weiteres Kapital, ohne mit kleinen Beträgen von einer unterkritischen Finanzierung in die nächste zu schlittern. Genau da müssen wir hin. Wir müssen darüber reden, wie wir die Biotechnologie-Industrie in Deutschland langfristig stärken. Allerdings ist hier nicht der Staat als Finanzierer gefordert, das kann nicht seine Aufgabe sein. Aufgabe des Staates ist es aber sehr wohl, Rahmenbedingungen zu schaffen, damit finanzielle Ökosysteme besser funktionieren. Das Wichtigste ist, für Biotech-Unternehmen in Frühphasen Finanzierungs-Instrumente zu schaffen, die eher auf Eigenkapital als auf Fremdkapital ausgerichtet sind. Denn nur so kann man auf Dauer sicherstellen, dass die Unternehmen sich weiterfinanzieren können. Außerdem muss es für Privatpersonen und Stiftungen, aber auch Rentenkassen und Versicherer attraktiver und einfacher sein, in die relevante Anlageklasse *Venture Capital* zu investieren. Ohne Eigenkapital wird es nicht funktionieren.

*Also gibt es auch nach der Corona-Pandemie noch einiges zu tun, um Biotechnologie in Deutschland gezielter zu fördern?*

**Schacht:** Das Glas in Deutschland ist durchaus halbvoll und nicht halbleer. Dennoch wünsche ich mir, dass in der Erinnerung aller Bürger dieses Landes hängen bleiben wird, dass Biotechnologie einen wertvollen Beitrag zur Bewältigung der Pandemie geleistet hat. Und dann müssen wir gemeinsam darüber nachdenken, wie wir die Rahmenbedingungen so gestalten können, dass wir bei der nächsten Krise noch besser aufgestellt sind als heute schon.

Gespräch: Sigrid März

**Oliver Schacht** ist seit 2019 Vorstandsvorsitzender von BIO Deutschland. Hauptberuflich ist der studierte Betriebswirt CEO des Diagnostik-Herstellers Curetis (Holzgerlingen) beziehungsweise nach der Zusammenlegung mit OpGen (USA) im April 2020 Geschäftsführer des „neuen“ OpGen-Unternehmens. Insgesamt sammelte Oliver Schacht bereits fast 25 Jahre Erfahrung in der Biotech-Branche, inklusive etlicher Gründungen wie etwa der Berliner Diagnostik-Firma Epigenomics.

### »Das Glas in Deutschland ist halbvoll und nicht halbleer.«

## FIRMENPORTRAIT: PEPTIDES &amp; ELEPHANTS, HENNINGSDORF

# Dickhäuter – resettet

Was macht eigentlich Peptides & Elephants? Aus dem einstmals krisengebeutelten Start-up ist ein solider Dienstleister geworden, der Forscher weltweit mit super-sauberen Peptiden versorgt.

Im kommenden Jahr feiert Peptides & Elephants sein zwanzigjähriges Firmenjubiläum. Gründer und Geschäftsführer Oliver Kreuzer dürfte das ganz besonders freuen. Schließlich war wenige Jahre nach der Gründung alles andere als klar, ob es überhaupt einen zehnten Geburtstag geben würde. In der Dezember-Ausgabe 2007 stellte *Laborjournal* die damals noch in Potsdam ansässige Firma bereits vor und überschrieb den Artikel mit „Kranker Dickhäuter schrumpft sich gesund“.

Kreuzer hatte an der Fachhochschule Krefeld Chemieingenieurwesen studiert und wechselte dann zum Hamburger Wirkstoffentwickler Evotec (Gründung 1993 als Evotec Biosystems). „Evotec war damals selbst noch recht frisch, und ich habe die Gründungsatmosphäre als sehr angenehm empfunden“, berichtet Kreuzer vom ersten Kontakt mit der Gründerszene. Nach drei Jahren zog er weiter, um an der Universität Potsdam im Fachbereich Biochemie, konkret am Deutschen Institut für Ernährungsforschung (DIfE), zu promovieren.

Bei seiner Suche nach Liganden für den Somatostatin-Rezeptor kam Kreuzer die Idee,

eine automatisierte Peptidsynthese-Technologie zu entwickeln, die es erlaubt, sehr viele Peptide parallel und kreuzkontaminationsfrei herzustellen. „Solche Peptide können direkt eingesetzt werden, zum Beispiel in *Drug Discovery*-Projekten“, betont Kreuzer die Vorteile gegenüber herkömmlichen Syntheseverfahren. Also mietete er sich nach abgeschlossener Promotion Räume im DIfE an und gründete 2001 gemeinsam mit den drei Mitstreitern Volker Johannson, Carsten Grötzingler und Carsten Hessenius Peptides & Elephants.

## Von Grund auf neu aufgebaut

Das Quartett verfolgte ursprünglich die Idee, die Peptidsynthese KI-basiert zu optimieren. Helfen sollte dabei die eigens entwickelte Synthesemaschine, die parallel viele Peptide gleichzeitig herstellen kann. Aufgrund bekannter und experimenteller Daten sollte so ein Algorithmus trainiert werden, um Peptide möglichst optimal und zweckmäßig zu gestalten. Aber dann kam der Zusammenbruch des Neuen Marktes. „Die *Venture-Capital*-Firmen leckten ihre Wunden, dringend be-

nötigtes Kapital gab es nicht mehr“, fasst Kreuzer die Situation in den Jahren nach der Jahrtausendwende zusammen.

Also konzentrierten sich die Junggründer auf staatliche Frühförderprogramme sowie die Entwicklung des Synthesizers. Dessen Prototyp stand bereits ein Jahr nach Firmengründung. Das Start-up florierte, zehn Mitarbeiter zählte es bereits kurze Zeit später. Nach Auslaufen der Förderung fehlte aber plötzlich Geld, um das Gerät weiterzuentwickeln – und 2004 stand Kreuzer plötzlich alleine da. So fasste er den Entschluss, die Firma mit neuem Konzept von Grund auf wieder aufzubauen.

Ein erster Schritt war, sich von den Patenten für den Peptidsynthese-Apparat zu trennen und mit dem Erlös die Firma zu stabilisieren. Neuer Besitzer des Synthesizers war die Arizona-stämmige Peptid-Firma Protein Technologies, die 2016 mit dem schwedischen Mikrofluidik-Technologieentwickler Gyros AB zu Gyros Protein Technologies fusionierte und im Oktober des vergangenen Jahres von Mesa Laboratories (USA) geschluckt wurde. Protein Technologies brachte auf der Grundlage des Patents von Peptides & Elephants ein eige-

Müssen sich allenfalls wegen des Wetters „warm anziehen“: Oliver Kreuzer (li.) und sein Team

Fotos (2): Peptides & Elephants



nes Gerät heraus und gab diesem den Namen *Overture* – in Anlehnung an deren andere musikalisch angehauchten Peptidsyntheseapparate wie *Symphony*, *Sonata* oder *Prelude*. Noch im Mai 2011 verkündete der britische Peptid- und Antikörper-Hersteller Cambridge Research Biochemicals (CRB), dass er nun einen „Overture robotic peptide library synthesizer“ nutze, um die Peptidproduktionskapazitäten in ungeahnte Höhen zu treiben. Danach jedoch wird es still um das klassische Opernbeiwerk.

„Protein Technologies hat das Gerät auf den Markt gebracht und auch etliche davon verkauft, aber sie haben den Kunden zum Beta-Tester gemacht“, ist Kreuzer sich sicher. Denn es fehlten die richtigen Protokolle, ohne die auch die beste Technik nichts taugt. Laut Kreuzer musste Protein Technologies etliche Geräte zurücknehmen und stellte die Linie daraufhin ein.

Besser erging es Peptides & Elephants selbst. Denn schlauerweise hatte Kreuzer sich beim Verkauf des Patents die Nutzungsrechte vertraglich gesichert. Heute hat die Firma wieder sechs Festangestellte sowie einige Aushilfen, die den Laden an der Neuendorfstraße in Hennigsdorf am Laufen halten. Statt Syntheseautomaten stellt Peptides & Elephants jetzt als Dienstleister Peptide und Peptidbibliotheken für Kunden weltweit her. Hauptsächlich Immunologen, sagt Kreuzer, würden seine Peptide nutzen. Diese testen zum Beispiel nach einer Impfung gebildete Antikörper im ELISA, indem sie darin Peptide, die der immunogenen Proteinregion nachempfunden wurden, als Bindungspartner immobilisieren.

Und auch das Finanzierungsmodell hat sich geändert: „Wir führen zwar auch immer wieder geförderte Forschungsprojekte durch, aber hauptsächlich leben wir von unseren generierten Umsätzen“, sagt der Geschäftsführer.

## Jeder Aminosäure ihre Pipette

Folglich synthetisieren die Brandenburger ihre Peptide nach wie vor mit den von Kreuzer und seinen Mitgründern entwickelten Syntheseautomaten. In diesen gibt es für jede Aminosäure eine eigene Pipette sowie für alle Reagenzien eigene Reservoirs und Liefersysteme. Ein Roboterarm fasst eine der Pipetten mit der gewünschten Aminosäure und führt sie zum Syntheseansatz etwa in einer Mikrotiterplatte. Dadurch entfallen kontaminationsanfällige Spülschritte. Denn bei herkömmlichen Synthesegeräten verbinden komplexe Ventiltechniken alle Positionen im Gerät untereinander und verteilen so Reagenzien und Puffer im System. Immer wieder müssen die-

se Verbindungen gespült werden, um Verunreinigungen zu vermeiden.

Bei Peptides & Elephants stehen zwei dieser Geräte. „Wir haben die Technologie weiterentwickelt und stellen damit unsere Peptidbibliotheken her. In dem Maßstab, sprich wenige Milligramm Peptid, sind wir mit unserer parallelen Synthese allen Geräten auf dem Markt überlegen“, gibt sich Kreuzer selbstbewusst.

Effizienz lautet das Zauberwort. Das Syntheseverfahren ist für 96-Well-Platten optimiert, von der Synthese über die Aufarbei-



Von hier aus gehen frisch synthetisierte Peptide und Peptidbibliotheken in die ganze Welt.

tung und Festphasen-Reinigung bis zur Analytik. „Das ziehen wir so konsequent durch, dass wir mit zwei Leuten und zwei Maschinen so effizient sind wie andere Firmen mit deutlich mehr Equipment.“

Ein großer Vorteil: Peptides & Elephants muss keine Geräte kaufen, und die kosten gut und gern mal sechsstellige Euro-Beträge. Praktischerweise sitzt der Entwickler auch gleich mit in der Firma und kann die Geräte jederzeit warten, optimieren und verändern. So steht mittlerweile die vierte Generation an Edelstahl-gefertigten Aminosäure-Pipetten in den Startlöchern. Und ein neues Patent soll eine verbesserte Technologie schützen, welche die Geschwindigkeit der Peptidsynthese um den Faktor 10 erhöhen soll.

„Gerade wenn Sie parallel arbeiten, sind Sie mit den Standardprotokollen schnell bei 2,5 Stunden pro Zyklus – also pro Aminosäure“, sagt Kreuzer. Das führt je nach Länge und Komplexität der Peptide schon einmal zu Lieferzeiten von zwei bis drei Wochen. Bei seinem neuen Verfahren liegen die Zykluszeiten bei acht Minuten.

Das Grundprinzip der Peptidsynthese hingegen, die Festphasensynthese nach Robert Bruce Merrifield, hat sich in all den Jahren nicht verändert und wurde bereits 1984 mit dem Chemienobelpreis honoriert. Auf einer Polystyrolschicht, etwa am Boden einer Mikroti-

terplatte, sind Ankermoleküle reversibel immobilisiert. Über ihren C-Terminus koppelt die erste Aminosäure an diesen Anker, während der N-Terminus mit einer Schutzgruppe versehen ist und somit keine anderen Aminosäuren binden kann. Chemisch wird die Schutzgruppe entfernt und der nun reaktive N-Terminus bindet an den C-Terminus der nächsten Aminosäure, die jetzt ebenfalls mit einer Schutzgruppe am N-Terminus versehen ist. Passenderweise wird diese Amidbindung auch Peptidbindung genannt.

Die Festphasen-Peptidsynthese wurde seinerseits nicht zum Patent angemeldet, weshalb sich aus ihr ein eigener Wissenschaftszweig in der Chemie entwickeln konnte. „Das hat dazu geführt, dass sich die Schutzgruppen-Strategien verbessert haben, sodass man beispielsweise auch an Seitenketten Modifikationen vornehmen kann – ebenso, wie sich die Auswahl der Bausteine enorm vergrößert hat, sodass man auch viele nicht-natürliche Aminosäuren zur Synthese einsetzen kann“, berichtet Kreuzer. Mit einigen chemischen Kniffen ließen sich inzwischen auch schwierige und längere Peptidsequenzen herstellen.

Diese Vielfältigkeit macht Peptide heutzutage zu beliebten Werkzeugen – nicht nur in der akademischen Forschung, sondern zum Beispiel auch für personalisierte adoptive Immuntherapien gegen Krebs und Virusinfektionen. Hierbei werden einem Patienten T-Zellen entnommen und diese mit Peptiden stimuliert. Die Peptide entsprechen dem immunogenen Antigen eines speziellen, patienteneigenen Tumortyps oder Virus, etwa der Region eines bestimmten Rezeptors. T-Zellen, die besonders gut auf diesen Stimulus reagieren, werden selektiert, vermehrt und anschließend dem Patienten zur Krebsbekämpfung refundiert.

## Jubiläum in Sichtweite

Erst vor kurzem verließ eine große Lieferung solcher Peptide Hennigsdorf Richtung New York, wo Pawel Muranski am *Herbert Irving Comprehensive Cancer Center* der *Columbia University* zelluläre Immuntherapien erforscht. Nur einer der laut Kreuzer zufriedenen Kunden von Peptides & Elephants.

Dann kann der zwanzigste Geburtstag ja kommen.

Sigrid März

(Wie das Unternehmen zu seinem Namen kam, erklärte Geschäftsführer Oliver Kreuzer bereits vor einiger Zeit hier: [laborjournal.de/editorials/1969.php](http://laborjournal.de/editorials/1969.php).)



## PRODUKTÜBERSICHT: 3D-ZELLKULTUR

# In Kugeln oder auf Gerüsten

Immer mehr Forscher steigen auf die 3D-Zellkultur um. Ein stetig größer werdendes Arsenal von Kulturplatten und anderen Hilfsmitteln erleichtert ihnen die Arbeit.

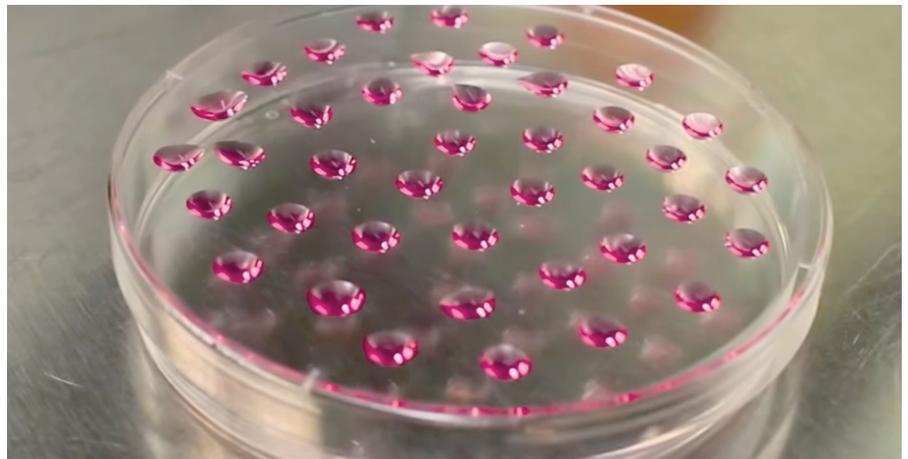
Wer sich dazu durchgerungen hat, von der vertrauten zweidimensionalen Zellkultur auf die dreidimensionale umzusteigen, weil letztere zumindest etwas näher an den tatsächlichen Verhältnissen in einem natürlichen Gewebe dran ist, muss danach gleich die nächste Entscheidung treffen. Sollen die Zellen ohne oder mit zusätzlichem Trägergerüst (*Scaffold*) wachsen?

Welches der beiden grundlegenden 3D-Zellkulturmodelle man einsetzt, hängt natürlich auch von den Bedürfnissen der untersuchten Zellen ab. Weil sie relativ einfach herzustellen sind, versuchen sich viele Zellkultivierer zunächst an trägerfreien Sphäroid-Kulturen. Mit diesen experimentierten bereits die Pioniere der Zellkultur: Etwa Robert Koch, Ross Granville Harrison und Johannes Holtfreter.

Koch entwickelte schon 1880 eine Methode, mit der er Anthrax-Bazillen in kleinen Flüssigkeitstropfen züchten konnte, die an der Unterseite eines Objektträgers hingen.

Eine ähnliche *Hanging-Drop*-Technik verwendete Ross Harrison Anfang des Zwanzigsten Jahrhunderts, um Nervenzellen in hängenden Nährmedien-Tropfen hochzupäppeln.

Noch näher dran an dem, was man unter modernen Sphäroid-Kulturen versteht, war jedoch Johannes Holtfreter, der in den zwanziger Jahren bei Hans Spemann an der Universität Freiburg promovierte. Holtfreter studierte während seiner weiteren Forschungsstationen die Entwicklung der Gastrula am Beispiel von Amphibienembryos – zunächst in den Dreißiger Jahren am Kaiser-Wilhelm-Institut für Biologie in Berlin und nach seiner Flucht vor den Nazis an den Universitäten in Montreal, Kanada sowie Rochester, England. Um herauszufinden, welche Regionen des Amphibienembryos sich weiterentwickeln können, zerlegte sie Holtfreter in kleine Teile. In



Für die Herstellung von Sphäroiden mit der *Hanging-Drop*-Technik braucht man etwas Geschick.

Foto: Ana Mandujano

einem nach ihm benannten Medium ließ er diese anschließend in hängenden Tropfen zu Sphäroiden heranwachsen.

Das *Hanging-Drop*-Verfahren setzen Forscher noch immer für die 3D-Zellkultur ein, die Technik wurde aber etwas modifiziert. Statt die Zellsuspension auf die Innenseite eines Petrischalen-Deckels zu tropfen, und diesen dann umzudrehen wie zu Holtfreters Zeiten, pipettiert man die Zellen meist in spezielle *Hanging-Drop*-Mikroplatten mit offenen *Wells* ohne Boden.

## Begrenzte Größe

Die Öffnung ist gerade so groß, dass ein kleiner Tropfen des Kulturmediums hindurch schlüpfen kann, ohne gleich zu zerplatzen, wenn die Oberflächenspannung nicht mehr ausreicht, sein Gewicht zu tragen. Bei der klassischen *Hanging-Drop*-Technik ist diese Grenze bereits ab fünfzig Mikrolitern erreicht, entsprechend klein sind die mit ihr zu erzielenden Sphäroide. Und man sollte für sie eine ausgesprochen ruhige Hand beim Pipettieren haben: Der in regelmäßigen Abständen fällige Medienwechsel wird ansonsten für die winzigen Zellklümpchen zur Zitterpartie.

Deutlich einfacher lassen sich Sphäroide mit magnetischen Nanopartikeln und ei-

nem Magneten erzeugen. Die Partikel pipettiert man dazu zu den Zellen in einer Kulturschale und inkubiert das Ganze ein paar Stunden. Die winzigen, inerten Minimagneten lagern sich an die Zellmembran an und magnetisieren die Zellen. Anschließend befördert man die Zellen mit einem Magneten vom Boden der Kulturschale in die Höhe und hält sie knapp unter der Oberfläche des Kulturmediums in der Schwebe.

Oft sind die Verrenkungen mit der *Hanging-Drop*- oder Magnetschwebetechnik aber gar nicht nötig, um Sphäroide zu erhalten. Viele Zellen bilden diese auch auf der Oberfläche von Kulturschalen oder -platten, wenn man verhindert, dass sie sich an diese anhaften können. Dazu beschichtet man die Platten mit einer inerten Substanz wie zum Beispiel Agar, Agarose oder poly-HEMA (2-Hydroxyethylmethacrylat). Da die Zellen an diesen Molekülen keinen Halt finden, suchen sie untereinander Kontakt und formen schließlich Sphäroide oder auch unregelmäßigere Zellhaufen.

Strukturiert man die Oberflächen der Kulturgefäße beziehungsweise deren Böden entsprechend, kann man auf die Beschichtung auch ganz verzichten. Der Trick besteht darin, viele kleine kegel- oder pyramidenförmige Vertiefungen in die Platten- oder *Well*-Böden einzuarbeiten, die den Zellen keine ebene Flä-

chen bieten, auf denen sie sich zweidimensional ausbreiten können. Die vielen Kanten und schrägen Flächen zwingen sie dazu, kugelförmige Sphäroide oder an die jeweilige Oberflächengeometrie angepasste Zellaggregate zu bilden, die zum Beispiel konusförmig sind.

3D-Zellkulturplatten werden von verschiedenen Herstellern angeboten, darunter auch mehrere Start-ups. In ihren *Flyern* und *Application Notes* geben diese aber meist nur die groben Züge des Herstellungsprozesses preis. Wesentlich detaillierter beschreibt eine südkoreanische Gruppe in den *Scientific Reports*, wie man sie günstig und schnell selbst fertigen kann (9: 13976).

Nein, nicht mit einem 3D-Drucker, sondern ganz altmodisch mit einer computergesteuerten (CNC) Fräsmaschine, die die Designvorgaben eines CAD-Programms ausführt. CNC-Fräsmaschinen stehen zwar nicht gerade im Labor herum, aber mit ziemlicher Sicherheit in der institutseigenen Werkstatt. Man benötigt sie auch nur einmal, um die festgelegte Oberflächenstruktur aus einem Aluminiumblock herauszufräsen, der für den späteren Guss als Negativform dient.

## Topographie wie Eierkarton

Die Topographie der bearbeiteten Oberfläche erinnert ein bisschen an die regelmäßig angeordneten Höcker eines Eierkartons, die Höcker und Vertiefungen sind jedoch fließend weich abgerundet und exakt symmetrisch. In die Aluform gießt man den Kunststoff Polydimethylsiloxan (PDMS) und erhält, nachdem dieser erstarrt ist, eine 3D-Zellkulturplatte mit der entsprechenden Oberflächenstruktur.

Die Eignung der Höcker-Platte für die 3D-Kultur testeten die Südkoreaner mit mesenchymalen Stammzellen, die sie darauf kultivierten. Nach einer Stunde sah es zunächst so aus, als würden sich die Zellen über die gesamte Oberfläche ausbreiten. Doch schon einen Tag später war klar, dass sie sich in der Mitte der Vertiefungen sammelten und kleine Sphäroide ausbildeten.

Die kugelförmigen Zellhaufen, die man mit den oben genannten Techniken herstellen kann, sind für viele Untersuchungen ein deutlich besseres Modell als zweidimensionale Zellkulturen – etwa für die Wirkstoffanalyse in Tumor- oder Nervenzellen.

Für das *Tissue Engineering*, bei dem die Zellen die charakteristische Form und Struktur eines Gewebetyps, etwa eines Gefäßes, nachbilden sollen, sind Sphäroide aber kaum geeignet. Hier siedelt man die Zellen häufig auf einem *Scaffold* an, das die Funktion der extrazellulären Matrix (ECM) nachahmt beziehungsweise übernimmt. Die extrazelluläre Matrix fungiert in Geweben als Stütze für die Zellen, sie steuert aber auch etliche vitale Prozesse des Zellverbandes – etwa Differenzierung, Migration sowie Morphologie. Hauptkomponenten der ECM sind neben Proteoglykanen insbesondere Faserproteine wie Kollagen, Fibronectin, Tenascin, Elastin und Laminin.

## Engmaschige Fasern

3D-Zellkultivierer verwenden deshalb meist Materialien für ihre *Scaffolds*, die von ähnlichen Faserstrukturen durchzogen sind. Zu ihren Favoriten zählen Hydrogele aus quervernetzten Polymeren, die sehr viel Wasser einlagern können und hierdurch eine flexible und dennoch straffe, netzartige Struktur aufweisen. In dieser fühlen sich die kultivierten Zellen fast genauso wohl wie in einem natürlichen Gewebe.

Die für weiche *Scaffolds* verwendeten Hydrogele stammen häufig aus natürlichen Quellen etwa Kollagen, Fibrin oder MatriGel, das aus einer solubilisierten Basalmembran-Präparation des *Engelbreth-Holm-Swarm* (EHS) Maus-Sarkoms gewonnen wird. Manche Forscher ziehen es aber auch vor, sie aus natürlichen oder künstlichen Polymeren selbst herzustellen, um ihre mechanischen und physiologischen Eigenschaften möglichst genau an die Bedürfnisse der kultivierten Zellen anpassen zu können.

Ziemlich experimentierfreudig sind 3D-Zellkultivierer bei der Konstruktion harter *Scaffolds*, die kultivierten Knochen-, Knorpel-, Haut- oder Muskelzellen eine klar umrissene, geometrische Struktur vorgeben, die sie besiedeln beziehungsweise ausfüllen sollen. Schon die üblichen Herstellungstechniken sind ziemlich exotisch. So wird etwa beim sogenannten Elektrospinning-Verfahren eine positiv geladene Polymerlösung durch eine feine Düse gepresst. Ein negativ geladener Kollektor sammelt den hauchdünnen Faden ein, wodurch dieser ein feines Gespinst bildet, das als *Scaffold*-Rohling dient, der mit zusätzlichen chemischen Gruppen funktionalisiert werden kann.

Fast zu hundert Prozent aus Luft besteht sogenanntes Aerographit, das Christine Selhuber-Unkels Gruppe von der Universität Kiel für den Bau eines High-Tech-*Scaffolds* einsetzte (*ACS Appl. Mater. Interfaces* 8: 14980-85). Dieses pechschwarze, elektrisch leitfähige Nanomaterial besteht aus einem feinen Gespinst von 0,5 bis drei Mikrometer dicken Kohlenstofffasern, die ähnlich wie die extrazelluläre Matrix zehn bis hundert Mikrometer große Poren bilden.

An der extrem hydrophoben Oberfläche von Aerographit perlt Wasser jedoch ab, ohne sie zu benetzen. Die Gruppe musste sich also etwas einfallen lassen, um das Material für die

3D-Zellkultur verwenden zu können. Sie überzog die Oberfläche mit einer Beschichtung aus Polyethylenglykol (PEG)-Lipidketten, die jeweils mit endständigen Amin-Gruppen funktionalisiert waren. Die hydrophoben Alkylreste der Lipidketten lagern sich an die Oberfläche des Aerographits an, während der hydrophile Polyethylenglykol-Abschnitt die Benetzung mit Wasser vermittelt. An die Amin-Gruppe koppelten die Kieler schließlich ein zyklisches Peptid, das Fibroblast-Integrinen als Ligand dient. Danach konnten sie mit der Besiedelung des modifizierten Aerographit-*Scaffolds* mit embryonalen Fibroblasten von Ratten loslegen. Die Zellen drangen tatsächlich in das feine Netzwerk der Graphitfasern ein und wuchsen darin zu einer dreidimensionalen Struktur heran.

Noch sucht man Aerographit bei den kommerziellen Herstellern von *Scaffolds* oder Hydrogelen vergebens. Die Auswahl an angebotenen Zubehör und Material für die 3D-Zellkultur ist aber auch ohne dieses äußerst umfangreich. Mithilfe der Tabelle auf den nächsten Seiten können Sie sich einen Überblick verschaffen.

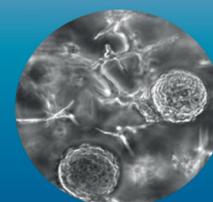
Harald Zähringer



Frei definierbare 3D  
Zellkultur-Matrix gesucht?

## 3-D Life Hydrogele

- Von Sphäroiden bis zu komplexen Gewebemodellen
- Kulturen in und auf Gelen
- Mechanotransduktions- und Migrationsassays
- Automatisierbar



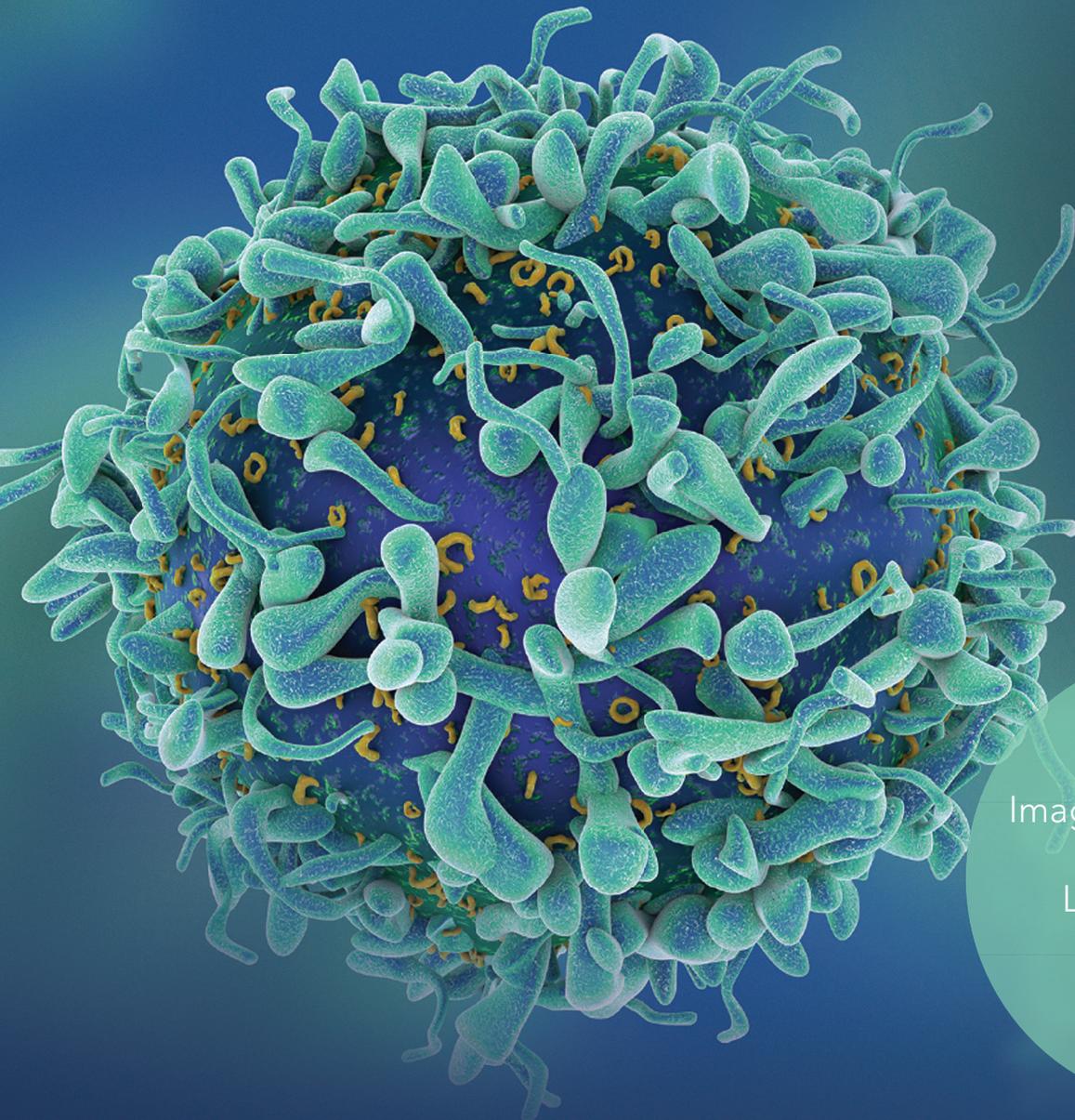
[www.cellendes.com](http://www.cellendes.com)

# 3D-Zellkultur

## Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>300MICRONS</b> Karlsruhe www.300microns.com <b>Kontakt:</b> info@300microns.com Tel. +49 721 94247891	Statarray MCA96-16.224-PS	Schwarze 96-Well-Mikrotiterplatte   Pro Well 169 Rund-/U-Boden-Mikroavitäten, mit Durchmesser von ca. 300 µm, aus dünnen Polystyrolfolien (hochtransparent)   Andere Formate und Materialien auf Anfrage	109,-
	Dynarray MCA-C300-PC, MCA-C500-PC, MCA-C800-PC	Chip mit ca. 10 x 10 mm großem Array   634, 314 oder 136 Rund-/U-Boden-Mikroavitäten, mit Durchmessern von ca. 300, 500 bzw. 800 µm, aus dünnen Polycarbonatfolien, mikroporös (mikroskopierbar) oder nichtporös (hochtransparent)   Andere Formate und Materialien auf Anfrage	29,-
<b>abc biopply</b> Solothurn, Schweiz www.biopply.com <b>Kontakt:</b> Marco Leu marco.leu@biopply.com Tel. +41 79 834 9556	3D CoSeedis Chip200	200 3D-Organoid/Chip   Ideal für Langzeitkulturen (bis 10 Wochen)   Einzigartige Homogenität in Größe und Form der 3D-Organoid	Auf Anfrage
	3D CoSeedis Chip680	680 3D-Organoid/Chip   Ideal für Primär- und Stammzellen   Optimierte für HTS/HCS	Auf Anfrage
	3D CoSeedis Chip880	880 3D-Organoid/Chip   Optimierte für klonal wachsende 3D-Sphäroide   Einfache homogene Massenproduktion	Auf Anfrage
<b>Amsbio</b> www.amsbio.com <b>Kontakt:</b> info@amsbio.com Tel. +49 69 779099	Mimetix Scaffold – Randomly orientated	Trägersystem hergestellt durch Elektrosponning   Faserdurchmesser: 4 µm, Porengröße: 15-30 µm, Porosität: etwa 80 Prozent, Gestelltiefe: 50 µm   12-, 96- und 384-Well-Platten sowie Einsätze zum Einhängen in 6-Well-Platten	Ab 130,-
	Mimetix Scaffold – Aligned	Trägersystem hergestellt durch Elektrosponning, ideal für Zellen, die Leitstrukturen brauchen   Anwendung: Schwann-Zellen, Oligodendrozyten, Myelinscheiden-Bildung, Nerven-Reparatur, Kardiomyozyten, Sehnen-Reparatur   Faserdurchmesser: 2 µm; Gestelltiefe: 2-4 µm; 96-Well-Platten sowie Einsätze zum Einhängen in 12- und 24-Well-Platten	Ab 130,-
	iMatrix Laminin	Rekombinante Laminin-511-, -411- und -221-E8-Fragmente   Für verschiedene Zelltypen und Stammzellen geeignet   Protokoll ohne Plattenbeschichtung	Ab 305,-
	Alvetex Scaffold	Poröses Polystyrolgerüst, in das Zellen einwachsen können   12-, 24-, 96- und 384-Well-Platten sowie Einsätze zum Einhängen in 6- und 12-Well-Platten   Co-Kulturen, Schnitte, Zelldifferenzierungen, Toxizitätstests	Ab 85,-
	MAPtrix Hygel	Rekombinantes extrazelluläres Matrix-Mimetika-Hydrogel mit PEG-Crosslinker   Rekombinantes Muschelprotein mit mehr als 50 bioaktiven Peptidmotiven	Ab 145,-
	Sodium Alginate 3D Cell Culture Kit	Gelierendes Polysaccharid   Einfache Herstellung von Gelpartikeln zur Einbettung von Zellen für 3D-Kultur   Geliert in Anwesenheit von Calcium und verflüssigt sich bei Zugabe eines Calcium-Chelatbildners	505,-
	Lipidure Coat	Plattenbeschichtungsmaterial zur Reduzierung der Zelladhäsion   96-Well-U- oder V-Boden-Platten   Für Kultur von Sphäroiden, Organoiden und embryonalen Körperchen	99,-
	Col-Tgel 3D Cell Culture Gels	Anpassbares Hydrogel-System basiert auf Kollagen   Drei verschiedene Steifigkeiten (weich, mittelhart, hart) verfügbar   Für verschiedene Zelltypen	Ab 270,-
<b>Bio-Techne</b> Abingdon, Großbritannien www.bio-techne.com <b>Kontakt:</b> info@bio-techne.com Tel. +44 1235 529449	Cultrex Basement Membrane Extract (BME)	Geringe Chargen-Variation, kostenloser Chargen-Test   Endotoxin-Level unter 2 EU/ml	50,- (1 ml) 196,- (5 ml) 291,- (10 ml)
	N2-Max Supplement	3D-Matrix-Wachstums-Supplement   Endotoxin-Level unter 3 EU/ml   GMP-Version verfügbar	74,- (5 ml)
	N21-MAX Supplement (B-27)	3D-Matrix-Wachstums-Supplement   Endotoxin-Level unter 25 EU/ml   GMP-Version bald verfügbar	61,- (10 ml)
	Tocris Small Molecules	3D-Matrix-Komponente   Induziert Vascular-Lineage-Differentiation   Medium-Komponente für Neocortex-Differenzierung	138,- (1 mg)
	Tocriscreen 2.0	Für phänotypische Screenings in Zellkultur-Systemen   Unterstützt das Finden von Zielen für Umprogrammierung und Zelldifferenzierung	213,- (10 mg) 185,- (10 mg)
<b>BioTek Instruments</b> Bad Friedrichshall www.biotek.de <b>Kontakt:</b> info@biotek.de Tel. +49 7136 968 0	BioSpa 8	Automatisierter Inkubator für 2D- und 3D-Zellkulturen mit Temperatur-, CO <sub>2</sub> -, O <sub>2</sub> - und Feuchtigkeitskontrolle   Kapazität für bis zu 8 Mikroplatten (6- bis 384-Well) oder anderen Zellkulturgefäßen   Kompaktes Design ermöglicht die Installation in einer Sicherheitswerkbank	Modell-abhängig
	Multiflo FX	Modulares System zum Dispensieren und Waschen von 6- bis 384-Well-Mikroplatten   Zellfreundlich geformte Dispensiernadeln halten den Zellrasen intakt, selbst bei mehrstufigen Abläufen   AMX-Modul ermöglicht schonenden Medienwechsel für Sphäroide und Zellsuspensionen	Modell-abhängig
<b>Biozol</b> Eching www.biozol.de <b>Kontakt:</b> info@biozol.de Tel. +49 89 3799 6666	Jellyfish Collagen Hydrogel	Quallenkollagen-Hydrogel für <i>In-vitro</i> -Zellkultur und Tissue Engineering   Alternative zu Säugetier- und synthetischen Hydrogelen   Verkapselung ist auch mit der Zelladhäsion in allen drei Dimensionen (3D) synchronisiert	342,- (20 ml) 1.708,- (100 ml)
	Jellyfish Collagen Coated Plates	Alternative zu Säugetier- und synthetischen Scaffolds   Konsistente, wiederholbare Ergebnisse   Matrix fördert Zelladhäsion, Proliferation und Zellfunktionalität   5 einzeln verpackte Platten	114,- (24-Well) 121,- (96-Well)

# Ready for Any Assay



Imaging & Microscopy  
Detection  
Liquid Handling  
Automation  
Software



### 3D-Zellkultur

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>Biozol</b> (Fortsetzung) Kontakt siehe Seite 54	Jellyfish 3D Scaffolds	Alternative zu Säugetier- und synthetischen Scaffolds   Konsistente, wiederholbare Ergebnisse   Quallenkollagen fördert die zelluläre Anheftung, Proliferation und Differenzierung zur Entwicklung funktioneller Matrizen	Gefüllte 6-Well-Platte: 513,- Halbgefüllte 24-Well-Platte: 612,- Gefüllte 48-Well-Platte: 1.110,- Gefüllte 24-Well-Platte: 1.167,- Viertelgefüllte 96-Well-Platte (24 Scaffolds): 392,- Halbgefüllte 96-Well-Platte (48 Scaffolds): 719,- Gefüllte 96-Well-Platte: 1.309,-
	Research Grade Jellyfish Collagen	Frei von Krankheitsüberträgern und BSE   Erzeugt 3D-Sponge-Matrix-Scaffolds, die eine qualitativ hochwertige und einheitliche poröse Gerüstarchitektur bieten   Zur Dünnbeschichtung auf Gewebekulturplatten/-flaschen, um die Anheftung von verankerungsabhängigen Zellen zu erleichtern	10 ml (3 mg/ml): 214,- 10 ml (6 mg/ml) : 427,- 100 ml (3 mg/ml): 1.067,- 100 ml (6 mg/ml): 2.005,- 1 l (3 mg/ml): 10.023,- 1 l (6 mg/ml): 20.046,- 10 mg (Pulver): 19,- 100 mg (Pulver): 186,- 500 mg (Pulver): 929,- 1 kg (Pulver): 1.857,-
	3D Cell Culture Ready-to-Use Scaffold Complete Kit	Standardisierte und an eine Hochdurchsatzstrategie anpassbare Mikroplatte mit 3D-Scaffolds   Geeignet für auf 3D-Zellkulturen basierende Arzneimittel-Screening-Studien   Zellernte für nachfolgende biochemische, protein- und zellbasierte Analysen	605,- (100 Assays)
	3D Cell Culture Non-Enzymatic Cell Harvesting Kit	Matrix- und Zell-/Sphäroid-Dissoziationen auf Kochsalzbasis   Für die anschließende biochemische, protein- und zellbasierte Analyse   Empfohlen bei Experimenten mit Zellen, die empfindlich auf Protease-Verdau reagieren	260,- (100 Proben)
	3D Cell Culture Matrix Alginate Hydrogel Kit	Reproduzierbare Substanz-Screenings in Zellkulturen   Alginate-Hydrogel-Matrix   Geeignet für Arzneimittel-Screenings in 3D-Zellkulturen	590,- (100 Assays)
	3D Cell Culture Matrix Duo-Matrix Kit	Reproduzierbare Substanz-Screenings in Zellkulturen   Duo-Matrix   Geeignet für Arzneimittel-Screenings in Zellkulturen	587,- (100 Assays)
	3D Cell Culture Matrix BME Kit	Reproduzierbare Substanz-Screenings in Zellkulturen   BME-Matrix   Geeignet für Arzneimittel-Screenings in Zellkulturen	611,- (100 Assays)
	3D Cell Culture HTS Cell Viability Complete Assay Kit	Matrix- und Sphäroid-Dissoziationen aus 3D-Zellkulturen zur Beurteilung des Zellwachstums   Praktisch und nicht radioaktiv   Hoher Durchsatz und sehr sensitiv: Nachweisgrenze bei bis zu 50 lebensfähigen Zellen in weniger als 30 Minuten	343,- (100 Assays)
	3D Culture HTS Cell Viability Assay Kit (Colorimetric)	Matrix- und Sphäroid-Dissoziationen aus 3D-Zellkulturen zur Beurteilung des Zellwachstums   Nicht radioaktiv   Hochdurchsatzverfahren zur Charakterisierung und zum Screening von Zelllebensfähigkeit und Zytotoxizität	100 Assays 412,-
<b>Biozym Scientific</b> Hessisch Oldendorf www.biozym.com Kontakt: Anja Rößen support@biozym.com Tel. +49 5152 9020  Hersteller: InoCure	InoMatrix-Platten mit Scaffold Disks	3D-Fasernetzwerk aus biokompatiblen und biologisch abbaubaren Polymeren (PCL = Poly-epsilon-Caprolacton), das die ECM-Struktur nachahmt   4 verschiedene Gerüstmorphologien zur Adaptierung unterschiedlicher Zelltypen erhältlich   Gebrauchsfertig im Standard-Mikrotiterplatten-Format	Ab 47,-
	InoMatrix-Platten mit Transwell Inserts	s.o.	Ab 57,-
<b>Cellab</b> Radeberg – www.cellab.com Kontakt: L. Urban info@cellab.com Tel. +49 3528 430 413	Ultra S/M/L/XL; GTM S/M/L	Ultrafiltration Hollow Fiber Module   Gas Transfer Module   Andere Formate auf Anfrage   Auftragsentwicklung und Fertigung von Membranmodulen und Bioreaktor-Systemen	Auf Anfrage
<b>Cellasys</b> Kronburg www.cellasys.com Kontakt: info@cellasys.com Tel. +49 8394 257929	6xIMOLA-IVD	Mikrophysiometer für 3D-Sphäroide und Gewebeeinsätze, zellulärer Metabolismus, TEER	92.000,-
<b>Cellendes</b> Reutlingen www.cellendes.com Kontakt: Brigitte Angres info@cellendes.com Tel. +49 7121 15940 0	3-D Life Ready-to-Design Hydrogele	Modulares System aus synthetischen Komponenten für das individuelle Design von biomimetischen Hydrogelen   Stufenlos einstellbare Gelfestigkeit   Erhältlich in schnell und langsam gelierender Form   Transparent und nicht autofluoreszierend	70,- bis 175,- pro Kit (je 2 ml)
	3-D Life ToGro	Synthetisches Hydrogel mit definierten biomimetischen Eigenschaften für eine breite Anwendung   Einfache Handhabbarkeit durch vorgefertigte Zusammensetzung   Zellschonend abbaubar für die Wiedergewinnung der Zellen	240,- (2 ml)

## Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>Cellendes</b> (Fortsetzung) Kontakt siehe Seite 56	3-D Life Dextran-HA und 3-D Life PVA-HA Hydrogel	Hydrogele mit Hyaluronsäurekomponente   Modifizierbar mit bioaktiven Komponenten   Zellschonend abbaubar für die Wiedergewinnung der Zellen (Dextran)	170,- und 180,- (je 2 ml)
	3-D Life RGD Peptide	Zur biomimetischen Modifizierung von 3-D-Life-Hydrogelen   Vermittelt Zelladhäsion an die Hydrogel-matrix   Erhältlich auch als Kontrollpeptid (3-D Life Scrambled RGD Peptide)	100,- (1 µmol)
	3-D Life Dextranase	Zum zellschonenden Abbau von Dextran-basierten 3-D-Life-Hydrogelen   Zur Wiedergewinnung von chemisch fixierten oder lebenden Zellen	25,- (500 µl)
<b>CellSystems</b> Troisdorf www.cellsystems.de <b>Kontakt:</b> info@cellsystems.de Tel. +49 2241 255150  <i>Hersteller:</i> Advanced BioMatrix	PureCol	Rinderkollagen (Atelocollagen)	Auf Anfrage
	TeloCol	Rinderkollagen (Telocollagen)	Auf Anfrage
	VitroCol	Humankollagen (Atelocollagen)	Auf Anfrage
	HyStem/-C/-HP	Hydrogel-Kit   Thiol-modifizierte Hyaluronsäure	Auf Anfrage
	PhotoHA	Methacrylierte Hyaluronsäure	Auf Anfrage
	PhotoCol	Methacryliertes Kollagen	Auf Anfrage
	PhotoGel	Methacrylierte Gelatine	Auf Anfrage
<b>Cenibra</b> Bramsche www.cenibra.de <b>Kontakt:</b> info@cenibra.de Tel. +49 5461 7089089	Nexcelom Ultra-low Attachment Treated Round Bottom Multiwell Plates	Für Wirkstoffscreening-Assays mit Einzel-Sphäroiden   Validiert mit U87-MG-Sphäroiden   Für Größenscreens, Fluoreszenz-Viabilitäts-Assays oder Invasions-Assays   96- oder 384-Well   Sterile, transparente Polypropylen-Platten, einzeln verpackt	Siehe Webshop
<b>CLS Cell Lines Service</b> Eppelheim www.clsgmbh.de <b>Kontakt:</b> R. Steubing info@clsgmbh.de Tel. +49 6221 700799	Humane und tierische Zelllinien	Kolon-Karzinom- und Glioblastom-Zelllinien-Panel	300,- bis 800,-
<b>Corning</b> Amsterdam www.corning.com <b>Kontakt:</b> Peter Weiser weiserp@corning.com Tel. +49 172 7486009	Corning Spheroid Microplates	Ultralow-Attachment-Oberfläche (ULA)   Generierung und Analyse von 3D-Tumor-Sphäroiden   96- bis 1.536-Well-Format	Ab 159,30
	Corning Elplasia Microcavity Plates	Massenkultur von 3D-Sphäroiden – bis 15.000/Well   ULA-beschichtet oder zum Selbst-Beschichten   6-, 24-, 96-, und 384-Well-Format	488,75
	Corning Matrigel Matrix	Rekonstituierte Basallamina zur Kultivierung von Organoiden   Wachstumsfaktor-reduziert oder vorgetestet (QC) für Organoide	Ab 485,35
	Corning Disposable Spinner Flasks	Suspensionskultur zur Massenproduktion ausgewählter Organoide (z.B. aus hiPSC abgeleiteten Leber-Organoiden)   In Kombination mit Matrigel im Kulturmedium	Ab 506,40
	Corning Transwells	Individuelle Transwells oder Platten mit verschiedener Porengröße   Polykarbonat oder PET-Membranen   TC-behandelt oder ECM-beschichtet	Ab 140,24
<b>Cytana</b> Freiburg www.cytana.com <b>Kontakt:</b> info@cytena.com Tel. +49 761 7088900	c.bird microbioreactor	Suspensionskultur mit niedriger Scherrate in Standard-96-/24-Well-Platten   Erhöhter Sauerstoff-Transfer in Standard-96-/24-Well-Platten   Kompakte Größe, kompatibel mit Standard-Inkubator	15.000,- (Dreier-Set)
<b>Dunn Labortechnik</b> Asbach www.dunnlab.de <b>Kontakt:</b> info@dunnlab.de Tel. +49 2683 43094  <i>Hersteller:</i> Cesco Bioengineering	Flexcell FX-5000 Tissue Train System	3D-Zellkultur in Gelmatrix mit oder ohne zyklische, uniaxiale Spannung   Stand-alone-Kultursystem für die Herstellung von 3D-Geometrien in Zellkulturen   Formen und Platten für lineare, trapezförmige und zirkuläre Hydrogele	Auf Anfrage
	6-Well Tissue Train and Trapezoidal Tissue Train Culture Plates	Für Flexcell-Tissue-Train-System   Nichtaxiale Dehnung für 3D-Gelkonstrukte   Kreiert lineare und trapezförmige 3D-Gewebekonstrukte	Auf Anfrage
	6-Well Tissue Train Circular Foam Culture Plates	Für Flexcell-Tissue-Train-System und BioFlex-Ladestation   Biaxiale Dehnung für zirkuläre 3D-Gelkonstrukte   Kein Trough Loader für Herstellung von Gelkonstrukten nötig	Auf Anfrage
	BelloCell High Density Cell Culture System	Bello-Stage-3000-Kompressor mit Control Box   In Verbindung mit BelloBell-500-Bioreaktor-Flaschen   System wird mit GlucCell Quick Glucose Monitoring System oder Crystal Violet Dye Nuclei Count Kit verwendet	Auf Anfrage
	Disposable BelloCell-500 Bioreactor Bottles	Flaschen für BelloCell High Density Cell Culture Bioreactor   Verschiedene Flaschendesigns	Auf Anfrage
	BioNOCTM II Cell Culture Microcarriers	Nicht-pyrogene und nicht-zytotoxische PET-Microcarrier-Matrix mit gefalteter Oberfläche	Auf Anfrage

## 3D-Zellkultur

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>faCellitate</b> (Ein Unternehmen der Chemovator GmbH) Mannheim <a href="https://facellitate.com/de">https://facellitate.com/de</a> Kontakt: <a href="mailto:info@facellitate.com">info@facellitate.com</a>	Biofloat 96 Well Plate Biofloat Flex Coating Solution	Hochdefinierte, zellabweisende Beschichtung von Laborutensilien   Zuverlässige, schnelle und einheitliche Sphäroid-Bildung, auch für anspruchsvolle Zelltypen   Vorbeschichtete Multiwell-Platten sowie einfache und flexible Selbstbeschichtungslösung für verschiedene Formate und Materialien	Auf Anfrage
<b>GeSiM</b> Radeberg <a href="http://www.gesim.de">www.gesim.de</a> Kontakt: Hendrik Fiehn, Frank-Ulrich Gast <a href="mailto:contact@gesim.de">contact@gesim.de</a> Tel. +49 351 2695 322	BioScaffolder BS3.2	Druckluft- oder stempelbasierte Extruder für Temperaturen von 5 bis 250 °C (inkl. Tip-Heizung) zur flexiblen Herstellung von 3D-Scaffolds aus CAD-Modellen (STL+3MF)   Option: Flüssigkeits-Mikrodosierung durch Piezo-Inkjet- oder Solenoidventil-Dispenser (auch geheizt) oder Kapillaren   Viele Extras: u. a. heiz- und kühlbare Substrathalter, Spitzen- und Substratvermessung, Kamera, UV, Filament-Druck (FDM), Core/Shell-Dispenser, Melt Electrospinning Writing, Plasma-Pen, Pulverdosisierung	Abhängig von Konfiguration
	BioScaffolder BS5.1	Wie BS3.2, aber robuste Maschine mit Linearantrieben für höheren Durchsatz und 24/7-Betrieb   Zusätzliche Optionen: Herstellung von Scaffold-Gradienten mit Doppel-Hochtemperaturrextruder, Microcontact-Printing, Doppel-Ebenen-Gerät mit Mikroskop (z. B. zum Zell-Picking)   Eigene Sicherheitswerkbank	Abhängig von Konfiguration
	BioScaffolder BS5.1/E	Wie BS5.1, aber doppelt so großer Arbeitsbereich	Abhängig von Konfiguration
	MicCell	PDMS- bzw. folienbasiertes Mikroperfusionssystem für Inversmikroskope mit standardisiertem Chip-to-World-Interface (UNF-Fittings)   Größe etwa zwischen Deckglas und Objektträger   PDMS-Gießstationen mit Teflon-beschichteten Silizium-Mastern oder nach Kundenwunsch gefertigte Multi-Layer-Foliensysteme   Externes Steuermodul „Fluid-Processor“ mit einfach konfigurierbaren Tools	Abhängig von Konfiguration
	Microfluidic Workstation	Obere Ebene: Tools wie etwa Pipettiereinheiten für verschiedene Volumenbereiche, Kollimator, Halter für diverse Vials-Pipettierspitzen und MTPs, mikrofluidische Multi-Organ-Chips   Untere Ebene: z. B. inverses Fluoreszenzmikroskop   Externe Druckluftsteuerung für peristaltische Pumpen auf den Multi-Organ-Chips, On-Chip-Sensoren u. a. für Sauerstoff, TEER, MEA	Abhängig von Konfiguration
<b>Greiner Bio-One</b> Frickenhäuser <a href="http://www.gbo.com/3dcellculture">www.gbo.com/3dcellculture</a> Kontakt: <a href="mailto:info@de.gbo.com">info@de.gbo.com</a> Tel. +49 7022 948 0	Cellstar Zellkulturgefäße mit zellabweisender Oberfläche	Zellkulturgefäße für die Kultivierung von Sphäroiden in Lösung   Unterbindet adhärentes Zellwachstum effektiv   Sterile chemische Modifikation der Gefäßoberfläche, als 6- bis 1.536-Well-Mikroplatten, Flaschen und Zellkulturschalen erhältlich	Auf Anfrage
	Magnetische 3D-Zellkultur	Biokompatible Nanopartikel zur Magnetisierung von Zellen   3D in einem 2D-Workflow für schnelle Sphäroidausbildung   Co-Kultivierung verschiedener Zelllinien   Skalierbar von 6-Well bis 1.536-Well	Auf Anfrage
<b>ibidi</b> Gräfelfing <a href="http://www.ibidi.de">www.ibidi.de</a> Kontakt: <a href="mailto:info@ibidi.de">info@ibidi.de</a> Tel. +49 89 520 46 170	Collagen Type I, Rat Tail	Native Kollagenlösungen, speziell für 3D-Gele   Ausführliche Gelprotokolle   5 mg/ml oder 10 mg/ml	115,- (5 ml) 200,- (5 ml)
	µ-Slide Chemotaxis	Chemotaxis/Migration in 3D-Gelen, z.B. Collagen/Matrigel   Stabile Gradienten innerhalb der Gelmatrix	330,- / 10 Stück
	µ-Slide III 3D Perfusion	Perfusion von Zellen in oder auf Gelen   Langzeitkultivierung mit Pumpen möglich	195,- / 15 Stück
	µ-Slide Angiogenesis, µ-Plate Angiogenesis	3D-Zellkultur in oder auf einem 10 µl Gelvolumen   Beste Optik und Mikroskopie   96-Well	192,- / 15 Stück
<b>KDBIO</b> Rumersheim, Frankreich <a href="http://www.kdbio.com">www.kdbio.com</a> Kontakt: Antony Rutt <a href="mailto:tony.rutt@kdbio.com">tony.rutt@kdbio.com</a> Tel. +33 3 8826 1286	Hohlfaserbioreaktor (FiberCell Systems Inc.)	Scale-up-Produktion von Antikörpern, Proteinen und Exosomen   3D- <i>In-Vitro</i> -Modelle	4.384,-
<b>Kugelmeiers</b> Erlenbach, Schweiz <a href="http://www.kugelmeiers.com">www.kugelmeiers.com</a> Kontakt: Patrick Kugelmeier <a href="mailto:info@kugelmeiers.com">info@kugelmeiers.com</a> Tel. +41 78 406 91 87	Sphericalplate 5D	Standardisierte, uniforme, größenkontrollierte Sphäroide   750 Zellcluster in einem Schritt, 9.000 pro Platte	84,- CHF
<b>Lambda Instruments</b> Baar, Schweiz <a href="http://www.lambda-instruments.com">www.lambda-instruments.com</a> Kontakt: <a href="mailto:sales@lambda-instruments.com">sales@lambda-instruments.com</a> Tel. +41 44 450 20 71	Lambda Minifor Bioreaktor & Mini-4-GAS	Zellkultur-Bioreaktor   Viergasmischsystem   Mediumkonditionierung	Auf Anfrage

## Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>MoBiTec</b> Göttingen www.mobitec.com <b>Kontakt:</b> Arne Schulz info@mobitec.com Tel. +49 551 707220	PrimeSurface 3D Culture: Ultra-Low Attachment Dishes and Plates	Geeignet für Stammzellforschung, Wirkstoffentwicklung, Tissue Engineering und Regenerative Medizin   Gerüstfreie autologe Sphäroidbildung   Platten mit unterschiedlichen Böden ermöglichen ein optimales Sphäroidwachstum bei verschiedenen Zelltypen	117,- bis 650,- (unterschiedliche Formate)
	PrimeSurface 3D Culture Spheroid White Plates	Platten ermöglichen optimierte Lumineszenz-basierte Assays   Krebs-Sphäroidzellen können in derselben Multiwell-Platte gebildet und mittels Lumineszenz-basierter Assays analysiert werden   Platten reduzieren Zeit und Aufwand für Wirkstofftests und verhindern eine Schädigung der Sphäroide, geeignet für HTS	96U White Plates: 520,- (20 Stück) 384U White Plates: 812,50 (20 Stück)
	PrimeSurface 96 Slit-Well Plate: Ultra-Low Attachment 3D Plates	Entfernen und Zugabe von Medium erfolgt effizient an den Ecken der Platte, während die Sphäroidbildung in den Vertiefungen ungestört bleibt   Pipettierzeit wird um über 80 Prozent verkürzt	780,- (20 Stück)
<b>Omni Life Science</b> Bremen www.ols-bio.de <b>Kontakt:</b> Amir Keric info@ols-bio.de Tel. +49 421 27 61 69 0	CERO 3D-Bioreaktor	Optimiert für Stammzellen, Organoiden oder Gewebe   Verbesserte Viabilität, Reifung und Differenzierung   Reduzierte Kosten und Zeiteinsparung	Auf Anfrage
	CERO Workflow Training für hiPS-Zellen Sphäroide oder Organoiden (3 Tage)	Parameter für optimierte Zellkultur-Bedingungen   Optimierung bestehender Protokolle   3D-Zellkultur über kurze oder lange Zeiträume	Auf Anfrage
<b>Pelobiotech</b> Martinsried www.pelobiotech.com <b>Kontakt:</b> Peter Frost info@pelobiotech.com Tel. +49 89 517 286 590 Hersteller: IVTech  Hersteller: Lena Biosciences	Clamp System	Mikrofluidik   Multiorgan-Modell	156,-
	Livebox 1/2	Mikrofluidik   Multiorgan-Modell	109,- 140,-
	Kit LB1/LB2	Mikrofluidik   Multiorgan-Modell	302,- 344,-
	Live Flow 1.5	Mikrofluidik   Multiorgan-Modell	1.478,-
	LiveBox 6	Mikrofluidik   Multiorgan-Modell	143,-
	Starter Kit 1/2/3	Mikrofluidik   Multiorgan-Modell	1.638,- 1676,- 1.777,-
	PerfusionPal Starter System	Perfusion   8-Well-Platten Perfusion   12-Well-Platten	4.395,- 3.995,-
	PerfusionPal 48-Well / 12-Well Organ-on-a-Chip	Perfusion (4 Stück) Perfusion	1.931,- 502,-
<b>Promega</b> Walldorf www.promega.com <b>Kontakt:</b> Michaela Mack michaela.mack@promega.com Tel. +49 6227 6906164	CellTiter-Glo 3D Cell Viability Assay	ATP-basierter, biolumineszenter Viabilitätsassay   Homogen, 1-Schritt-Assay   Multiplexing mit anderen Assays   96-Well	64,- (100 Assays)
	RealTime-Glo MT Cell Viability Assay	Biolumineszenter Viabilitätsassay   Kinetische Messung des Redoxpotentials der Zelle ohne Signalakkumulation bis zu 72 h   Multiplexing mit anderen Assays   96-Well	109,- (100 Assays)
	LDH-Glo Cytotoxicity Assay	Biolumineszente Messung der LDH-Freisetzung ins Zellkulturmedium   Probenahme aus demselben Well über die Zeit   Multiplexing mit anderen Assays   96-Well	233,- (100 Assays)
	CellTox Green Cytotoxicity Assay	Messung zytotoxischer Effekte mittels eines fluoreszenten DNA-Markers   Langzeitmessungen bis zu 72 h   Multiplexing mit anderen Assays   96-Well	76,- (100 Assays)
	RealTime-Glo Annexin V Apoptosis & Necrosis Assay	Biolumineszente Bestimmung apoptotischer Prozesse in Echtzeit   Langzeitmessungen bis zu 48 h   Apoptose-Biomarker: Phosphatidylserin (PS)   96-Well	425,- (100 Assays)
	Caspase-Glo 3/7 Assay	Biolumineszente Aktivitätsmessung der Caspasen-3/7   Homogen, 1-Schritt-Assay   Multiplexing mit anderen Assays   96-Well	100,- (25 Assays)
	GSH/GSSG-Glo Assay	Biolumineszente Bestimmung des GSH/GSSG-Verhältnisses als Indikator für oxidativen Stress   Quantifizierung des Gesamt-Glutathions als Indikator für Zellviabilität   Multiplexing mit anderen Assays   96-Well	441,- (100 Assays)
<b>PromoCell</b> Heidelberg www.promocell.com <b>Kontakt:</b> info@promocell.com Tel. +49 6221 649 34 0	3D Cell Culture Matrix Kit (Alginate Hydrogel)	3D-Zellkultur verschiedener Zelltypen   Nanoporöse, pflanzenbasierte Matrix   Geliert in Gegenwart von Calciumionen und verflüssigt sich durch Calcium-Chelatoren	509,- (100 Assays)
	Alginate Hydrogel 3D Cell Culture Matrix	s.o.	299,- (5 ml)
	3D Cell Culture Matrix Kit (BME)	3D-Zellkultur verschiedener Zelltypen   Ähnlich wie Matrigel, aber Endotoxin-frei und mit reduziertem Gehalt an Wachstumsfaktoren	579,- (100 Assays)
	BME 3D Cell Culture Matrix	s.o.	449,- (5 ml)
	3D Cell Culture Matrix Kit (Duo-Matrix)	3D-Zellkultur verschiedener Zelltypen   Mischung aus BME und Alginate   Geliert in Gegenwart von Calciumionen und verflüssigt sich durch Calcium-Chelatoren	569,- (100 Assays)

### 3D-Zellkultur

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>PromoCell</b> (Fortsetzung) Kontakt siehe Seite 59	Duo-Matrix 3D Cell Culture Matrix	3D-Zellkultur verschiedener Zelltypen   Mischung aus BME und Alginate   Geliert in Gegenwart von Calciumionen und verflüssigt sich durch Calcium-Chelatoren	349,- (5 ml)
	3D Cell Culture Scaffold Kit	Hochdurchsatzgeeignete 96-Well-Mikrotiterplatte mit vorbereiteten 3D-Scaffolds (Alginate-Hydrogel-Matrix)   Optimierte Scaffold-Dissoziations-Methode	609,- (100 Assays)
	Laminin Matrix Solution (Mouse)	Aus Maus-EHS-Tumor, liefert <i>in-vivo</i> -ähnliche, extrazelluläre Matrixstruktur   Für unterschiedliche Gel-Konzentrationen	199,- (4 ml)
	Collagen I Matrix Solution (Rat)	Aus Rattenschwanz   Für unterschiedliche Gel-Konzentrationen   Schnelle Polymerisierung erleichtert Zellverteilung in 3D-Gelen	99,- (5 ml)
	Collagen IV Matrix Solution (Mouse)	Aus Maus-EHS-Tumor, liefert <i>in-vivo</i> -ähnliche, extrazelluläre Matrixstruktur   Für unterschiedliche Gel-Konzentrationen	109,- (5 ml)
	Fibronectin Matrix Solution	Aus humanem Plasma   Für unterschiedliche Gel-Konzentrationen   1 mg/ml	199,- (0.5 ml)
	Vitronectin	Rekombinantes humanes Vitronectin exprimiert in HEK-Zellen   Adhäsive Komponente der extrazellulären Matrix	197,- (500 µg)
	3D Cell Culture Viability Assay Kit	Standardisierte, fluorometrische Hochdurchsatzmethode basiert auf Calcium-AM-Färbung für 3D-Zellkulturen   Detektiert 50 lebende Zellen pro Well   Vollständiger Kit mit nicht-enzymatischer Dissoziationslösung	329,- (100 Assays)
	3D Cell Culture Harvesting Kit	Optimierte und standardisierte Salzlösung für die schonende Isolation von Zellen aus 3D-Zellkulturen   Hohe Viabilitäts-Rate der isolierten Zellen   Besser als auf Protease basierende Verfahren	249,- (100 Proben)
	3D Tumorsphere Medium XF	Xeno-freies Medium für die Kultur dreidimensionaler Tumor-Sphäroide	Auf Anfrage
<b>Stemcell Technologies</b> Köln www.stemcell.com Kontakt: info.eu@stemcell.com Tel. +49 221 888 799 0	AggreWell 400/800	Mikrowell-Kulturplatten zur konsistenten Herstellung von Embryoid Bodies und Sphäroiden	Ab 58,-
	AggreWell EB Formation Medium	Serum-freies Zellkulturmedium zur Herstellung und Kultur von Embryoid Bodies	162,-
	IntestiCult Organoid Growth Medium	Serum-freies Zellkulturmedium zur Herstellung und Kultur muriner oder humaner intestinaler Organoide	Ab 346,-
	STEMdiff Intestinal Organoid Kit	Serum-freies Medien-Kit zur Herstellung und Kultur humaner intestinaler Organoide aus pluripotenten Stammzellen	833,-
	STEMdiff Intestinal Organoid Growth Medium	Serum-freies Medien-Kit zur Herstellung humaner intestinaler Organoide	416,-
	STEMdiffCerebral Organoid Kit	Serum-freies Medien-Kit zur Herstellung und Kultur humaner zerebraler Organoide	281,-
	STEMdiff Cerebral Organoid Maturation Kit	Serum-freies Medien-Kit zur Herstellung humaner zerebraler Organoide	96,-
	HepatiCult Organoid Growth Medium (Mouse)	Serum-freies Zellkulturmedium zur Herstellung und Reifung muriner hepatischer Progenitor-Organoide	331,-
	PancreaCult Organoid Growth Medium (Mouse)	Serum-freies Zellkulturmedium zur Herstellung und Reifung muriner pankreatischer Organoide	331,-
	STEMdiff Kidney Organoid Kit	Serum-freies Medien-Kit zur Herstellung und Reifung humaner Nierenorganoide	215,-
	Mouse Hepatic Organoids	Murine hepatische Organoide, kryokonserviert	685,-
<b>Takara Bio Europe</b> Saint-Germain-en-Laye (FR) www.takarabio.com Kontakt: techeu@takarabio.com Tel. +33 139 046 880	Cellartis DEF-CS 500 Xeno-Free 3D Spheroid Culture Medium w/o antibiotics	Chemisch definiertes Medium in präklinischer Qualität, enthält keine menschlichen/tierischen Bestandteile   Ermöglicht die effiziente Expansion von hiPS-Zellen in 3D-Suspensionskulturen   Optimiert für das Scale-up von hiPS-Zellen zur späteren gerichteten Differenzierung	257,-
<b>tebu-bio</b> Offenbach www.tebu-bio.com Kontakt: germany@tebu-bio.com Tel. + 49 69 8010130  Hersteller: AIM Biotech (3D Cell Culture Chips DAX-1) SynVivo (SynALI, etc.) Cellix (Vena Biochips)	3D Cell Culture Chips DAX-1	Gebrauchsfertige mikrofluidische Chips   3D-Gel flankiert von 2 Kanälen mit Medium, kontrollierte Strömungsdynamik und chemische Gradienten   Co-Kultur mehrerer Zelltypen im selben Kanal oder getrennten Kanälen	540,- (25 Chips)
	SynALI, SynBBB, SynRAM, SynTumor, SynTox	Zellbasierte Mikrochip-Plattformen für vasculäre und Gewebenachbildung   Echtzeituntersuchung von zellulären Interaktionen, Drug Delivery und/oder Drug Discovery   Erhältlich für Lunge, Onkologie, Neurowissenschaft, Toxikologie, Entzündungsvorgänge	Auf Anfrage
	Vena Biochips	Biochips mit unterschiedlichen Kanalmustern für mikrofluidische Analysen, aus Einwegplastik   Verschiedene Designs für Scherströmung, Zell-Zell-Rolling- und Adhäsionsassays, Chemotaxis, Migrations- und Invasionsassays, Tröpfchenbildung u.a.   Coating und/oder Zellmonolayer möglich, kompatibel mit Immunofluoreszenz-, Phasenkontrast- und Konfokalmikroskopie	Ab 649,- (5 Stück)

## Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>tebu-bio</b> (Fortsetzung) Kontakt siehe Seite 60  <i>Hersteller:</i> Zen-Bio (CnT-Prime 3D Barrier Culture Medium) TheWell Bioscience VitroGel 3D Hydrogel)  <i>Hersteller:</i> Xylyx Bio  <i>Hersteller:</i> Xylyx Bio  <i>Hersteller:</i> Rockland  <i>Hersteller:</i> Funakoshi  <i>Hersteller:</i> Funakoshi	CnT-Prime 3D Barrier Culture Medium	Zur Verbesserung von 3D-Hautmodellen   Zusätzliche Lipide und eine optimierte Wachstumsfaktoren-zusammensetzung verstärken die Zelldifferenzierung   50 Prozent bessere Barrierefunktion nach 12 Tagen Airlift-Kultur	436,- (500 ml)
	VitroGel 3D Hydrogel	Xenofreies, modifizierbares, gebrauchsfertiges Hydrogel   Verschiedene Varianten mit spezifischen Peptiden für Zelldifferenzierung erhältlich   Einfache Handhabung, Verwendung bei RT, injizierbar   Kompatibel mit vielen Bildgebungs- und Analysemethoden	Ab 319,- (10 ml)
	TissueSpec ECM Hydrogel	7 Varianten: gewebspezifische extrazelluläre Matrix für Knochen, Herz, Darm, Niere, Leber, Lunge, Haut   Enthält Kollagen, Adhäsions- und Signalfaktoren aus dem jeweiligen Organ   Kann in andere <i>In-vitro</i> -Systeme integriert werden	299,- (1 ml)
	TissueSpec ECM Scaffold	8 Varianten: gewebspezifische extrazelluläre Matrix für Knochen, Knorpel, Herz, Darm, Niere, Leber, Lunge, Haut   Strukturelle Topografie sowie biochemische und mechanische Eigenschaften eines spezifischen Gewebes   Für Untersuchungen der natürlichen räumlichen Anordnung und Dynamik der Zellen	Auf Anfrage
	Ultrapure Collagen I for Tissue Engineering – Human Placenta	Typ I humanes Kollagen   Aufgereinigt aus humanem Plazentagewebe, Reinheit über 99 Prozent   Zur Nachbildung der <i>In-vivo</i> -Bedingungen in 2D- und 3D-Zellkultur, Gewebetchnik und Biochemie	1.705,- (10 ml)
	iPGell	Verfestigungsmittel für Zellsuspensionen, 3D-Kulturen oder sehr kleine Probenmengen   Schneller, nicht-thermischer Prozess, leichte Handhabung   Material kann wie Gewebe geschnitten werden	961,- (Kit)
	Scaffold(Block)	Für Stammzell- und Gewebekultur   Biologisch abbaubares Material   Einfache Isolation von Gesamt-RNA (in Phenol löslich)   Kompatibel mit 24-Well-Platten	Ab 1.064,- (12 Stück)
<b>Thermo Fisher Scientific Life Technologies</b> www.thermofisher.com <b>Kontakt:</b> orders_germany@thermofisher.com Tel. 0080053455345	Nunclon Sphera	Zellkulturschalen, Multiwell-Platten   Optimierte Oberfläche für Sphäroide   Verschiedene Formate	Je nach Format
	GelTrex	Alternative zu Matrigel   Hohe Chargenkonsistenz   Geringe Endotoxin-Werte	Je nach Format
	GelTrex, Stammzell-qualifiziert	Wie GelTrex   Zusätzliche Qualitätskontrolle, geeignet für Stammzellen	Je nach Format
	Algimatrix	Flexible Matrix für 3D-Zellkultur   Matrix kann mit Firming Buffer an den Bedarf der „Dichte“ der Zellen angepasst werden   Verschiedene Formate verfügbar (6-Well, 24-Well, 96-Well)	Je nach Format
	GlutaMax	Alternative für L-Glutamin   Medien bereits supplementiert mit GlutaMax verfügbar	Je nach Format
	TrypLE 10x	Für Dissoziation von Sphäroiden und Gewebe	Je nach Format
<b>Vitrocell Systems</b> Waldkirch www.vitrocell.com <b>Kontakt:</b> info@vitrocell.com Tel. +49 7681 497 79 50	Systeme für die Zellexposition zur Analyse von luftgetragenen Schadstoffen und Aerosolen	Direktexposition von Zellen aus dem Atemtrakt an der Air/Liquid Interface   Exposition von Hautzellen   Systeme zur Überwachung der Dosis   Schlüsselfertige Systeme	15.000,- bis 500.000,-
<b>VWR International</b> (Avantor) Darmstadt www.avantorsciences.com <b>Kontakt:</b> Thomas Feulner Thomas.Feulner@avantorsciences.com Tel. +49 151 1456 1196 <i>Hersteller:</i> UPM Biomedicals (Grow)	GrowDex	Frei von tierischen Bestandteilen   Bereits über 150 Protokolle auch für Primär-, iPS- und ES-Zellen   Einsatzbereiche: 3D-Zellkultur von Sphäroiden und Organoiden, personalisierte Medizin, regenerative Medizin, „Organ-on-a-Chip“-Modelle, Studien zur Wirkstofffreisetzung und mehr	120,- (2,5 ml) 290,- (10 ml)
	GrowDex-T	Frei von tierischen Bestandteilen   Transparent, daher ideal geeignet für anschließende Imaging-Analysen	150,- (2,5 ml) 395,- (10 ml)
	GrowDex-A	Frei von tierischen Bestandteilen   Transparent, daher ideal geeignet für anschließende Imaging-Analysen   Aus Avidin-konjugierter nanofibrillärer Zellulose, die durch Bindung verschiedener biotinylierter Moleküle zu einer zellspezifischen Matrix maßgeschneidert werden kann	170,- (2,5 ml) 440,- (10 ml)
	GrowDase	GrowDase-Enzym baut GrowDex-Hydrogel in einem einfachen, effizienten Ein-Schritt-Verfahren zur Zellgewinnung zu einer Lösung ab   3D-Zellstrukturen wie Sphäroide, Organoide oder Biopsien bleiben erhalten, ohne die Lebensfähigkeit oder Funktionalität der Zellen zu beeinträchtigen   10 mg/ml	140,- (2,5 ml)
	Zellkulturschalen, 3D Scaffold	Äußerst konsistentes Scaffold (mittlerer Faserdurchmesser von 500 und Poren-Abstand von 260 µm)   3D-Kanäle, die für eine hohe Konnektivität und Nährstoffübertragung sorgen	Ø 35 mm: 395,- (40 St.) Ø 60 mm: 593,- (40 St.) Ø 70 mm: 887,- (40 St.)
<i>Hersteller:</i> VWR International  <i>Hersteller:</i> VWR International	VWR 3D Scaffold Zellkulturplatten	Äußerst konsistentes Scaffold mit mittlerem Faserdurchmesser von 500 und Poren-Abstand von 260 µm   3D-Kanäle sorgen für hohe Konnektivität und Nährstoffübertragung   Verschiedene Formate: 8x 6-Well-Platte mit je 3 Scaffold-Einsätzen, 8x 12-Well-Platte mit je 6 Scaffold-Einsätzen, 8x 24-Well-Platte mit je 12 Scaffold-Einsätzen	211,-
<b>Xceltis</b> Mannheim www.xceltis.de <b>Kontakt:</b> Steffen Roth info@xceltis.de Tel. +49 621 8720960	Interactive Co-Culture Plate (ICCP)	Horizontales Co-Kultur-System   Simultanes Monitoring der Zellen in allen Wells   Für Experimente zu Zell-Zell-Interaktionen, wie zum Beispiel Transport, Migration und Invasion   Filtermembranen mit verschiedenen Porengrößen erhältlich   Box mit 40 Kultur-Kammern	700,-



Foto: Evobliss

## Methoden-Special: Liquid Handling & Probenvorbereitung

# Eine gute Vorbereitung ist alles

*Die Probenvorbereitung ist entscheidend für die Aussagekraft der massenspektrometrie-basierten Proteomik. Ein neues universelles Protokoll erhöht die Reproduzierbarkeit. Wer für die Probenvorbereitung zudem mit einem Liquid Handler liebäugelt, sollte einen Blick auf die immer ausgereifteren Open-Source-Modelle werfen.*

Omic-basierte Analyseverfahren holen aus einer Probe möglichst viele Informationen heraus. Bevor sich Bioinformatiker aber an die Analyse der erhaltenen Daten machen können und zum Beispiel Muster im Proteom gesunder, erkrankter und geheilter Probanden erkennen, müssen die unzähligen Proben erst einmal für die Analyse vorbereitet werden. Der Weg von der Probe bis zur Datenanalyse ist jedoch weit und voller Fallen. Ein authentisches Abbild des Proteoms erhält nur, wer alle darin enthaltenen Proteine erfasst – unabhängig von ihren Löslichkeiten, posttranslationalen Modifikationen oder anderen physikochemischen Eigenschaften. Vergleiche zwischen Proben ergeben nur dann Sinn, wenn jeder Schritt der Probenvorbereitung mit gleicher Präzision erfolgt: Aufschluss, Reduktion und Alkylierung, Proteinreinigung, enzymatische Zerlegung in Peptide sowie die darauf folgende Injektion in das Massenspektrometer.

Die meisten Probenvorbereitungs-Protokolle wurden für ein ganz bestimmtes Ausgangsmaterial entwickelt, etwa Lebergewebe, oder sie widmen sich dezidiert einem ein-

zelnen Experimentierschritt. Um die Kompatibilität der einzelnen Verfahren hat sich dabei so gut wie niemand gekümmert, obwohl dies die Probenvorbereitung erleichtern und die Ergebnisse reproduzierbarer machen würde. Einer Gruppe um Jeroen Krijgsveld vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg sowie Gregg Morin vom *BC Cancer Research Centre* in Vancouver wurde der Flickenteppich der Probenvorbereitungs-Methoden dann doch zu unübersichtlich. Sie entwickelten deshalb das sogenannte SP3-Verfahren (*Nat. Protoc.* 14: 68-85).

### Zielgerichtetes Troubleshooting

SP3 steht für *Single-pot, solid phase-enhanced sample preparation*. Mit SP3 können Proteomiker verschiedenste Proben aufbereiten und die dazu nötigen Schritte optimieren. Das Protokoll enthält zudem ein zielgerichtetes *Troubleshooting*. Das ist auch nötig, denn schließlich geht der *Trouble* gleich zu Beginn der Probenvorbereitung los. Und zwar mit einem Interessenkonflikt zwischen hoher Extrak-

tionseffizienz und der Kompatibilität der Proben mit der Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie (LC-MS). Rabiante Detergenzien lösen auch noch das letzte Fünkchen Protein aus einer Probe heraus, stören aber die Enzyme, die danach für die Proteinfragmentierung eingesetzt werden. Die SP3-Technik ist hingegen über einen weiten Konzentrationsbereich mit gängigen Detergenzien, chaotropen Substanzen, Salzen und Lösungsmitteln kompatibel, weil sie etwaige Inhibitoren von Verdau-Enzymen wieder loswird. Da die Reinigung von Proteinen mithilfe kommerzieller oder selbst hergestellter Säulchen oft mit hohen Verlusten und einer verzerrten Zusammensetzung einhergeht, verwenden die Heidelberger magnetische, mit Carboxylgruppen ummantelte Kügelchen (*Beads*) mit Durchmessern von 0,7 oder 1 Mikrometer.

Der Proteinextrakt wird im Gewichtsverhältnis von eins zu zehn zur vorgelegten *Bead*-Suspension gegeben und mit einem Volumen Ethanol versetzt. Der Alkohol verdrängt das Wasser aus der Hydrathülle der Proteine, die dadurch hydrophiler und von den Kügel-

chen angezogen werden (*hydrophilic capture*). Ob beim Binden beziehungsweise dem anschließenden Waschen mit achtzigprozentigem Ethanol alles nach Plan läuft, kann man mit der SDS-PAGE oder mithilfe der Elektronenmikroskopie verfolgen. Proteinfreie Kügelchen liefern unter dem Elektronenmikroskop ein relativ homogenes Bild. Sind sie dagegen mit Proteinen beladen, erscheinen sie in Form vieler kleiner Aggregate.

Anhand einer akribischen Aufstellung verschiedener Szenarien liefert die kanadisch-deutsche Gruppe exakte Anhaltspunkte, wie viele Kügelchen bei Proteinmengen von 0,01 bis 500 Mikrogramm und Probenvolumen von 10 bis 500 Mikroliter nötig sind. Als Richtwert dient hierbei die Proteinausbeute von einer Million Zellen, die bei etwa 40 Mikrogramm liegt.

## Mögliche Fehlerquellen

Wenn Kügelchen beim Waschen oder Eluieren übermäßig zusammenklumpen, ist die Proteinkonzentration eventuell zu hoch. Es könnte aber auch sein, dass Nukleinsäuren stören, die von den Carboxylgruppen angezogen werden. DNA und RNA kann man enzymatisch mit Benzoase an den Kragen gehen; oder mechanisch mit Ultraschall sowie Zirkoniumoxid-Kügelchen, die sie zerschlagen (*bead beating*). Nach mehrmaligem Waschen stünde danach die Elution der Proteine an. Proben für MS-Analysen kann man aber auch direkt mit Trypsinlösung versetzen und erst die zerlegten Peptide durch Zugabe von Trifluoressigsäure von den Kügelchen lösen.

Effizienz war auch der Leitgedanke, als Jeroen Krijgsvelds Team in Heidelberg SP3 für den Hochdurchsatz fit machte (*Mol. Syst. Biol.* 16(1): e9111). AutoSP3 rattert mithilfe eines *Liquid Handlers* durch das SP3-Protokoll und erledigt 96 Proben in einem Aufwasch. Alkylierung und Reduktion finden noch „Off-Deck“ statt, der Rest läuft dann automatisch. Vom manuellen SP3 auf die automatische Version umzustellen, war jedoch ein aufwendiger Prozess. Trotz der grundsätzlich gleichen Experimentierschritte arbeitet ein Roboter anders als ein Mensch, das musste in der Programmierung berücksichtigt werden. Krijgsveld und sein Mitarbeiter Torsten Müller erinnern sich: „In der Realität bedeutete dies, unzählige Stunden vor einem laufenden Roboter zu verbringen und jeden einzelnen Schritt zu beobachten, in Notizen festzuhalten und zu optimieren. Schritt für Schritt wurde jeder pipettierte Mikroliter und jede Millimeter-Bewegung des Roboters angepasst, um das Protokoll zum Laufen zu bringen.“

Mit lysierten HeLa-Zellen als Ausgangsmaterial perfektionierten die Heidelberger die Arbeitsabläufe des Protokolls hinsichtlich Volu-

mina, Input-Mengen, Höheneinstellung des *Liquid Handlers et cetera*. Vom gesundheitlich unbedenklichen und günstigeren Ethanol mussten sie wieder auf das giftige Acetonitril umsteigen, weil Ethanol unkontrolliert aus der Pipettenspitze nachtropft und so die Gleichbehandlung der Proben vereitelt. Durch die kleinen Volumkapazitäten der Mikrotiterplatte müssen viele Waschschriffe mit relativ wenig Flüssigkeit auskommen. Warum nimmt man nicht einfach *Deep-Well*-Platten mit tieferen Löchern, die mehr Waschflüssigkeit aufnehmen und weniger Waschschriffe benötigen würden? Das mag bei reichlich Probenmaterial funktionieren. Für Krijgsveld, dessen Gruppe mit teilweise winzigen Gewebemengen oder wenigen Zellen arbeitet, wäre der damit einhergehende Proteinverlust aber inakzeptabel. „Die kleinen Volumina bei autoSP3 sind tatsächlich gewollt, um die Sensitivität des Prozesses zu erhöhen.“

te danach *Well* für *Well* ab. Eine im 96-Well-Format aufbereitete LC-MS-Probe kostet etwa einen Euro. Fünfhundert bis tausend Proteine lassen sich aus hundert bis tausend Zellen reproduzierbar quantifizieren. Die hierzu nötigen hundert Nanogramm Ausgangsmaterial sollte man selbst aus kleinen Gewebeprobe, etwa von Biopsien, zusammenbekommen.

## Für alle Proben-Typen

„Praktisch alle Proben-Typen“, kann man mit autoSP3 beziehungsweise SP3 aufbereiten, betonen Krijgsveld und Co. Während Leberproben vergleichsweise gut erschließbar sind, ist bei festerem Material, wie zum Beispiel Herzgewebe oder in Paraffin eingelegtem Gewebe, eine rabiatere Behandlung notwendig – etwa in Form von Detergenzien, Salzen oder einer intensiveren Ultraschallbehandlung. Deshalb ist es auch keine gute Idee, verschiedene

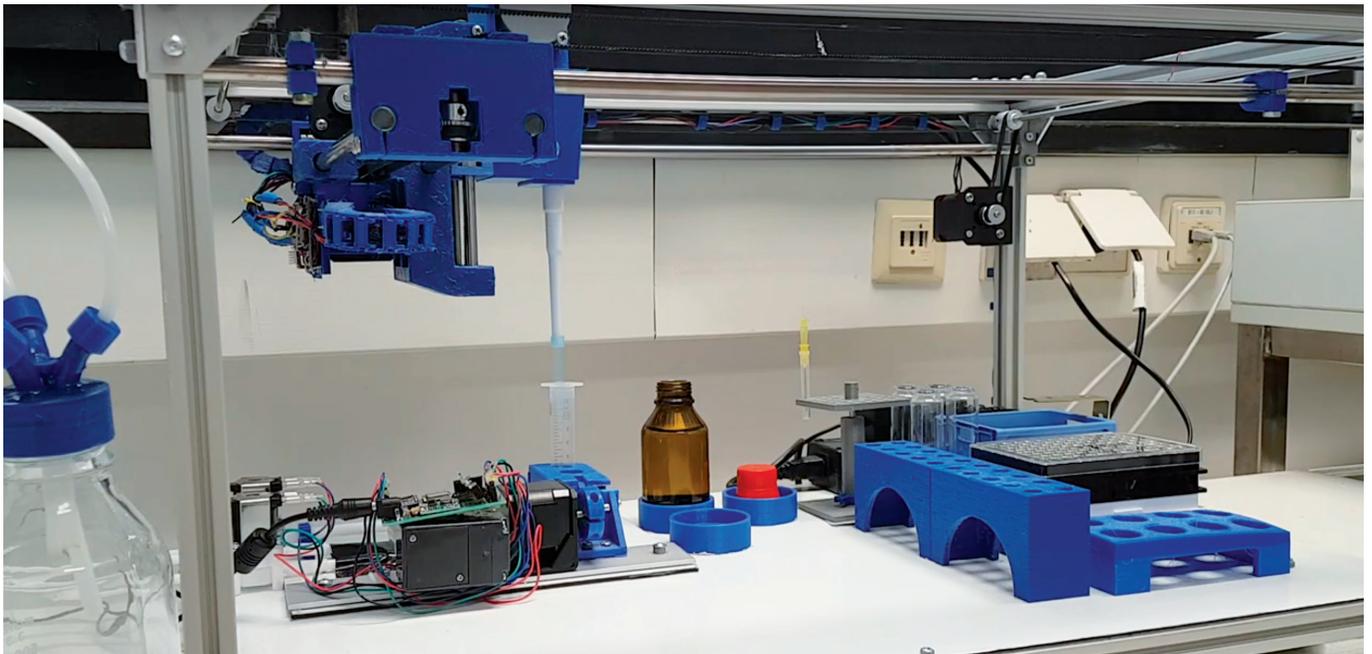


Jeroen Krijgsvelds Gruppe am DKFZ in Heidelberg entwarf ein universelles Probenvorbereitungs-Protokoll für die Proteomik.

Foto: DGMS

Bedenken hinsichtlich der Reproduzierbarkeit und möglicher Kreuzkontamination von Proben räumten die Forscher in Testserien mit zehn Mikrogramm Protein aus HeLa-Zellen aus. Der *Liquid Handler* ist so eingestellt, dass die Pipettenspitze nicht mit den Proben in Kontakt kommt. Er saugt ein entsprechend großes Flüssigkeitsvolumen an und arbeitet die Plat-

Probenarten in derselben Platte abzuarbeiten, weil diese in den *Wells* gleich behandelt würden. Was für einen Gewebetyp hohe Ausbeuten verspricht, kann aber bei der Probe im benachbarten *Well* vollständig in die Hose gehen. Sind für die verschiedenen Proben-Typen jedoch nur unterschiedlich lange Verdau-Zeiten nötig, um optimale Ausbeuten zu erzie-



Der Open Source Liquid Handler FINDUS ist nicht nur äußerst günstig, sondern auch sehr vielseitig. Hier wurde er für die Peptidsynthese umgerüstet.

Foto: SLAS

len, können sie auch gemeinsam aufbereitet werden. Dieser letzte Schritt erfolgt *Off-Deck* im Thermocycler. Niemand muss warten, bis er 96 Proben beisammen hat, ihre Anzahl sollte aber ein Vielfaches von acht betragen. Das Gerät lässt sich so programmieren, dass es eine 96-Well-Platte spaltenweise bearbeitet und die nichtgewünschten Spalten ignoriert. Mit einer Nutzer-Schnittstelle wollen die Heidelberger Forscher die Effizienz von autoSP3 zudem weiter verbessern.

Wie sich autoSP3 bei der Suche nach tumorspezifischen Peptiden schlägt, untersuchten Krijgsvelds Mitarbeiter anhand von Patienten, die an einem Lungenadenokarzinom litten, das zu den nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) zählt. Als Startmaterial verwendeten sie Formalin-fixierte und Paraffin-eingebettete Gewebeproben (FFPE), die vorab einzeln aufgeschlossen wurden. Mit Hilfe von autoSP3 fanden sie in Proben der Patienten das Protein PIGT, eine Untereinheit des Glycosylphosphatidylinositol-Transamidase-Komplexes, die im papillären Subtyp signifikant überexprimiert wurde. Dies bestätigte frühere Studien, die ebenfalls eine Überexpression von PIGT in NSCLC-Karzinomen fanden.

### Auch für COVID-19-Analyse

AutoSP3 scheint geradezu prädestiniert für den Einsatz in der COVID-19-Analyse. So könnte man damit zum Beispiel eine Proteom-Datenbank von Autopsie-Proben anlegen. Zwar scheint es diesbezüglich noch keine Anstrengungen zu geben, doch auch Krijgsveld könnte sich dies vorstellen – und ergänzt: „Das wäre eine phantastische Anwendung. Ultraschall ist in Kombination mit

autoSP3 ideal für die standardisierte Präparation großer Probenkohorten. Da COVID-19 eine neue Krankheit ist, wissen wir noch wenig über dessen Pathophysiologie. Zumal neben der Lunge offensichtlich auch sehr viele andere Organe betroffen sind. Natürlich richten sich die gegenwärtigen Anstrengungen auf Nachweis-Tests und die Impfstoffentwicklung. Dennoch würden Biopsie-Proben von Organen, die eventuell aus unterschiedlichen Altersgruppen stammen, die tiefgehende Charakterisierung von Geweben erleichtern, die direkt als Ziel des Virus oder durch sekundäre Effekte betroffen sind.

Untersuchungen auf Ebene des Proteoms könnten wichtige Informationen zum Verständnis der betroffenen Zellfunktionen liefern. Unser autoSP3-basiertes Verfahren würde die Aufbereitung der Proben für das Erstellen von Proteom-Profilen vereinheitlichen. Dies könnte zum Verständnis der Krankheitsmechanismen beitragen oder die Identifikation von Proteinen erleichtern, die als Reaktion auf das Virus im Blut des Wirts auftauchen, etwa Antikörper gegen Virus-Antigene.“

Die Aufbereitung großer Probenzahlen an einen Roboter zu delegieren, spart eine Menge Zeit. Kommerzielle Geräte, wie das bei autoSP3 eingesetzte System, kombinieren die Funktionen mehrerer Einzelgeräte zum Beispiel Horizontalschüttler, Heizblock und Magnet-Rack. Der Roboterarm reicht die Probenplatte zwischen den einzelnen Stationen weiter, während die frischbestückten Pipettenspitzen des Pipettierkopfes eine vorgelegte Flüssigkeit aufnehmen und in bereitstehende Gefäße pipetieren. Die Flüssigabfälle landen anschließend genauso in einem dafür vorgesehenen Container wie die verbrauchten Spitzen.

Die eingesparte Zeit hat aber ihren Preis. Für einen *Liquid Handler* legt man leicht 30.000 Euro und mehr auf den Tisch. Fraglich ist, ob die vielen Funktionen des Automaten je gebraucht werden. Nüchtern betrachtet sind *Liquid Handler* für viele Gruppen oft unwirtschaftlich. Das ruft natürlich *Do-It-Yourself* (DIY)-Fans auf den Plan, die ihre eigenen *Liquid Handler* konstruieren und dadurch nicht nur Geld sparen: In selbstgebaute *Liquid Handler* kann man auch Funktionen unterbringen, die kommerzielle Geräte oft nicht bieten, oder unnötige weglassen. Ein weiterer Vorteil ist der modulare Aufbau, der ein einfaches Umrüsten ermöglicht.

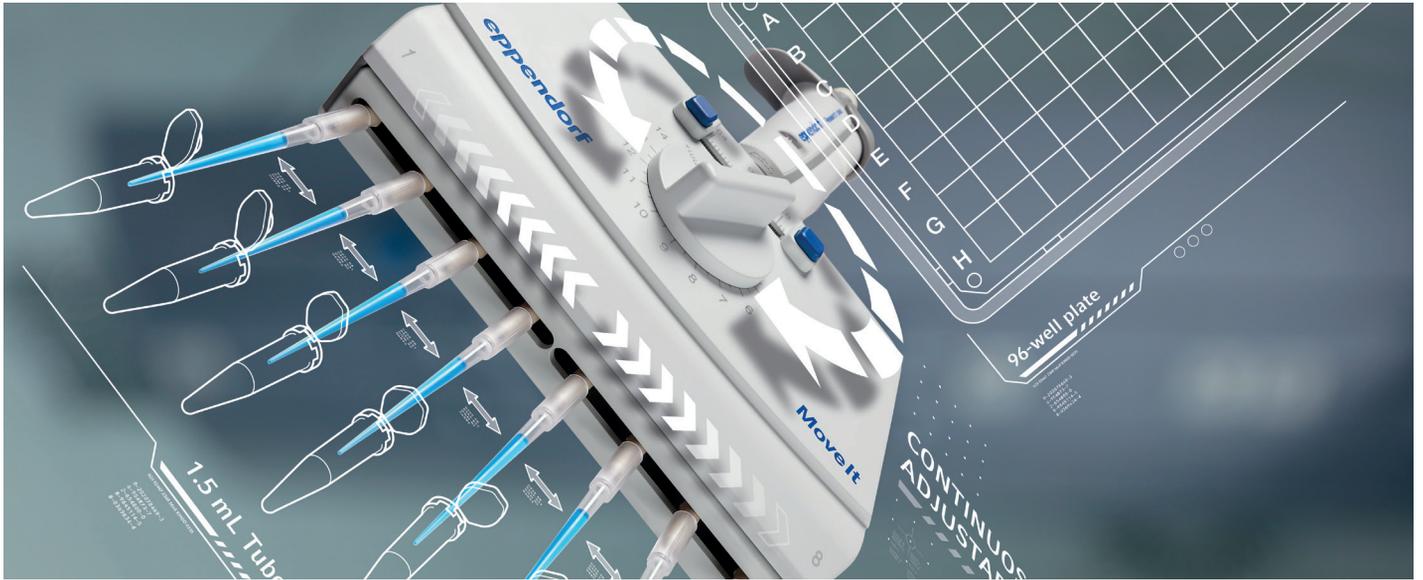
### Günstig und ausgereift

Inzwischen findet man etliche detaillierte Anleitungen für den Bau von *Open Source Liquid Handlern*. Ein erstaunlich ausgereiftes und dennoch spottbilliges Modell präsentierte im letzten Jahr Tanja Schirmeisters Gruppe vom Institut für Pharmazie und Biochemie der Universität Mainz, mit Fabian Barthels als Erstautor (*SLAS Technology* 25(2): 190-99).

Der *Open Source*-Gedanke des Mainzer *Liquid Handlers* manifestiert sich bereits in seinem Namen: *Fully Integrable Noncommercial Dispensing Utility System* oder kurz FINDUS. Wie er funktioniert, erklärt sein Konstrukteur Fabian Barthels: „Das Kernstück von FINDUS ist eine Luftverdrängungs-Pipette, wie sie in jedem Labor zu finden ist. Die Bedienung erfolgt beim gewöhnlichen Handbetrieb normalerweise mittels Fingerdruck und der Rückstellkraft einer Feder bis zum fühlbaren Druckpunkt. Diese Federmechanik samt Handgriff haben wir bei FINDUS entfernt, so dass der Pi-

## Be prepared to Move It®

Wünschen Sie sich eine effiziente und sichere Lösung für das synchrone Pipettieren mehrerer Proben zwischen unterschiedlichen Gefäß-Formaten? Dann machen Sie sich startklar für Eppendorf's Neuentdeckung der Adjustable Tip Spacing-Pipette und für eine echte Performance-Steigerung!



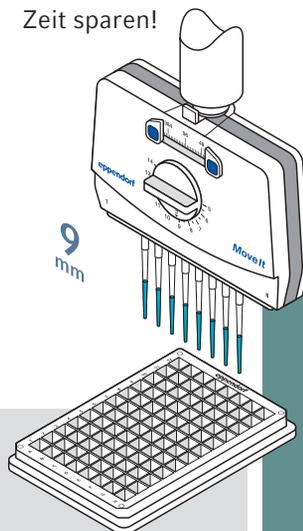
### Doppelte Performance

Das regelmäßige Hin- und Herpipettieren individueller Proben zwischen verschiedenen Gefäßformaten ist mit Einkanalpipetten eine notwendige, aber mühsame und zeitaufwendige Prozedur. Wenn der Durchsatz steigt, sinkt die Performance: Bis zu 384 Mal konzentriertes Hin- und Herpipettieren erfordert zum Beispiel ein Probentransfer von oder in 384-Well Mikrotiterplatten. Eppendorf hat den Kundenwunsch nach einer effizienten und sicheren Lösung zum Mehrfachprobentransfer erfüllt und die Adjustable Tip Spacing-Pipette neu definiert.

Die neue Move It bietet Ihnen doppelte Performance durch maximale Effizienz und gleichzeitig sicheren Probentransfer.

### Drei Mal so schnell wie mit einer Einkanalpipette

Move It Adjustable Tip Spacing-Pipetten beschleunigen und erleichtern Ihren Arbeitsablauf bei häufigen Formatwechseln signifikant. Machen Sie sich bereit, bis zu 12 individuelle Proben zwischen verschiedenen Gefäßformaten synchron zu hin- und her zu pipettieren. Ihre Bearbeitungs geschwindigkeit wird im Vergleich zur Verwendung von Einkanalpipetten dadurch erheblich verbessert und Sie können bis zu 70 % Ihrer wertvollen Zeit sparen!



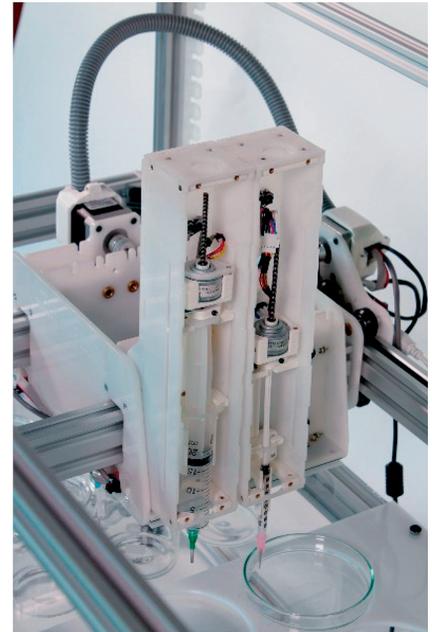
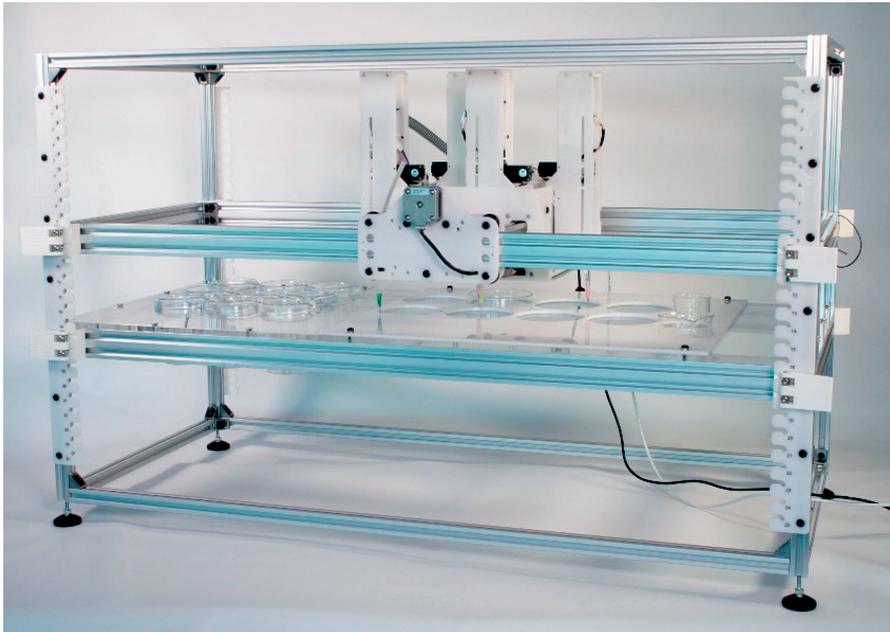
### Sicherheit beim Probentransfer – Für Sie und Ihre Probe

Konus und Kolbenzylindersystem sind in einer einzigartigen Konstruktion direkt und ohne Schlauchverbindungen miteinander verbunden. Weniger bewegliche, oft verschleißanfällige Teile erhöhen die Präzision Ihrer Ergebnisse und die Langlebigkeit Ihrer Pipette. Eine mögliche Einflussnahme auf den physikalischen Zustand des Luftpolsters wird minimiert, was die Präzision der pipettierten Volumina zusätzlich verbessert. Eine völlig vibrationsfreie Einstellung der Spitzenabstände per manuell bedienbarem Drehknopf sorgt für einen tropfenfreien, sicheren Probentransfer. Move It ist autoklavierbar und unterstützt damit zusätzlich die Sicherheit in Ihrem Labor.

### Bereit für Move It®?

Move It ist ab August 2020 mit 4, 6, 8, und 12 Kanälen, mechanisch oder elektronisch erhältlich.

Mehr Information ab Juni unter [www.eppendorf.com/move-it](http://www.eppendorf.com/move-it)



Der EvoBot-Liquid Handler ist in drei Ebenen aufgeteilt. Die unterste kann zum Beispiel mit einem Mikroskop oder einer Kamera bestückt werden. Die Kolben der in den Pipettierkopf eingebauten Spritzen werden mit einem Schrittmotor auf und ab bewegt.

Foto: Appl. Sci.

pettierkolben über ein Getriebe bewegt werden kann. Durch die Drehung eines Schrittmotors wird der Pipettierkolben nach oben gezogen und kann eine Flüssigkeit aus einem Reservoir aufsaugen. Bei der Flüssigkeitsabgabe dreht sich der Motor in die entgegengesetzte Richtung.“

Wer schon einmal eine zähflüssige Lösung wie PEG, Glycerol oder Tween mit einer manuellen Pipette pipettiert hat, weiß, wie schwierig es ist, halbwegs reproduzierbare Ergebnisse hinzubekommen. Hat FINDUS das besser im Griff, obwohl er auch mit einer manuellen Pipette bestückt ist? Ja, sagt Fabian Barthels, und nennt die Gründe: „Bei viskosen Flüssigkeiten bestehen bei einer klassischen Pipette zwei Hauptprobleme. Zum einen wird das eingestellte Volumen nicht vollständig in die Pipettenspitze aufgenommen und zum anderen kann die Flüssigkeit über die Benetzung der Außenseite der eingetauchten Spitze ungewollt transferiert werden. Bei der klassischen Pipette versucht man diese Probleme in der Regel durch reverses Pipettieren zu lösen. Dabei nimmt man eine zusätzliche Flüssigkeitsmenge in die Spitze auf, die anschließend verworfen wird. Zusätzlich wischt man auch noch die Spitze ab.“

Auch dafür, dass dies dennoch meist nicht zu reproduzierbaren Ergebnissen führt, hat Barthels eine schlüssige Erklärung: „Das liegt an der kleinen Öffnung der Pipettenspitze und der Elastizität der Luftsäule in der Spitze. Wenn man schneller pipettiert, als die Flüssigkeit fließen kann, geht ein Teil der aufgewendeten Kolbenbewegung als Kompressions- und Reibungswärme verloren. Um repro-

duzierbare Ergebnisse zu erzielen, muss man den Kolben der Pipette also sehr langsam und vor allem gleichmäßig bewegen. Der Schrittmotor von FINDUS kann den Pipettierkolben praktisch beliebig langsam verschieben: Ein bis vier Millimeter Kolbenhub pro Sekunde haben sich je nach Viskosität als praktikabel erwiesen. Die Benetzung der Außenseite der Pipettenspitze ist bei FINDUS sehr gering, da die Spitze immer nur minimal in das Reservoir eintaucht.“

Inzwischen ist FINDUS ein fester Bestandteil in Schirmeisters Labor. „Wir verwenden ihn für die Probenvorbereitung bei Enzym-Assays zum Beispiel bei der Wirkstoffentwicklung. Seine Hauptaufgaben sind vor allem komplexe Pipettierschemata in 96-Well-Platten. Die erste eigenständige Studie, in der wir alle Enzym-Assays sowie eine Peptidsynthese mit FINDUS durchgeführt haben, wurde kürzlich veröffentlicht (*ChemMedChem*. 15: 839-50).“

### Verblüffte Zuhörer

Wenn Barthels seinen Pipettierroboter vorstellt, erntet er bei den Zuhörern immer wieder Erstaunen über die niedrigen Kosten des Systems. „Für zwanzig- bis dreißigtausend Euro erhält man *Liquid-Handling-Systeme*, die so gut wie alle Pipettieraufgaben lösen können. Wenn ich jemandem erzähle, dass die Materialien und der 3D-Druck von FINDUS circa 350 Euro kosten, vermutet das Gegenüber meist einen versteckten Kostenpunkt, etwa einen teuren 3D-Drucker. Der 3D-Drucker, den wir verwenden, kostete aber ebenfalls weniger als 300 Euro. Der Entwickler eines kommer-

ziellen *Liquid-Handling-Systems* hat mir einmal geschrieben, dass er es unfair finde, die Vorlagen für den 3D-Druck vollständig frei zugänglich zu machen. 3D-gedruckte DIY-Laborgeräte sind aber seit ein bis zwei Jahren sehr stark im Kommen.“

Die Bewegungen und Aktionen von FINDUS steuert ein Mikrocontroller, der auf der *Open-Source*-Elektronik-Plattform ARDUINO basiert. Die Hardware besteht im Wesentlichen aus Leiterplatten mit zahlreichen Anschlüssen und aufgelöteten Buchsenleisten. Die mit dem 3D-Drucker hergestellten Komponenten sind aus dem Kunststoff Polyethylenterephthalat-Glycol (PETG) gefertigt und werden mit einer *Open-Source*-Software (FreeCAD) konstruiert. Ein Überzug mit Epoxidharz verleiht besonders beanspruchten Komponenten die nötige Robustheit. Für den Nachbau von FINDUS veranschlagt Barthels fünfzig Stunden für den 3D-Druck der Teile und nochmal etwa die gleiche Zeit für den Zusammenbau.

Um einen Multitasking-fähigen Labormitarbeiter aus Fleisch und Blut auch nur teilweise ersetzen zu können, muss ein Pipettierautomat oder -Roboter mit unterschiedlichen Elementen auf der Arbeitsbühne (*Deck*) hantieren können. Zu diesen zählen zum Beispiel ein Gestell (*Rack*) mit Probengefäßen oder eine Mikrotiterplatte im Zentrum des *Decks*, die von diversen, genau positionierten Elementen umgeben sind – etwa Spitzenboxen, Flüssigkeitsreservoirs, ein Heizblock sowie ein Abfallgefäß. Der bewegliche Roboterarm muss sich exakt an die Positionen dieser Elemente bewegen und die dort notwendigen Arbeitsschritte ausführen: Etwa frische Spitzen aus ei-

## Automatisierte Nukleinsäureaufreinigung mit Maxwell®

# 15 Jahre Erfahrung sprechen für sich



Entdecken Sie die Erfolgsgeschichte:

[promega.com/maxwell-15](http://promega.com/maxwell-15)

**15** *Maxwell*  
YEARS OF EXPERIENCE & EXCELLENCE

ner Box aufstecken, Flüssigkeiten aufnehmen und in das Probengefäß überführen, Spitzen in das Abfallgefäß abwerfen, oder auch Proben schütteln und diese erhitzen beziehungsweise kühlen.

Diesen Anforderungen wird auch der *Open Source Liquid Handler EvoBot* gerecht, den die Gruppe des dänischen Robotik-Forschers Kasper Stoy an der Universität Kopenhagen zusammenbaute (*Appl. Sci.* 10: 814). Wie beim FINDUS wird auch der Pipettiervorgang des EvoBots von zwei kleinen Schrittmotoren angetrieben. Diese bewegen jedoch nicht den Kolben einer umgebauten manuellen Pipette, sondern die Kolben von zwei Spritzen, die in den Pipettierkopf integriert sind – eine für die größeren Volumina, die andere für die kleineren.

Auch die Dänen fertigten die kleineren Komponenten des *Liquid Handlers* mit dem 3D-Drucker. Die größeren wie zum Beispiel Aluschienen, auf denen sich der Pipettierkopf des EvoBots entlangbewegt, oder die Aufnahme des Pipettierkopfes stammen aus dem Baumarkt oder wurden mit einem Laserschneider aus dem Kunststoff Polyoxymethylen (POM) herausgebrannt.

### Drei Arbeitsebenen

Der EvoBot ist in drei Arbeitsebenen aufgeteilt. In der obersten, der sogenannten Operationsbühne, bewegt sich der Pipettierkopf linear hin und her. Unter dieser Etage befindet sich das Experimentier-Deck, das mit verschiedenen Gefäßen, Platten, Racks oder Geräten bestückt werden kann. Die unterste Ebene dient schließlich als Beobachtungsplattform, auf der zum Beispiel Kameras oder Mikroskope montiert werden können.

Der Pipettierkopf lässt sich mit wenigen Handgriffen gegen ein Schwerlast-Modul tauschen, das zum Beispiel einen Scanner oder ein anderes schweres Gerät trägt. So installierte etwa die Gruppe um Michael Wagner vom Karlsruher Institut für Technologie einen anderthalb Kilo schweren Scanner für die optische Kohärenztomographie auf dem Schwerlast-Träger, um mit diesem das Wachstum von Mikroorganismen in Biofilmen zu beobachten (*Biofilms and Microbiomes* 6: 18).

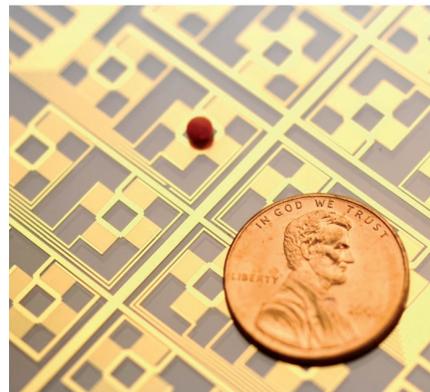
Bei fast allen *Liquid-Handling*-Verfahren kommt die Flüssigkeit in Kontakt mit einem festen Bestandteil des Geräts. Das gilt nicht nur für klassische Pipettierroboter, deren Spitzen direkt in die Flüssigkeiten eintauchen, sondern auch für Mikrofluidik-basierte Instrumente, bei denen die Berührungspunkte innerhalb der kleinen Kanäle liegen. Entsprechend groß ist bei diesen Kontakt-Verfahren die Gefahr von Kontaminationen. Ausschalten lässt sie sich nur mit kontaktfreien *Liquid-Handling*-Techniken, die meist akustische Wellen für die Mani-

pulation von Flüssigkeiten nutzen. Mit der digitalen Akustofluidik-Technik, die Tony Huangs Gruppe von der *Duke University in Durham, USA*, entwickelte, kann man aber nicht nur winzige Nanoliter-Tropfen mit Schallwellen bewegen, sondern auch bis zu hundert Mikroliter große Volumina (*Nat. Commun.* 9: 2928).

### Transport mit Schallwellen

Die Schallwellen für den Transport der Flüssigkeitstropfen werden von sogenannten Interdigitaltransducern (IDT) erzeugt, die in einen Chip aus piezo-elektrischem Lithiumniobat ( $\text{LiNbO}_3$ ) integriert sind. Um die Tropfen von der Lithiumniobat-Oberfläche fernzuhalten, ist diese mit einer dünnen Schicht einer inerten Trägerflüssigkeit benetzt, auf der sich die Flüssigkeitstropfen bewegen. Der Trick ist die rasterförmige Anordnung der IDTs: Jeweils vier um ein kleines Quadrat ausgerichtete IDTs bilden ein Pixel, in dem ein Flüssigkeitstropfen Platz findet und von den Schallwellen der IDTs in die entsprechende Richtung der x,y-Ebene geschubst wird.

Mit der digitalen Akustofluidik ist es möglich, mehrere Tropfen, die unterschiedliche Reagenzien enthalten, nach einem genauen Zeitplan zu lenken und miteinander zu verschmelzen. Huangs Team steuerte mit ihr zum Bei-



Bei der digitalen Akustofluidik werden Flüssigkeitstropfen von winzigen elektrischen Schallerzeugern transportiert, die rasterförmig auf einem Chip angeordnet sind.

Foto: Nat. Commun.

spiel eine mehrstufige Enzymkaskade für den Nachweis von Enolase. Die Gruppe geht davon aus, dass es mit der digitalen Akustofluidik möglich sein sollte, einen programmierbaren Flüssigkeitsprozessor herzustellen, der das *Liquid Handling* weiter vereinfacht.

Mal sehen, ob daraus tatsächlich etwas wird. Wenn nicht, gibt's ja immer noch die vielen kommerziellen *Liquid-Handling*-Systeme – und wenn dazu das Geld nicht reicht, auch etliche *Liquid Handler* zum Selberbasteln.

Andrea Pitzschke

## COVID-19-Methoden: SARS-CoV-2-Test-Vergleich

# Wie zuverlässig sind Corona-Tests?

Dass nicht alle RT-qPCR- sowie Antikörpertests SARS-CoV-2-RNA beziehungsweise anti-SARS-CoV-2-Antikörper mit der gleichen Zuverlässigkeit nachweisen, war zu erwarten. Inzwischen sind die ersten Vergleichstests da, die diese Vermutung bestätigen.

Als Folge der sich rasend ausbreitenden COVID-19-Pandemie wurden schon bald die ersten klinischen Tests zum Nachweis von SARS-CoV-2 entwickelt. Klinisch relevant sind RT-qPCR-Tests zum Nachweis einer akuten Infektion sowie Antikörpertests, um durchgemachte Infektionen festzustellen. Vor allem letztere gerieten aufgrund mangelnder Spezifität in Verruf.

Normalerweise werden Diagnostik-Tests umfassend validiert, bevor sie vermarktet und empfohlen werden, um möglichst genaue Ergebnisse zu gewährleisten. Die Folgen unzuverlässiger Tests können fatal sein: Erkrankte Patienten werden übersehen oder fälschlicherweise als erkrankt diagnostiziert.

Die Güte von Diagnostik-Tests wird anhand ihrer Sensitivität und Spezifität beurteilt. Die Sensitivität gibt die Rate positiver Fälle an, die korrekt als positiv identifiziert werden (richtig-positiv). Je höher die Sensitivität eines Tests ist, desto sicherer erfasst er die Erkrankung. Die Spezifität steht für die Rate der richtig-negativen Befunde. Sie gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der Gesunde durch den Test auch als gesund erkannt werden.

Der Gold-Standard für den Nachweis einer akuten SARS-CoV-2-Infektion sind RT-qPCR-Tests. Die Proben gewinnt man durch einen Abstrich aus dem Rachen oder der Nase des Patienten. Die RT-qPCR funktioniert jedoch nur, solange sich auch Virus-RNA im Körper des Patienten befindet.

Aufgrund der Dringlichkeit wurden viele RT-qPCR-Tests für den Nachweis von SARS-CoV-2 ohne gründliche Validierung durchgewunken. Ihre Überprüfung wurde weitgehend den Herstellern überlassen.

Wissenschaftler der spanischen Firma Genetic PCR Solutions (GPS) stellten bereits am 27. Januar als eine der ersten Gruppen einen SARS-CoV-2-RT-qPCR-Test vor. In einer Vergleichsstudie prüften sie jetzt die Zuverlässigkeit von acht aktuell von der WHO gelisteten RT-qPCR-Protokollen. Ihr eigenes Test-Kit (GPS-Kit) schlossen sie in die noch nicht begutachtete Analyse ein ([bioRxiv doi.org/10.1101/2020.04.27.065383](https://doi.org/10.1101/2020.04.27.065383)).

Zunächst verglich die Gruppe die SARS-CoV-2-Sequenz mit Sequenzen aus der Fle-



Antikörpertests am Fließband: Zwei Mitarbeiter der University of California San Francisco, die an einem Vergleich verschiedener SARS-CoV-2 Antikörper-Tests mitarbeiteten.

Foto: UCSF.

dermaus (*Bat-CoV*, *Bat-SARS-like-CoV*), dem Schuppentier (*Pangolin-CoV*) sowie SARS-CoV. Am ähnlichsten waren die Sequenzen von *Bat-CoV* (knapp 97 Prozent) sowie *Pangolin-CoV* (knapp 91 Prozent), bei den restlichen lag sie unter 90 Prozent.

### Inklusivität und Exklusivität

Anschließend schaute sich das Team die verwendeten *Primer*-Sequenzen der RT-qPCR-Tests genauer an. Die Inklusivität der *Primer* bestimmten die Spanier anhand der vorhandenen Fehlpaarungen (*Mismatches*) mit den anvisierten SARS-CoV-2-Sequenzen. Die Zahl der *Mismatches* zu *Bat-SARS-like-CoV*-, *Bat-CoV*-, *Pangolin-CoV*- sowie SARS-CoV-Sequenzen ist hingegen ein Maß für die Exklusivität der *Primer*.

Alle RT-qPCR-*Primer* zeigten eine vollständige Inklusivität für SARS-CoV-2. Nur der auf das N-Gen abzielende *Primer* der Universität Hongkong wies vier Fehlpaarungen auf, die sich wahrscheinlich negativ auf die Bindungseigenschaften auswirken. Das Team fand zwar

in einzelnen *Primern Mismatches*. Diese lagen aber nicht in der Nähe des 3'-Endes, so dass keine relevanten Auswirkungen auf die Bindung der *Primer* zu erwarten sind.

Bei der Exklusivität fielen dagegen deutlichere Unterschiede zwischen den Test-Kits auf. Die meisten *Mismatches* entdeckten die Spanier in den *Primern* ihres eigenen GPS-Tests. Diese enthalten 19 bis 48 Fehlpaarungen zu Sequenzen verwandter Coronaviren. Kreuzreaktivitäten sollten deshalb weitgehend ausgeschlossen sein.

An zweiter Stelle folgte der RT-qPCR-Test der *State Key Laboratory of Emerging Infectious Diseases* der Universität Hongkong, dessen *Primer* gegen das S-Gen von SARS-CoV-2 gerichtet sind. Bei diesen existieren 11 bis 25 Fehlpaarungen zu *Pangolin-CoV*- sowie *Bat SARS-like-CoV*-Sequenzen.

Auch die *Primer* der RT-qPCR-Designs IP2 und IP4 des *Instituts Pasteur*, Paris, enthalten 6 bis 12 beziehungsweise 12 bis 17 Fehlpaarungen. Sie diskriminieren deshalb ausreichend zwischen SARS-CoV-2, SARS-CoV sowie *Bat-SARS-like-CoV* und verwandten Coronaviren.

Der RT-qPCR-Test der *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) enthielt ursprünglich drei verschiedene *Primer*-Sets gegen die Gene N1, N2 und N3. Die *Primer*-Sequenzen N1 und N2 enthalten genügend *Mismatches* gegenüber anderen Betacoronavirus-Sequenzen. Lediglich zu manchen *Pangolin*-CoV-Sequenzen existieren nur sehr wenige Fehlpaarungen. Eine insgesamt geringe Exklusivität zeigte das N3-*Primer*-Set, das mittlerweile aus dem Test-Kit gestrichen wurde. Auch bei dem CDC-Protokoll sind daher kaum falsch-positive Ergebnisse zu erwarten.

Das RT-qPCR-Protokoll der Charité Berlin wird vermutlich weltweit am häufigsten eingesetzt. Bei diesem wird empfohlen, zunächst gegen das E-Gen zu testen und anschließend mit den RdRp-spezifischen Sonden P1 und P2 einen Bestätigungstest durchzuführen. P2 enthält vier *Mismatches* zu *Bat*-CoV, drei bis fünf zu *Bat*-SARS-like CoV, zwei bis drei zu SARS-CoV sowie zwei bis fünf zu *Pangolin*-CoV. P1 enthält zwei bis drei *Mismatches* zu *Bat*-CoV, *Bat*-SARS-like-CoV und *Pangolin*-CoV aber nur einen zu SARS-CoV. Kritisch ist das *Primer*-Set für das E-Gen, das keinen einzigen *Mismatch* aufweist.

Das *National Institute for Viral Disease Control and Prevention* in China entwickelte zwei RT-qPCR-Tests für die Zielgene ORF1ab und N. Die verwendeten *Primer* enthalten sieben bis neun Fehlpaarungen zu SARS-verwandten Coronaviren beziehungsweise drei bis zehn zu Coronaviren beim N-Gen.

Ähnliches gilt für die *Primer* des thailändischen RT-qPCR-Tests, die ebenfalls gegen das N-Gen gerichtet sind und insgesamt sechs bis sieben Fehlpaarungen aufweisen, zwei bis sechs davon zu *Pangolin*-CoV-Sequenzen. Auch der vom *National Institute of Infectious Diseases of Japan* entwickelte Test enthält zahlreiche *Mismatches*, darunter drei bis sieben zu *Pangolin*-CoV.

## Schlusslicht mit Kreuzreaktivität

Das Schlusslicht bilden die *Primer*-Sets der Universität Hongkong, welche die Gene ORF1ab sowie N anvisieren. ORF1ab zeigt gar keine *Mismatches* zu anderen Coronaviren, der *Primer* für das N-Gen enthält vier bis fünf. Hier sind Kreuzreaktivitäten zwischen SARS-CoV-2, SARS-CoV und *Bat*-SARS-like-CoV möglich.

Trotz der unterschiedlichen *In-silico*-Spezifitäten der untersuchten *Primer* weisen die Kits eine SARS-CoV-2-Infektion zuverlässig nach. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein anderes Coronavirus zu positiven Test-Ergebnissen führt, ist gering, zumal seit 2004 auch keine Infektion mit SARS-CoV mehr aufgetreten ist. Dennoch empfehlen die spanischen Wissenschaftler, die *Primer* regelmäßig zu überprüfen und auf den neuesten Stand zu bringen.

## Großer Antikörpertest-Vergleich

Wie spezifisch SARS-CoV-2-Antikörpertests sind, untersuchte eine große Wissenschaftlergruppe aus Kalifornien (*medRxiv* doi.org/10.1101/2020.04.25.20074856). Sie kritisiert, dass viele Antikörpertests aufgrund der Notfalllage ohne formelle Zulassung durch die amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) voreilig genehmigt wurden, und vermutet, dass viele qualitativ schlechte Tests im Umlauf sind. Mehr als fünfzig Forscher schlossen sich zusammen, um in einer Vergleichsstudie zehn *Lateral Flow Assays* (LFS) sowie zwei ELISA-Assays zum Nachweis von anti-SARS-CoV-2-Antikörpern hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität zu prüfen.

In die noch nicht begutachtete Analyse flossen insgesamt 290 Proben ein. Darunter 130 Plasma- oder Serumproben von 80 symptomatischen SARS-CoV-2-RT-qPCR-positiven Patienten, 108 Negativkontrollen, die aus der Zeit vor dem COVID-19-Ausbruch stammen, sowie 52 Proben von Patienten, die sich einem COVID-19-Test unterzogen hatten, aber negativ getestet wurden.

## Unterschiedliche Zeitpunkte

Um die Leistung der Tests in Abhängigkeit vom Fortschreiten der Krankheit zu bewerten, analysierte die Gruppe Proben, die ein bis mehr als zwanzig Tage nach Auftreten der ersten Symptome entnommen worden waren. Das Alter der positiv getesteten Patienten lag zwischen 22 und über 90 Jahre. Für jeden durchgeführten Test wurden sowohl IgM- als auch IgG-Antikörper quantitativ nachgewiesen, alle Proben wurden verblindet.

Nach einem Monat standen die ersten Ergebnisse fest. Die meisten Tests zeigten eine positive Probe korrekt an. Sie waren also ausreichend sensitiv und lieferten eine gute Richtig-Positivrate.

Allerdings hatte der Zeitpunkt der Probenentnahme einen großen Einfluss auf das Ergebnis. Je später dieser nach dem Auftreten erster Symptome lag, desto höher war die Rate positiver Ergebnisse. Wobei die höchste Rate wie erwartet nach frühestens zwei Wochen erreicht wurde. Sie stieg zudem an, wenn die IgM- und IgG-Ergebnisse kombiniert wurden.

So erzielte zum Beispiel der Test der Firma Bioperfectus eine hundertprozentige Positivrate drei Wochen nach der Infektion. Die wenigsten falsch-positiven Ergebnisse produzierten die Tests von Sure Biotech und Wondfo Biotech sowie ein *In-house*-ELISA-Test der auf Florian Krammers Protokoll von der *Icahn School of Medicine at Mount Sinai* basierte. Die Spezifität lag hier bei über 95 Prozent. Der IgM-Nachweis fiel für alle getesteten Assays schwächer aus als der IgG-Nachweis ( $\kappa=0,81-1,00$  vs.  $\kappa=0,95-$

0,99). Darüber hinaus beobachteten die kalifornischen Wissenschaftler einen Trend zu höheren Positivraten bei Proben von intensivmedizinisch betreuten Patienten gegenüber Patienten mit milden Symptomen.

Die Spezifität der Tests lag zwischen 84 und 100 Prozent. Einige liefern also haufenweise falsch-positive Resultate. Ein LFA-Test ergab sogar 39 falsch-positive Ergebnisse unter 108 getesteten Proben. Bei 15 Proben beobachtete die Gruppe ein mittelstarkes bis starkes positives Signal. Dies könnte auf unspezifische Bindungen von Plasmaproteinen, unspezifische Antikörper oder Kreuzreaktivitäten mit anderen Viren zurückzuführen sein.

## Angehobener Schwellenwert

Hob die Gruppe den Schwellenwert für einen positiven Nachweis an, verbesserte sich insgesamt die Spezifität von knapp 95 auf etwa 98 Prozent. Dies ging allerdings auf Kosten der Sensitivität, die von durchschnittlich 66 Prozent auf knapp 57 Prozent fiel.

Den Forschern fiel zudem auf, dass in Proben aus der Zeit vor dem COVID-19-Ausbruch eine kleinere Positivrate gemessen wurde als in Negativ-Proben von Personen, die mit der RT-qPCR auf eine Infektion mit SARS-CoV-2 getestet worden waren. Eine dieser Proben reagierte auf acht verschiedene Tests positiv. Dies könnte entweder auf eine unspezifische Reaktivität des RT-qPCR-Tests hindeuten oder auf eine falsche COVID-19-Diagnose.

Auch bei der Interpretation negativer molekularer Ergebnisse als Ausschluss-Kriterium für eine Infektion ist also Vorgehen geboten.

Die Auswertung des Forscherteams deutet auf eine sehr heterogene *Assay-Performance* hin. Von zwölf Tests lieferten nur drei verlässliche Ergebnisse. Viele Antikörpertests zum Nachweis von SARS-CoV-2 sind offensichtlich nur unzulänglich validiert und bergen ein hohes Risiko für Kreuzreaktivitäten.

Mittlerweile hat auch ein Antikörpertest von Roche (Elecsys Anti-SARS-CoV-2) eine Eilzulassung von der FDA erhalten. Die Genehmigung ergänzt die Ende April erfolgte CE-Kennzeichnung. Der Elecsys-Test basiert auf einem Doppel-Antigen-Sandwich-Assay, der mit Roches Elektrochemilumineszenz-Verfahren (ECLIA) ausgewertet wird. Als Antigen nutzen die Schweizer eine biotinylierte sowie eine ruthenylierte Variante des Nucleocapsid (N)-Proteins von SARS-CoV-2.

Laut Roche liegt die Spezifität bei mehr als 99,8 Prozent und die Sensitivität bei hundert Prozent. Kreuzreaktivitäten wären damit kaum noch ein Thema, sodass dieser Test zum Gold-Standard für den Nachweis von anti-SARS-CoV-2-Antikörpern werden könnte.

Miriam Colindres



NEULICH AN DER BENCH (198): THERAPEUTISCHE ANTIKÖRPER

## Passive Hoffnungsträger

*Eine aktive Impfung gegen SARS-CoV-2 lässt noch auf sich warten. Verschiedene Gruppen setzen deshalb auf therapeutische Antikörper, die schneller einsetzbar sind und unmittelbaren Schutz bieten. Bei ihrer Entwicklung gehen Forscher ganz unterschiedliche Wege.*

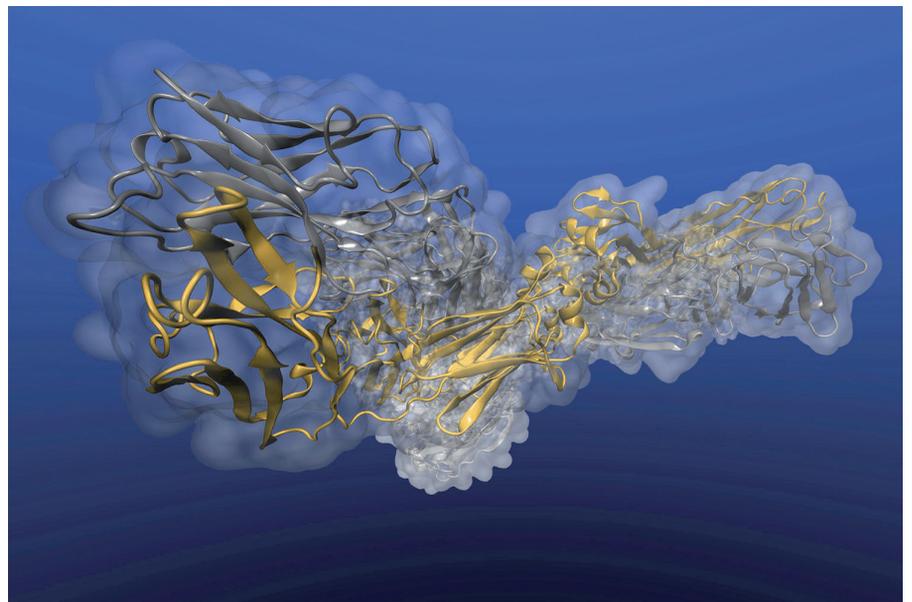
Die biopharmazeutische Entwicklung von Vakzinen und Therapeutika erstreckt sich meist über Dekaden. Um die Akutversorgung mit einem Wirkstoff gegen SARS-CoV-2 zu gewährleisten, bündeln deshalb die Erlanger Arbeitsgruppen des Immunologen Hans-Martin Jäck, des Genetikers Thomas Winkler und des Virologen Klaus Überla ihre Expertise. Letzterer gibt zu bedenken: „Ein aktiver Impfstoff ist der beste Ansatz. Aber wie schützen wir Risikogruppen in der nächsten SARS-CoV-2-Saison, bevor dieser zur Stelle ist? Als Gesellschaft müssen wir gegenwärtig mehrgleisig fahren. Ein Sofortschutz durch einmalige Passivimmunisierung klingt da sehr attraktiv.“

Nahezu alle lizenzierten Vakzine vermitteln ihren Schutz über eine humorale Immunantwort. Eine Passivimmunisierung mit anti-SARS-CoV-2-Antikörpern könnte sich als entscheidende Brückentechnologie erweisen. Zwar bieten Antikörper *in vivo* nur Halbwertszeiten von wenigen Monaten, sie sind dafür aber relativ schnell in hohen Mengen produzierbar.

### Hohe Wachstumsraten

Tatsächlich gehören therapeutische Antikörper, deren globaler Umsatz 2019 bei 140 Milliarden Euro lag, zu den Biopharmaka mit den höchsten Wachstumsraten. In den 34 Jahren, seit der erste therapeutische Antikörper Muromonab auf den Markt kam, wurden 79 mAK-basierte Medikamente zugelassen, achtzehn davon in den letzten zwei Jahren. Der subkutan verabreichte Antikörper Adalimumab zur Behandlung TNF $\alpha$ -vermittelter chronischer Erkrankungen, wie etwa rheumatischer Arthritis war 2018 das meistverkaufte Medikament weltweit. 570 der in klinischen Studien getesteten Biopharmazeutika sind mAKs – das entspricht etwa einem Drittel.

Gegen SARS-CoV oder seinen Cousin MERS-CoV sind bisher aber noch keine mAKs



*Therapeutische Antikörper sind die neuen Hoffnungsträger der Wirkstoffentwickler und könnten auch gegen SARS-CoV-2 erfolgreich sein.*

*Illustration: Stefan Dübel/TU Braunschweig*

verfügbar. Die einfachste Möglichkeit einer SARS-CoV-2-Immuntherapie bietet Spenderplasma rekonvaleszenter COVID-19-Patienten. Bereits Anfang Februar 2020 kurierte die *China National Biotech Group* (CNBG) klinische Notfälle mit Rekonvaleszenten-Plasma. Die gemeinnützige „Initiative Immunsponder“ macht Plasmapräparate geheimer Patienten auch in Deutschland verfügbar (*immunsponder.com*). Überla weiß: „Mit Rekonvaleszenten-Plasma können wir Patienten extrem schnell behandeln. Jedes Plasmapräparat hat jedoch eine andere Antikörper-Zusammensetzung. Therapieerfolge sind schwer vorhersagbar.“

Firmen wie Biotest (*biotest.com*) in Frankfurt/Main und Octapharma (*octapharma.com*) im schweizerischen Lachen gehen deshalb einen Schritt weiter. Sie vereinen Plasmaspenden genesener Patienten und isolieren daraus polyklonale anti-SARS-CoV-2-Hyperimmun-

globuline. Überla erläutert, worauf auch sie sich verlassen: „Alle enthaltenen Antikörper sind von menschlichen Immunsystemen hergestellt worden. Selbstreaktive Antikörper, die systemische Entzündungsreaktionen hervorrufen können, wurden durch klonale Depletion eliminiert. Eine Autoimmunität sollte in neuen Patienten also selten auftreten.“

Die Immunogenität eines therapeutischen Antikörpers hängt neben dem Immunsystem seines Empfängers auch von der Dosierung, Verabreichungs-Route und Aggregat-Neigung ab. Die Bindung weniger oder minderaffiner Antikörper kann sogar eine virale Zellinfektion und Replikation induzieren, Phagozyten und Komplementsystem aktivieren sowie Entzündungsreaktionen über inflammatorische Zytokine auslösen.

Diese Immunpathogenese durch infektiös-verstärkende Antikörper ist beispielsweise



Entwickeln an der Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg (FAU) gemeinsam therapeutische Antikörper gegen SARS-CoV-2: (v.l.n.r.) Klaus Überla (Virologisches Institut), Thomas Winkler (Lehrstuhl für Genetik) und Hans-Martin Jäck (Immunologie).

Foto: FAU

se für Flaviviren, die Dengue- und Gelbfieber auslösen, wohlbekannt.

Überla warnt: „Tatsächlich gibt es auch bei Coronaviren Hinweise auf schwerere Krankheitsverläufe in geimpften Patienten.“ Noch ist aber ungeklärt, wie frühere Coronavirus-Infektionen zur COVID-19-Symptomatik beitragen. Bekannt ist nur, dass IgG-Antikörper gegen das SARS-CoV-Spike-Protein durch Ausschüttung der Zytokine IL8- und MCP-1 sowie Aktivierung von Makrophagen zu akuter Lungeninsuffizienz führen können (*JCI Insight* 4(4): e123158).

Die zwei Forschungsansätze von Überla und seinen Kooperationspartnern sollen die Risiken polyklonaler Hyperimmunglobuline verringern. Überla fasst den ersten zusammen: „Thomas Winklers Gruppe isoliert aus dem Blut rekonvaleszenter COVID-19-Patienten eine bestimmte Population unreifer Plasmazellen, sogenannte Plasmablasten, und analysiert sie durch Einzelzell-Sequenzierung. Dadurch erhalten wir die Nukleotidsequenzen Tausender anti-SARS-CoV-2-Antikörper.“

Spezifische B-Zellen können aus Lymphgewebe, Knochenmark oder den mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC) mittels Dichtegradientenzentrifugation, Durchflusszytometrie oder Laser-Mikrodissektion isoliert werden. In einem nachgeschalteten Antigen Baiting können sie mithilfe Fluoreszenz-konjugierter Antigene oder Antigen-konjugierter Magnetpartikel weiter angereichert werden.

Den Kniff in Winklers Verfahren beschreibt Überla: „In der Population von B-Gedächtniszellen ist nur einer von zehntausend Antikörpern spezifisch für einen bestimmten Erreger.

Dagegen richten sich bei Plasmablasten zehn bis dreißig Prozent der Population gegen diesen Erreger, zumindest wenn wir das Blut zwei bis drei Wochen nach einer Atemwegsinfektion entnehmen.“

## Spannende Neuentwicklungen

Bei Infektionskrankheiten gibt es laut Überla nur eine zugelassene Antikörpertherapie: „Palivizumab zur präventiven Behandlung des Respiratorischen Synzytial-Virus in neugeborenen Risikopatienten. Bei Erkrankungen ohne gute antivirale Medikamente stehen uns aber spannende Neuentwicklungen bevor.“

Dazu zählen beispielsweise aus den B-Gedächtniszellen seropositiver Blutspender isolierte mAKs gegen das Dengue-Virus (*mAbs*, 8:1, 129-40) und der ebenfalls aus B-Gedächtniszellen eines Ebola-Überlebenden gewonnene mAK114, der sich in klinischer Prüfung der Phase 3 befindet (*Cell Reports* 27: 172-86).

Auch gegen SARS-CoV-2 isolierte ein chinesischer Forschungsverbund im Mai 2020 bereits Antigen-bindende Fragmente (Fab) aus B-Gedächtniszellen von COVID-19-Patienten. Vier davon zeigten nanomolare CoV-Dissoziationskonstanten. Nach molekularbiologischer Fusion mit dem konstanten Fragment (Fc) menschlicher IgG1-Antikörper schwächten zwei dieser mAKs die Lungenentzündung von ACE2-transgenen Mäusen ab (*Science* 10.1126/science.abc2241).

Der zweite Ansatz des Jäck-Winkler-Überla-Triumvirats startet mit Immunisierungsstudien an transgenen Mäusen. Überla einmal

mehr: „Wir inokulieren transgene Mäuse mit dem rekombinanten und in seiner Prä-Fusions-Konformation stabilisierten Spike-Protein von SARS-CoV-2 und fusionieren ihre Splenozyten mit Myelomzellen zu Hybridomas. Die transgenen Mäuse wurden von Hans-Martin Jäcks Arbeitsgruppe hergestellt und tragen das komplette humane Immunglobulin-Repertoire, also alle menschlichen V-, J- und D-Segmente auf Ebene der Leicht- und Schwerketten. Somit erhalten wir auch auf diesem Weg hochaffine, humane Vollängen-mAKs.“

Der erste therapeutische mAK aus transgenen Tieren, Panitumumab, erhielt seine klinische Zulassung zum Einsatz gegen das EGFR-exprimierende kolorektale Karzinom im Jahr 2006. Seitdem kamen achtzehn weitere mAKs hinzu. Alle transgenen Plattformen erlauben es, die Fab-Fragmente eines Antikörpers durch VDJ-Rekombination zu variieren und klonal zu selektieren. Aber nur die neuesten Plattformen OmniRat, KyMouse, VelocImmune, H2L2 Mouse und Trianni-Maus ermöglichen auch die Reifung der mAKs durch somatische Hypermutation. Hierdurch sind Antikörper mit pikomolarer Affinität zugänglich.

Überla fasst den Stand ihrer Forschung zusammen: „Aus den Trianni-Mäusen erhalten wir Antikörper gegen das Spike-Protein, aus den Plasmablasten auch welche gegen weitere virale Proteine. Wir bestimmen jetzt Bindungskonstanten für alle rekombinanten Antikörper. Für die besten Treffer ermitteln wir die mittleren inhibitorischen Konzentrationen gegen eine SARS-CoV-2-Infektion der ACE2-exprimierenden Nierenepithel-beziehungsweise Darmkarzinom-Zellen Vero-B4, Vero-E6 und

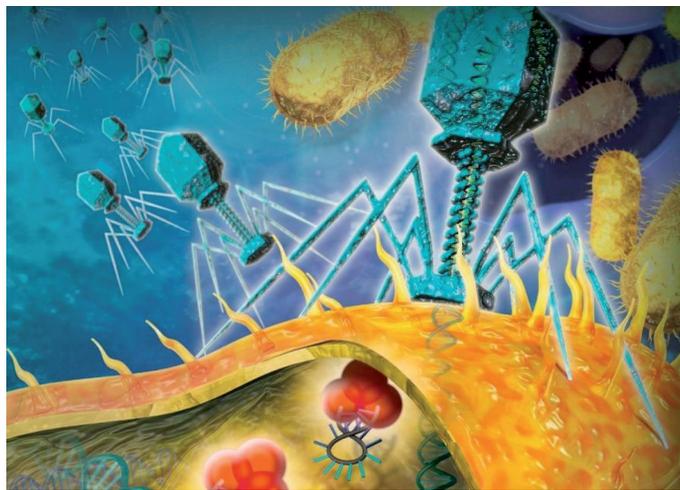
CaCo2. Den Fc-Teil der besten murinen Antikörper ersetzen wir dann molekularbiologisch durch ihr humanes Pendant.“

Etwaige Unterschiede zwischen beiden Immunglobulin-Quellen können die Erlanger Virologen noch nicht benennen. Ohne präzise *In-vitro*- oder *In-silico*-Assays kann deren Immunogenität nur *in vivo* ermittelt werden, bestätigt Überla: „Die präklinische Wirksamkeit der besten mAKs untersuchen wir in Kooperation mit dem Deutschen Primatenzentrum in Göttingen und dem Fraunhofer-Institut in Leipzig. Diese Nachfolgestudien wurden Anfang Mai bewilligt. Für eine anschließende GMP-Produktion und Phase-1-Studie benötigen wir acht bis zehn Millionen Euro. Sobald die Finanzierung steht, sollten erste kli-

einen noch unbekanntem Mechanismus (*Nat. Commun.* 11(1): 2251). Im Rahmen des Horizon-2020-Projekts „*Monoclonal Antibodies against 2019-New Coronavirus*“ soll 47D11 in die klinische Phase 1 überführt werden.

Nicht nur transgene Kleintiere dienen der Herstellung therapeutischer Antikörper. Ein Forschungskonsortium, zu dem auch das Deutsche Primatenzentrum Göttingen und das *Flemish Institute for Biotechnology* gehören, immunisierte ein Lama mit den Prä-Fusions-Konformationen der MERS-CoV- und SARS-CoV-Spike-Proteine und isolierte zwei Fab-Fragmente aus seinem Blut. Das Besondere an den Lama-Fabs: Anstelle der konventionellen zwei variablen Domänen von Leichtkette und Schwereketten eines Antikör-

hält die Phagen-Bibliothek die cDNA aller V-, J- und D-Segmente der schweren und leichten Antikörper-Ketten. Durch reverse Transkription können diese beispielsweise aus der Gesamt-mRNA der mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC) gewonnen werden. Stammen Bibliotheken aus immunisierten Spendern, bieten sie den Vorteil, bereits die natürliche Affinitätsreifung gegenüber einem Zielantigen durchlaufen zu haben. Das Resultat sind oft hochaffine Antikörper. Alternative synthetische Bibliotheken bestehen nur aus den randomisierten Epitop-Bindestellen, den sogenannten *Complementarity Determining Regions* (CDR), der variablen Antikörper-Domänen. Die Bibliotheksvielfalt kann zudem durch eine fehleranfällige (*Error-prone*)-PCR weiter erhöht werden.



Der Phagen-Display ist neben dem Plasma von COVID-19-Rekonvaleszenten sowie transgenen Mäusen die dritte Strategie, mit der Forscher therapeutische Antikörper gegen SARS-CoV-2 finden wollen.

Illustration: TU Delft

nische Studien nach einem halben Jahr beginnen. Die Verfügbarkeit von Drittmitteln und unsere eigene Arbeitszeit sind momentan die größten Hindernisse.“

## Zwei auf einen Schlag

Im Gegensatz zu den Erlangern haben die Arbeitsgruppen des Utrechter Virologen Berend-Jan Bosch und des Rotterdamer Zellbiologen Frank Grosveld die erste Hürde auf dem Weg in die Klinik bereits genommen. Sie immunisierten H2L2-Mäuse mit den Spike-Ektodomänen verschiedener CoV-Stämme. In einem von 51 Splenozyten- und Lymphozyten-Hybridomas fanden sie in ELISA-Assays eine Kreuzreaktivität für SARS-CoV und SARS-CoV-2.

Die zugehörigen Fab-Fragmente klonierten sie in einen humanen Immunglobulin-Hintergrund und exprimierten den mAK in HEK-293T-Zellen. Das Forscherglück war auf ihrer Seite. Ihr humanisierter mAK 47D11 zeigt Dissoziationskonstanten für die Spike-Ektodomänen von SARS-CoV und SARS-CoV-2 im nanomolaren Bereich und neutralisiert beide Coronaviren in Vero-E6-Assays über

pers bestehen sie nur aus einzelnen variablen Domänen. Die Einzeldomänen neutralisierten in Vero-E6-Zellen zwar MERS-CoV und SARS-CoV, aber nicht SARS-CoV-2. Erst ein bivalentes Fusions-Immunglobulin aus zwei Einzeldomänen schaffte auch das (*Cell*, doi: 10.1016/j.cell.2020.04.031).

Die Affinität der Einzeldomänen erhöhte das Forschungskonsortium mit dem Phagen-Display. Neben Rekonvaleszenten-Plasma und transgenen Tieren können therapeutische mAKs auch mit dieser reinen *In-vitro*-Technik entwickelt werden. Gegen MERS-CoVs Spike-Proteine ist das bereits mehrfach mit bis zu nanomolarer Affinität gelungen (*PNAS* 111(19): E2018-26; *Sci Rep* 9: 6088). Insgesamt sind bisher neun therapeutische Phagen-Antikörper zum klinischen Einsatz zugelassen.

Beim Phagen-Display werden die Genprodukte einer DNA-Bibliothek als Fusionspeptide auf der Oberfläche filamentöser Bakteriophagen präsentiert. Von einem immobilisierten Zielantigen gebundene Fusionspeptide werden mitsamt ihrem Bakteriophagen herausgefiltert und binnen weniger iterativer Selektionsrunden je nach ihrer Affinität amplifiziert. Im Fall therapeutischer Antikörper ent-

## Wenige Wochen statt Monate

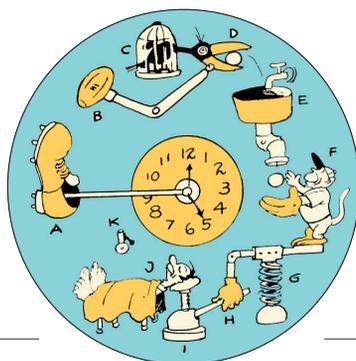
Im Unterschied zu mehrmonatigen Immunisierungsstudien in transgenen Tieren erlaubt es der Phagen-Display, mAKs binnen ein bis zwei Wochen zu generieren. Die *In-vitro*-Affinitätsselektion findet außerdem selbst Bindungspartner für ganze Zellen sowie schwach immunogene oder toxische Antigene. Dank der hochlöslichen und kleinen Phagenpartikel präsentieren einzelne Bibliotheken bis zu 10<sup>11</sup> unabhängige Varianten und somit die gesamte Vielfalt des menschlichen Immunsystems.

Warum der Braunschweiger Biotechnologe und deutsche Phagen-Display-Vorreiter Stefan Dübel therapeutische Antikörper für die zukünftigen Superstars der Lebenswissenschaften hält, beschrieb er bereits in *Laborjournal* 07/2016 auf Seite 56. Weit über *Coronaviridae*-Epidemien hinaus kommen sie als Immunzytokine und -Liposome, als Wirkstoff- und Radionuklid-Konjugate, als chimäre Antigenrezeptoren sowie als bispezifische Antikörper vor allem in der Tumorbehandlung zum Einsatz.

Antikörper-Therapeutika der nächsten Generation enthalten gar keine Antikörper mehr. Die mRNA-Vakzine von Firmen wie BioNTech, CureVac und Ethris liefern nur noch die genetische Information aus Rekonvaleszenten-Plasma, transgenen Tieren oder per Phagen-Display entwickelten Antikörpern. Sie verwandeln das menschliche Immunsystem in die eigentliche Medikamentenfabrik. *Laborjournal* berichtete in der Ausgabe 05/2020 auf Seite 60.

Bezüglich der Entwicklung von SARS-CoV-2-Vakzinen liegt Klaus Überla noch eines am Herzen: „Überrascht hat mich die Geschwindigkeit, mit der die deutschen Behörden und Aufsichtsgremien momentan alle Verwaltungs- und regulatorischen Aufgaben unbürokratisch bewältigen. Dafür sollten wir ihnen auch mal ganz herzlich danken!“

Henrik Müller



## Neue Produkte

### PH-MESSUNG

#### Standardlösungen

##### Name und Hersteller:

ICP-Standards von Inorganic Ventures

##### Vertrieb: Spetec

**Technik:** Die Standardlösungen decken alle Elemente von Aluminium, Eisen über Kupfer, Natrium bis hin zu Zink ab. Neben Standards für ICP-Analysen sind auch Pufferlösungen für die Kalibrierung und Kontrolle von pH-Messgeräten erhältlich. Die farbigen pH-Standards mit pH 4, 7 und 10 sind zertifiziert und ergänzen die farblosen pH-Standards zwischen pH 1,68 und 12.



**Vorteile:** Die Fläschchen sind mit der TCT-Technologie verpackt. Erst nach dem Öffnen des Beutels beginnt die ausgewiesene Haltbarkeitsdauer der Standards. Die Haltbarkeit ist die Zeitdauer, die ein ordnungsgemäß verpackter und gelagerter Standard ohne chemische oder physikalische Veränderungen innerhalb der angegebenen Unsicherheitsmargen erhalten bleibt.

##### Mehr Informationen:

Tel. +49 8122 95909 540

[www.spetec.de](http://www.spetec.de)

### MISCHEN

#### Schüttler

##### Name und Hersteller:

Varioshake von Lauda

**Technik:** Die Schüttelapparate sind in Ausführungen von 8 bis 30 kg Lastaufnahme und Arbeitsflächen bis zu 676 x 540 mm erhältlich. Je nach Modell verfügen die Geräte über eine einfach zu bedienende analoge oder digitale Steuerung. Die Schüttelinkubatoren der Varioshake-Geräteserie bieten einen Nutzraum von 45 bis 150 Liter mit Schüttelflächen bis zu 676 x 540 mm und einer Temperaturkonstanz von  $\pm 0,2$  K

**Vorteile:** Die Schüttelapparate sind bedienerfreundlich, robust und langlebig. Ihre stabile, verschleißarme Mechanik sorgt für eine ruhige Arbeitsweise und einen zuverlässigen Dauerbetrieb. Die Elektronik steuert den sanften Anlauf. Mit bis zu 35 Prozent Platzersparnis gegenüber dem Vorgängermodell sind die Schüttelapparate an die begrenzten Platzverhältnisse in Laboren angepasst.

##### Mehr Informationen:

Tel. +49 9343 5030

[www.lauda.de](http://www.lauda.de)



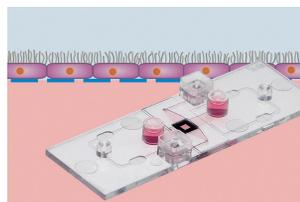
### ZELLKULTUR

#### Lungenmodell

##### Name und Hersteller:

ibiPore Flow von Ibidi

**Technik:** Zwischen den zwei Kanälen des *Slides* befindet sich eine horizontale, poröse Glasmembran mit brillanter optischer Qualität für die hochauflösende Mikroskopie. Der oberhalb gelegene Kanal dient als statisches Reservoir. Im unteren Kanal kann durch Perfusion definierter Scherstress für die auf der Membran adhären Zellen erzeugt werden. Beide Kanäle kommunizieren ausschließlich über die Membran miteinander.



**Vorteile:** Das *Slide* verfügt über eine poröse Glasmembran für Transmigrations- und Transportstudien unter statischen sowie Flussbedingungen. Dadurch eignet es sich ideal für die Etablierung von zellulären Lungenmodellen mit einem *Air-Liquid-Interface*.

##### Mehr Informationen:

Tel. +49 89 520 46 170

[www.ibidi.com](http://www.ibidi.com)

### SPURENANALYTIK

#### Laborgefäße

##### Name und Hersteller:

All-in-one von AHF

**Technik:** Die Gefäße sind in mehreren Serien erhältlich: Als „Mini-Vials“ mit einem Durchmesser von 22 mm und einem Volumen von 3, 5, 7, 12 und 25 mL und als „Standard-Vials“ mit einem Durchmesser von 29 mm und einem Volumen von 15, 30 und 50 mL. Für größere Probenvolumina sind Gefäße mit einem Durchmesser von 49 mm und einem Volumen von 50, 100 und 180 mL erhältlich. Alle Gefäße können mit einem Schraubdeckel fest verschlossen werden.

**Vorteile:** Die Probengefäße sind aus einem Perfluoralkoxy-Polymer (PFA) hergestellt. Die hydrophobe und antiadhäsive Oberfläche garantiert, dass organisches Material wie zum Beispiel Proteine nicht an der Gefäßwand anhaften.

##### Mehr Informationen:

Tel. +49 7071 970 9010

[www.ahf.de](http://www.ahf.de)



IM INTERVIEW: ASIFA AKHTAR, FREIBURG

## Rollenverständnis 2.0

Die Direktorin am Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik Asifa Akhtar über den Gender-Gap in der Wissenschaft und wie wir ihn überwinden können.

Der Gender-Gap ist allen in der wissenschaftlichen Gemeinschaft bewusst. Ebenso bekannt sind die Vielfalt seiner wissenschaftskulturellen Ursachen sowie eine gewisse Trendwende, die zahlreiche Förderinitiativen wie etwa das Professorinnenprogramm von Bund und Ländern und die Gleichstellungsstandards der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) erreicht haben.

Nicht jedem bewusst ist vielleicht, welche Kluft noch immer zwischen Anspruch und Wirklichkeit herrscht. Die Datenlage des Kompetenzzentrums „Frauen in Wissenschaft und Forschung“ zeugt von einer traurigen Wahrheit ([gesis.org/cews/unser-angebot/informationsangebote/statistiken](https://www.gesis.org/cews/unser-angebot/informationsangebote/statistiken)). Setzen sich gegenwärtige statistische Trends fort, vergehen noch Jahrzehnte bis zu einem ausgewogenen Geschlechterverhältnis in wissenschaftlichen Positionen – bei Habilitationen sind das dreißig Jahre, bei Professuren sechzig Jahre, in Hochschulleitungen und Führungspositionen von Helmholtz-Gemeinschaft, Max-Planck- sowie Leibniz-Gesellschaft dreißig Jahre. Nachzügler unter letzteren ist die Fraunhofer-Gesellschaft, die konstant weniger als fünf Prozent ihrer Führungspositionen mit Frauen besetzt. Geschlechterparität ist in dieser Hälfte des Jahrhunderts nicht absehbar.

Auch im europäischen Vergleich stolpern deutschsprachige Länder ihrem Anspruch hinterher. Die Anteile an Promovendinnen bis W3/C4- und vergleichbaren Professorinnen liegen in der Schweiz, Österreich und vor allem in Deutschland unter dem EU-28-Durchschnitt. Das Gleiche gilt laut *Elseviers* Gender-Report vom März 2020 für den Anteil an

publizierenden Autorinnen und Erfinderinnen in physikalisch-mathematischen Fächern ([elsevier.com/connect/gender-report](https://www.elsevier.com/connect/gender-report)). Im internationalen Vergleich gehört Deutschland zu den Schlusslichtern.

Die nächsten Generationen deutschsprachiger Akademikerinnen brauchen also nicht auf Gleichbehandlung zu hoffen.

Eine Studie der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) empfiehlt als ersten mehrerer Lösungsansätze zur weiteren Förderung der Geschlechtergerechtigkeit: „Encourage the nomination of women to top senior positions so as to increase the number of role models for younger women“ (*OECD Publishing*, doi: 10.1787/9789264025387-en).

Als ein solches Vorbild dient Asifa Akhtar. Die gebürtige Pakistanerin erhielt 1993 ihren *Bachelor of Science* in Biologie vom *University College London* und untersuchte für ihre Promotion am *Imperial Cancer Research Fund* in London 1998 Mechanismen der Transkriptionsregulation. 2001 nahm sie den Posten einer Forschungsgruppenleiterin an, erst am *European Molecular Biology Laboratory* (EMBL) in Heidelberg, später am Freiburger Max-Planck-Institut (MPI) für Immunbiologie und Epigenetik, wo sie Mechanismen der Dosiskompensation in der Regulation des X-Chromosoms erforscht. Seit 2013 steht sie der MPI-Abteilung für Chromatinregulierung als Direktorin vor.

**Laborjournal:** In 2018 stammten 41,6 Prozent aller naturwissenschaftlichen Promotionen von Frauen. Bei Habilitationen waren es nur noch 19,7 Prozent. Nur jede fünfte Spitzenposition in der Wissenschaft ist

mit einer Frau besetzt. Welchen Faktor machen Sie für dieses Ungleichgewicht verantwortlich?

**Asifa Akhtar »** Die Geschlechtergleichstellung auf PhD-Ebene ist vielversprechend, da dies auf das Interesse der jüngeren Generation an diesem Karriereweg hindeutet. Zum späteren Ungleichgewicht tragen verschiedene Faktoren bei. Nach der Promotion ist oft die Zeit, in der Menschen eine Familie gründen. Die Kinderbetreuung übernehmen traditionell dann Frauen. Außerdem dürfen wir nicht vergessen, dass dieses Ungleichgewicht nicht nur in den Biowissenschaften auftritt und nicht nur in Deutschland. Wir müssen global auf diese Problematik aufmerksam machen.

Wie würden Sie dies angehen?

**Akhtar »** Das muss zu Hause beginnen. Falls beide Elternteile Karriere machen möchten, muss der erste Schritt sein, dass Partner sich die Arbeitsbelastung teilen. Zudem sollten akademische Einrichtungen praktische Lösungen und Infrastrukturen wie Kinderbetreuung implementieren, damit beide Partner überhaupt arbeiten können. Nur das würde mehr talentierten Frauen eine Wissenschaftskarriere ermöglichen. Außerdem brauchen wir einen gesellschaftlichen Wandel – die deutsche Öffentlichkeit muss arbeitende Mütter akzeptieren.

Was genau meinen Sie damit?

**Akhtar »** Ich war schockiert, als ich in Deutschland ankam und hörte, dass es sogar einen Begriff für Frauen gibt, die ihre Kinder in

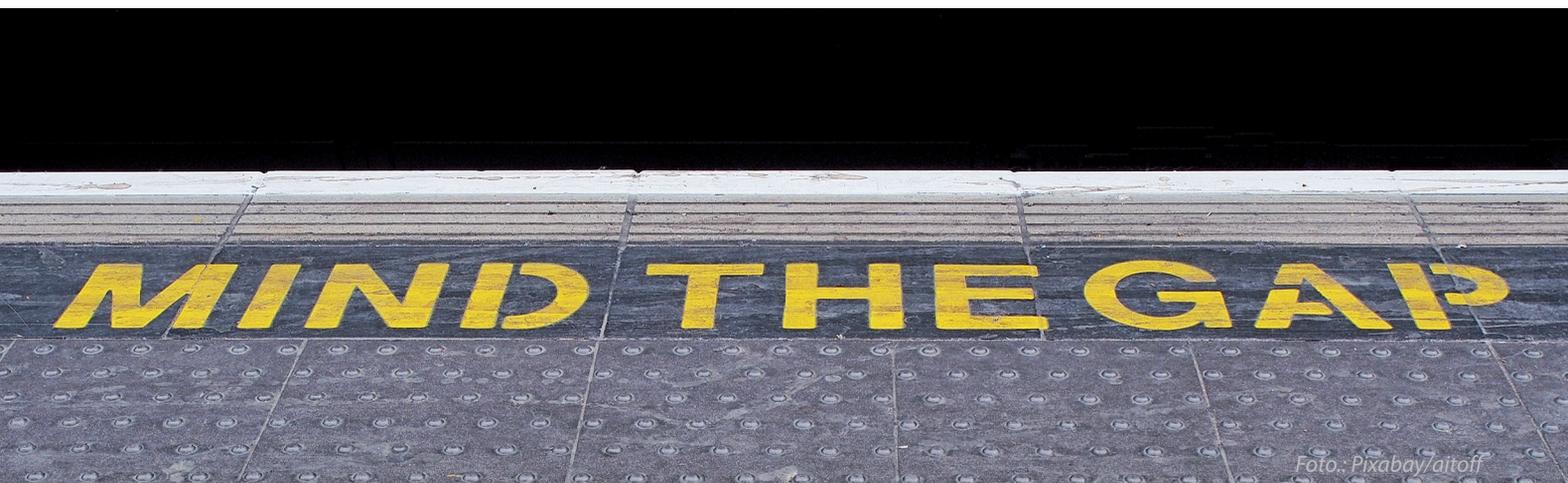


Foto: Pixabay/aitoff



Foto: Latest Thinking und Asifa Akhtar

Kindergärten geben: Rabenmütter. Bei solch einer Haltung in der Gesellschaft ist es kein Wunder, dass sich Frauen nicht trauen, Karriere zu machen. Sie müssen zu viele Erwartungen erfüllen, sowohl im Privatleben als Mütter als auch im Berufsleben, wo sie häufig in der Minderheit sind.

### »Die deutsche Öffentlichkeit muss arbeitende Mütter akzeptieren.«

*Sind Sie in Deutschland auf weitere Vorurteile gestoßen?*

**Akhtar** » Eigentlich nicht, zumindest auf keine gegen mich persönlich. Höchstens auf Unterschiede auf kultureller Ebene.

*Wie könnten wissenschaftliche Arbeitgeber eine bessere Vereinbarkeit von Beruf und Familie für ihre Mitarbeiter gewährleisten?*

**Akhtar** » Bewusstsein für das Problem ist der erste Schritt. Hier am Freiburger MPI versuchen wir die *Work-Life-Balance* unserer Mitarbeiter kontinuierlich zu verbessern. Beispielsweise erwies sich ein Kindergarten vor Ort als extrem positiv im Leben der wissenschaftlichen und nicht-wissenschaftlichen Mitarbeiter unseres Instituts. Auch halten wir Institutstreffen zu familienfreundlichen Zeiten ab. In Zukunft wollen wir an maßgeschneiderten Initiativen für verschiedene Karrierephasen arbeiten, da die Menschen zu verschiedenen Zeiten verschiedene Probleme bewältigen müssen und es keine einheitliche Lösung gibt.

*Wie jonglieren Sie selbst denn Ihre Rolle als Mutter zweier Kinder, die gleichzeitig Direktorin an einem MPI ist?*

**Akhtar** » Wissenschaftlerin zu sein, ist ein großartiges Privileg. Meine Arbeit ist meine Leidenschaft. Es motiviert mich unglaublich, gemeinsam mit Studenten und Postdocs jeden Tag etwas Neues zu entdecken. Aber nichts geht über eine Familie! Nur sie bringt eine ausgewogene Perspektive in mein Leben. Dafür ist es wirklich entscheidend, einen verständnisvollen Partner zu haben. Mein Rat ist es daher, persönliche Ziele nicht aufzugeben, sondern den Partner sorgfältig auszuwählen. Außerdem ist eine positive Einstellung wichtig, da Sie viele Hürden überwinden müssen. Und es ist wichtig, zu wissen, dass Sie nicht jeden Kampf gewinnen können und auch nicht jeder Sieg einen Kampf wert ist. Wählen Sie also sorgfältig aus, wo Sie Ihre Energie einsetzen und geben Sie nicht auf.

*Was waren Ihre größten Erfolge?*

**Akhtar** » Für mich persönlich: meine beiden Kinder.

*Haben Sie hinsichtlich Ihrer beruflichen Verdienste das Gefühl, dass Sie Ihren Platz mehr beanspruchen mussten als Ihre männlichen Kollegen?*

**Akhtar** » Nichts ist kostenlos. Ich musste in jeder Phase meiner Karriere hart arbeiten. Ob das im Vergleich zu anderen mehr oder weniger war, kann ich nicht sagen. Ich halte mich für lösungsorientiert und versuche, auch in schwierigen Situationen positiv zu bleiben. Denn mit dem Willen zum Erfolg sind alle Hindernisse überwindbar. Ohne meine Familie, die mich auf jedem Schritt des Weges unterstützt hat, wäre das jedoch nicht gegangen.

*Plagten Sie niemals Zweifel, nicht gut genug für eine Karriere in der Forschung zu sein?*

**Akhtar** » Das ist doch die menschliche Natur! Ich habe ständig nagende Zweifel. Aber

es ist wichtig, eine momentane Verzweigung nicht das Gesamtbild übernehmen zu lassen. Denn eine wissenschaftliche Karriere ist ein Langstreckenrennen. Daher finde ich es wichtig, Schritt für Schritt vorzugehen, zu bewerten und voranzukommen. Mein Rat ist es, ruhig zu bleiben und weiterzumachen.

*Was Ihnen stets gelungen ist?*

**Akhtar** » Nein, natürlich nicht. Niemand ist perfekt und es ist in Ordnung, manchmal zu scheitern. Nur dann weiß man Erfolg zu schätzen. Das Wichtigste ist, aus Fehlern zu lernen und sie nicht zu wiederholen.

*Für ein glückliches Wissenschaftlerleben empfehlen Sie also...*

**Akhtar** » Kreativität, Motivation und die Fähigkeit, akzeptieren zu können, dass die eigene Hypothese manchmal falsch ist.

*Wie kultivieren Sie diese Fähigkeiten?*

**Akhtar** » Zumindest für mich gilt, dass ich kreativ und motiviert bin, wenn ich glücklich bin. Der Schlüssel dazu ist ein stimulierendes und fürsorgliches Forschungsumfeld, das Diskussionen anregt. Denn nur eine offene Diskussionskultur ermutigt darin, breiter zu denken und über den Tellerrand zu schauen – und all dies wiederum als Sprungbrett für verrückte Ideen zu nutzen.

### »Nichts ist kostenlos. Ich musste in jeder Phase meiner Karriere hart arbeiten.«

*Sie haben Ihre Berufswahl also nie bereut?*

**Akhtar** » Nein. Wissenschaftler zu sein, ist doch fantastisch. Es gab nie einen besseren Zeitpunkt, um diesen Weg einzuschlagen. Die wissenschaftliche Gemeinschaft ist international, kooperativ und nimmt kreative Ideen mit offenen Armen auf.

Natürlich ist der Wettbewerb hart, aber die Belohnungen sind großartig. Zum Beispiel können Sie frei gestalten, woran Sie arbeiten und wie Sie Ihre Projekte und Ihr Leben angehen. Aufgrund all dessen rate ich jedem, es einfach zu versuchen. Mein wichtigster Rat ist jedoch, mit der Wahl zufrieden zu sein. Es ist ebenfalls ein Erfolg, dem akademischen Weg nicht zu folgen. Der Abschluss einer Promotion bereitet schließlich auf so viele spannende Karrieremöglichkeiten vor.

*Text und Interview: Henrik Müller*

## Liebe Leserinnen, liebe Leser,

wegen der Corona-Krise fallen vermutlich weiterhin die meisten für die nächsten Wochen geplanten Veranstaltungen aus oder werden verschoben. Trotzdem veröffentlichen wir im Serviceteil Veranstaltungshinweise – immer noch ohne Gewähr, dass sie tatsächlich stattfinden. Vortrags- und Seminar-Ankündigungen haben wir allerdings wieder komplett weggelassen, da zu viele davon ausfallen. Kongresse und Workshops kündigen wir dagegen ab dem Monat Oktober an, außerdem finden einige Events vorher virtuell statt.

Bei den Fortbildungen und Kursen (ab Seite 78) wurden ebenfalls viele Veranstaltungen in den virtuellen Raum verlagert. Einige Anbieter haben bereits wieder einen regulären Kursbetrieb in ihren Räumen aufgenommen. Sicherheitshalber empfehlen wir Ihnen, auf der Webseite der Veranstalter nachzuschauen. Weitere Ankündigungen finden Sie im Veranstaltungskalender auf unserer Webseite ([www.laborjournal.de](http://www.laborjournal.de), Rubrik „Termine“) – dort versuchen wir, möglichst aktuell zu bleiben.



## Kongresse, Tagungen, Symposia

### 2020

11.7.–15.7. Online  
**FENS Forum 2020 (Federation of European Neuroscience Societies)** |  
 Info: [www.fens.org/Meetings/Forum](http://www.fens.org/Meetings/Forum)

13.7.–15.7. Online  
**EMBL Conference: Microfluidics – Designing the Next Wave of Biological Inquiry** | Info: [www.embl.de/training](http://www.embl.de/training)

29.7.–30.7. Online  
**Oxford Global R&D Series: 21st Drug Discovery Summit / 8th Drug Design and Medicinal Chemistry Congress / 2nd Neuroscience Drug Discovery Congress** | Info: [www.oxfordglobal.co.uk/discovery-series-virtual](http://www.oxfordglobal.co.uk/discovery-series-virtual)

14.9.–17.9. Online  
**German Conference on Bioinformatics (GCB)** | Info: <https://gcb2020.de>

16.9.–20.9. Online  
**Jahresversammlung der Deutschen Ornithologen-Gesellschaft (DO-G)** |  
 Info: [www.do-g.de](http://www.do-g.de)

25.9.–26.9. Online  
**35. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuropsychologie** |  
 Info: [www.uni-marburg.de/de/fb04/gnp2020](http://www.uni-marburg.de/de/fb04/gnp2020)

1.10. Berlin  
**Job Vector Career Day – Karrieremesse für Ingenieure, Informatiker, Mediziner und Naturwissenschaftler** |  
 Info: [www.jobvector.de/karrieremesse](http://www.jobvector.de/karrieremesse)

1.10.–2.10. Online  
**30th Annual Conference of the German Society for Cytometry (DGfZ)** |  
 Info: [www.dgfz.org](http://www.dgfz.org)

1.10.–2.10. Tübingen  
**Tübingen Systems Neuroscience Symposium 2020** | Info: [https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse\\_workshops/2020](https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2020)

1.10.–2.10. Würzburg  
**Microbiology 2020 – Single Cell, Microbiome and Host** | Info: [www.helmholtz-hiri.de/en/news-events/](http://www.helmholtz-hiri.de/en/news-events/)

2.10.–6.10. Seeon  
**11th International Kloster Seeon Meeting on Angiogenesis and 5th Young Investigators Meeting** |  
 Info: [www.vwfb.de](http://www.vwfb.de)

5.10.–9.10. Hannover  
**9th International Conference on Functional-Structural Plant Models (FSPM2020): Toward Computable Plants** | Info: [www.fspm2020.net](http://www.fspm2020.net)

6.10.–9.10. Köln  
**Cilia 2020 – European Cilia Conference** |  
 Info: [www.cilia2020.org](http://www.cilia2020.org)

7.10.–8.10. Lausanne (CH)  
**ILMAC Lausanne, Fachmesse für Prozess- und Labortechnologie** |  
 Info: [www.ilmac.ch/de-CH/lausanne/uebersicht.aspx](http://www.ilmac.ch/de-CH/lausanne/uebersicht.aspx)

7.10.–10.10. Heidelberg  
**EMBO | EMBL Symposium: The Complex Life of RNA** |  
 Info: [www.embo-embl-symposia.org/symposia/2020/EES20-10](http://www.embo-embl-symposia.org/symposia/2020/EES20-10)

9.10.–10.10. Augsburg  
**20. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Akkreditierter Laboratorien (AAL)** |  
 Info: [www.aal-tagung.de](http://www.aal-tagung.de)

9.10.–10.10. Freiburg  
**Symposium: Neuronal Representation – From Synapses and Microcircuits to Behaviour** | Info: <https://symposium-neurorep-2020.de>

13.10.–14.10. Berlin  
**Biochip Berlin: International Forum on Biochips and Biochip Solutions (Exhibition and Conference)** |  
 Info: <https://biochip-berlin.de>

13.10.–14.10. Heidelberg  
**EMBO | EMBL | HHMI Conference: Gender Roles and their Impact in Academia** | Info: [www.embl.de/training/events/2020/GRA20-01](http://www.embl.de/training/events/2020/GRA20-01)

14.10.–16.10. Berlin  
**Zoonoses 2020 – International Symposium on Zoonoses Research** |  
 Info: [www.zoonosen.net/](http://www.zoonosen.net/)

19.10. Zürich (CH)  
**Frontiers in Biomedical Research – 2020 Founding Symposium of the Department of Quantitative Biomedicine (DQBM)** | Info: [www.dqbm.uzh.ch/en/Symposium.html](http://www.dqbm.uzh.ch/en/Symposium.html)

19.10.–22.10. München  
**analytica 2020 – 27. Internationale Fachmesse für Labortechnik, Analytik, Biotechnologie und analytica Conference** | Info: [www.analytica.de](http://www.analytica.de)

21.10.–24.10. Heidelberg  
**EMBO | EMBL Symposium: Organoids – Modelling Organ Development and Disease in 3D Culture** | Info: [www.embo-embl-symposia.org/symposia](http://www.embo-embl-symposia.org/symposia)

22.10.–25.10. Bonn  
**RNA Biochemistry Meeting 2020 and Workshop RNA Tertiary Structure** |  
 Info: [www.rna-biochemistry.de/wp](http://www.rna-biochemistry.de/wp)

28.10. Hamburg  
**Omnilab-Messe: Lab-Supply Hamburg** | *Info: [www.omnilab.de/messen-veranstaltungen.html](http://www.omnilab.de/messen-veranstaltungen.html)*

2.11.–4.11. Weimar  
**24th Meeting on Signal Transduction** | *Info: <https://sigtrans.de/meeting>*

4.11.–5.11. Heidelberg  
**EMBL Science and Society Conference: Our House is Burning – Scientific and Societal Responses to Mass Extinction** | *Info: [www.embl.de/training/events/2020/SNS20-01](http://www.embl.de/training/events/2020/SNS20-01)*

5.11. Frankfurt/M.  
**Clean Meat: Synthetisches Fleisch – Realistisch oder ein Traum? (Dechema-Kolloquium)** | *Info: [https://dechema.de/Kolloquium\\_Lebensmittel\\_2020.html](https://dechema.de/Kolloquium_Lebensmittel_2020.html)*

5.11.–6.11. Wien (AT)  
**18th Annual PhD Programme Symposium of the Vienna Bio-center (VBC)** | *Info: [www.training.vbc.ac.at/phd-programme/vbc-student-symposium](http://www.training.vbc.ac.at/phd-programme/vbc-student-symposium)*

8.11.–11.11. Heidelberg  
**EMBO | EMBL Symposium: Biological Oscillators – Design, Mechanism, Function** | *Info: [www.embo-embl-symposia.org/symposia/2020/EES20-12](http://www.embo-embl-symposia.org/symposia/2020/EES20-12)*

10.11.–11.11. Leipzig  
**Leipzig Immune ONcology Conference (LION)** | *Info: [www.lion-conference.com](http://www.lion-conference.com)*

13.11.–15.11. Karlsruhe  
**Nationales Science-on-Stage-Festival** | *Info: [www.science-on-stage.de/festival2020](http://www.science-on-stage.de/festival2020)*

15.11.–28.11. Heidelberg  
**EMBL Conference: From Functional Genomics to Systems Biology** | *Info: [www.embl.de/training/events/2020/OMX20-01](http://www.embl.de/training/events/2020/OMX20-01)*

16.11.–19.11. Düsseldorf  
**Medica 2020** | *Info: [www.medica.de](http://www.medica.de)*

20.11. Düsseldorf  
**Job Vector Career Day – Karrieremesse für Ingenieure, Informatiker, Mediziner und Naturwissenschaftler** | *Info: [www.jobvector.de/karrieremesse](http://www.jobvector.de/karrieremesse)*

24.12.–25.12. Wien (AT)  
**14. International Conference on Computational Cell Biology (ICC-CB 2020)** | *Info: <https://waset.org/computational-cell-biology-conference-in-december-2020-in-vienna>*

## 2021

26.1.–28.1. Frankfurt/M.  
**Conference on Advances in Chemical Biology** | *Info: [https://dechema.de/ChemBio\\_21.html](https://dechema.de/ChemBio_21.html)*

8.2.–11.2. Wien (AT)  
**12th World Meeting on Pharmaceuticals, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology** | *Info: [www.worldmeeting.org](http://www.worldmeeting.org)*

2.3.–5.3. Heidelberg  
**EMBO | EMBL Symposium: Life at the Periphery – Mechanobiology of the Cell Surface** | *Info: [www.embo-embl-symposia.org/symposia/2021/EES21-01](http://www.embo-embl-symposia.org/symposia/2021/EES21-01)*

10.3.–13.3. Heidelberg  
**EMBO | EMBL Symposium: Friend or Foe: Transcription and RNA Meet DNA Replication and Repair** | *Info: [www.embo-embl-symposia.org/symposia](http://www.embo-embl-symposia.org/symposia)*

24.3.–26.3. Weimar  
**14th International Symposium on Ticks and Tick-borne Diseases** | *Info: [www.ittd-symposium.com](http://www.ittd-symposium.com)*

24.3.–27.3. Göttingen  
**Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2021** | *Info: <https://nwg-info.de/de/meetings/jahrestagung>*

25.3.–27.3. Mosbach/Baden  
**Immune Engineering – Mosbach Kolloquium 2021** | *Info: <https://mosbacher-kolloquium.org>*

29.3.–30.3. Aachen  
**10th International Meeting of the Stem Cell Network North Rhine-Westphalia** | *Info: [www.congress.stemcells.nrw.de](http://www.congress.stemcells.nrw.de)*

6.4.–10.4. Sölden (AT)  
**22nd International Neuroscience Winter Conference** | *Info: [www.winterneuroscience.org/2020](http://www.winterneuroscience.org/2020)*

14.4.–18.4. Ascona (CH)  
**Conference on Constraints on Species' Ranges and Niche Evolution** | *Info: <https://duw.unibas.ch/de/csf-2020>*

27.4.–29.4. Frankfurt/M.  
**Trends in Metabolomics (Dechema Meeting)** | *Info: <https://dechema.de/Metabolomics2021.html>*

28.4. Heidelberg  
**CONTACT 2021 – 20th Life Science Job Fair** | *Info: [www.biocontact.info/contact2020](http://www.biocontact.info/contact2020)*

28.4.–1.5. Heidelberg  
**EMBO | EMBL Symposium: Phenotypic Plasticity Across Scales** | *Info: [www.embo-embl-symposia.org](http://www.embo-embl-symposia.org)*

4.5.–6.5. Hannover  
**Labvolution 2021 – Die ganze Welt des Labors** | *Info: [www.labvolution.de](http://www.labvolution.de)*

5.5.–7.5. Freiburg  
**3D Cell Culture Conference 2021** | *Info: <https://dechema.de/3DCC2021.html>*

6.5.–7.5. Halle (Saale)  
**IPB Plant Biochemistry Symposium on Plant Cell Walls** | *Info: <https://events.ipb-halle.de/event/60>*

8.5.–12.5. Hamburg  
**Blankenese Conference – Evolutionary Medicine** | *Info: [www.zmnh.uni-hamburg.de/blankenese\\_conferences](http://www.zmnh.uni-hamburg.de/blankenese_conferences)*

11.5. Marburg  
**Synmikro Symposium on Antibiotics, Drugs and Rock'n'Roll: Natural Products and Synthetic Biology** | *Info: <https://synmikro.com/news/events>*

# Workshops

## 2020

14.9.–18.9. Online  
**Cyano2020 Summer School** | *Info: [www.synmikrobiologie.hhu.de/cyano2020.html](http://www.synmikrobiologie.hhu.de/cyano2020.html)*

4.10.–9.10. Merseburg  
**Current Concepts in Immunology – 12th Autumn School of the German Society for Immunology (DGfI)** | *Info: <https://dgfi.org/akademie-fuer-immunologie/autumn-school>*

28.10.–30.10. Berlin  
**Akademie Gläsernes Labor: Digital Life Sciences – Workshops zu den Grundlagen der Bioinformatik und zum Labor 4.0** | *Info: [www.glaesernes-labor-akademie.de](http://www.glaesernes-labor-akademie.de)*

17.5.–18.5. Mainz  
**Neuro4D Conference 2021: Drug Discovery for Proteopathic Neurodegenerative Diseases – New Disease Models, Latest Technologies and Innovative Targets** | *Info: [www.neuro4d.com](http://www.neuro4d.com)*

17.5.–20.5. Heidelberg  
**EMBL Conference: Chromatin and Epigenetics** | *Info: [www.embl.de/training/events/2021/CHR21-01](http://www.embl.de/training/events/2021/CHR21-01)*

22.5.–28.5. Les Diablerets (CH)  
**Modulation of Neural Circuits and Behavior – Gordon Research Seminar and Conference** | *Info: [www.grc.org/modulation-of-neural-circuits-and-behavior-conference/2021](http://www.grc.org/modulation-of-neural-circuits-and-behavior-conference/2021)*

29.5.–4.6. Les Diablerets (CH)  
**Malaria – Gordon Research Seminar and Conference** | *Info: [www.grc.org/malaria-conference/2021/](http://www.grc.org/malaria-conference/2021/)*

5.6.–11.6. Les Diablerets (CH)  
**Excitatory Synapses and Brain Function – Gordon Research Seminar and Conference** | *Info: [www.grc.org/excitatory-synapses-and-brain-function-conference/2021](http://www.grc.org/excitatory-synapses-and-brain-function-conference/2021)*

12.6.–18.6. Les Diablerets (CH)  
**Molecular Pharmacology (GRS) – Gordon Research Seminar and Conference** | *Info: [www.grc.org/molecular-pharmacology-conference/2021](http://www.grc.org/molecular-pharmacology-conference/2021)*

28.10.–31.10. Heidelberg  
**EMBL Workshop: Neuroepigenetics – From Cells to Behaviour and Disease** | *Info: [www.embl.de/training/events/2020/NEG20-01](http://www.embl.de/training/events/2020/NEG20-01)*

6.12.–8.12. Heidelberg  
**EMBO Workshop: In situ Structural Biology – From Cryo-EM to Integrative Modelling** | *Info: [www.embl.de/training/events/2020/ISS20-01](http://www.embl.de/training/events/2020/ISS20-01)*

## 2021

28.4.–30.4. Heidelberg  
**EMBL Workshop: The Epitranscriptome** | *Info: [www.embl.de/training/events/2020/ETC20-01](http://www.embl.de/training/events/2020/ETC20-01)*

# Fortbildungen, Kurse 2020

## PCR

18.6.–19.6. München  
**Lab-Academy-Kurs: PCR-Basiswissen für die Praxis** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

29.6.–30.6. München  
**Lab-Academy-Basiskurs: Realtime-PCR** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

2.7.–3.7. München  
**Lab-Academy-Vertiefungskurs: Realtime-PCR** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

9.7. Online  
**Lab-Academy-Webinar: Realtime-(q)PCR I – Grundlagen** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

10.7. Online  
**Lab-Academy-Webinar: Realtime-(q)PCR I – Optimierung & Qualitätssicherung** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

13.8.–14.8. Berlin  
**Akademie Gläsernes Labor: Realtime PCR und Digital PCR** | Info: [www.glaesernes-labor-akademie.de/de/pcr](http://www.glaesernes-labor-akademie.de/de/pcr)

24.8.–28.8. München  
**Lab-Academy-Basiskurs: Fachkraft PCR-Analytik** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)



## Immer dienstags: Science Slam Online!

Die Corona-Krise macht auch vor den Science Slammern nicht halt. Die Organisatoren haben sich daher etwas einfallen lassen: Bis auf Weiteres gibt es den Science Slam immer dienstags um 21 Uhr im Netz. Moderatorin Insina Lüschen hat jede Woche drei Slammer online zu Gast und präsentiert ihre Slam-Vorträge aus der Mediathek. Wer möchte, kann im Chat kommentieren, Fragen an die Slammer stellen und natürlich auch abstimmen! Mehr Infos unter [www.scienceslam.de](http://www.scienceslam.de)

## BIOCHEMIE

22.6.–23.6. Heidelberg  
**Promocell Academy: Proteinreinigungs- und Analysemethoden** |  
 Info: [www.promocell-academy.com](http://www.promocell-academy.com)

24.6.–25.6. München  
**Lab-Academy-Vertiefungskurs: Western Blot** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

6.7.–9.7. München  
**Lab-Academy-Kompaktfortbildung Proteine** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

7.9.–14.9. Hamburg  
**EMBO Practical Course: Membrane Protein Expression, Purification and Characterization** | Info: <https://meetings.embo.org/event/20-mpepc2>

9.9.–11.9. Heidelberg  
**Promocell Academy: Enzymatische Analysen und Enzymkinetik** |  
 Info: [www.promocell-academy.com](http://www.promocell-academy.com)

## LABOR-MANAGEMENT

24.6.–25.6. Online  
**Klinkner-Webinar: LIMS- und IT-Projekte planen** | Info: [www.klinkner.de](http://www.klinkner.de)

1.9.–4.9. Leimen  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders** | Info: <http://lab-management.embo.org/dates/ell-gl-2020>

2.9.–4.9. Leimen  
**EMBO Laboratory Management Course: Negotiation for Scientists** |  
 Info: <http://lab-management.embo.org/dates/ell-gl-2020>

7.9.–9.9. Leimen  
**EMBO Laboratory Management Course: Self-Leadership for Female Scientists** | Info: <http://lab-management.embo.org/dates/ell-gl-2020>

8.9. Online  
**DHV-Webinar: Stressmanagement** |  
 Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

15.9.–16.9. Freising  
**Klinkner-Seminar: Datenintegrität im analytischen GxP-Labor** |  
 Info: [www.klinkner.de](http://www.klinkner.de)

## LABOR-MANAGEMENT

15.9.–17.9. Leimen  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs** | Info: <http://lab-management.embo.org/dates/ell-pd-2020>

16.9.–19.9. Berlin  
**Akademie Gläsernes Labor: Lab 4.0 Summer School – Get Your Laboratory Ready for the Future** | Info: [www.glaesernes-labor-akademie.de](http://www.glaesernes-labor-akademie.de)

## KARRIERE

22.6. Online  
**DHV-Webinar: Berufungsverhandlungen an Medizinischen Fakultäten** |  
 Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

29.6. Online  
**DHV-Webinar: Erfolgreiche Besoldungsverhandlungen und Besoldungsoptimierungen in „W“** |  
 Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

30.6. Online  
**DHV-Webinar: Betreuung von Doktorandinnen und Doktoranden** |  
 Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

6.7. Online  
**DHV-Webinar: Die Professur – Rechte und Pflichten** |  
 Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

16.7. Online  
**DHV-Webinar: Bewerbung auf eine Professur** | Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

21.7. Online  
**DHV-Webinar: Verhandlungen bei Erstberufung** |  
 Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

14.8. Online  
**DHV-Webinar: Berufungspraxis aktuell** | Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

3.9. Online  
**DHV-Webinar: Berufungsverhandlungen effektiv führen** |  
 Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

14.9. Online  
**DHV-Webinar: Fundraising für Hochschulen** |  
 Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

## KARRIERE

17.9.–18.9. Online  
**DHV-Webinar: Praxistraining für Berufungsverhandlungen** |  
 Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

## BIOTECHNOLOGIE

13.8.–21.8. Berlin  
**Akademie Gläsernes Labor: GMP Biotech Summer School** |  
 Info: [www.glaesernes-labor-akademie.de/de/gmp\\_english](http://www.glaesernes-labor-akademie.de/de/gmp_english)

2.9.–5.9. Berlin  
**Akademie Gläsernes Labor: Biotech and Pharma Summer School – From Target to Market** | Info: [www.glaesernes-labor-akademie.de/de/biotech-pharma](http://www.glaesernes-labor-akademie.de/de/biotech-pharma)

## MIKROSKOPIE

23.8.–31.8. Heidelberg  
**EMBO Practical Course: Cryo-Electron Microscopy and 3D Image Processing** |  
 Info: [www.embl.de/training/events/2020/CRY20-01](http://www.embl.de/training/events/2020/CRY20-01)

## IMMUNOLOGIE

22.6.–23.6. München  
**Lab-Academy-Grundkurs: Assaydevelopment und Validierung für ELISA** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

1.7.–2.7. Heidelberg  
**Promocell Academy: ELISA Troubleshooting** |  
 Info: [www.promocell-academy.com](http://www.promocell-academy.com)

27.7.–28.7. München  
**Lab-Academy-Grundkurs: Immunpräzipitation** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

14.9.–15.9. München  
**Lab-Academy-Grundkurs: Immunfluoreszenz** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

17.9.–18.9. München  
**Lab-Academy-Vertiefungskurs: ELISA** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

# Gewappnet für die zweite Welle?

Wir empfehlen ein „Corona-Abo“

## LABOR JOURNAL

für Zuhause, drei Monate kostenlos und ohne automatische Verlängerung.

Wir wissen zwar nicht wann, aber sie kommt bestimmt: die zweite Corona-Welle. Daher haben wir uns entschlossen, unser Abo-Angebot zu verlängern.

Schicken Sie einfach eine E-Mail mit Ihrer Adresse und dem Betreff „Corona-Abo“ an [verlag@laborjournal.de](mailto:verlag@laborjournal.de).

Das Angebot gilt für Einsendungen bis zum 25. Juni 2020.

Um Ihnen eine einfache Verlängerung zu ermöglichen, schicken wir Ihnen mit der dritten Ausgabe eine Rechnung\* zu. Wenn Sie diese Rechnung bezahlen, bekommen Sie Laborjournal anschließend ein Jahr lang (10 Ausgaben) nach Hause geliefert. Wenn Sie die Rechnung nicht bezahlen, stellen wir die Lieferung ohne Murren ein und hoffen, dass Sie Laborjournal weiterhin im Labor lesen.

## MOLEKULARBIOLOGIE

22.6.–23.6. München  
**Lab-Academy-Grundkurs: Molekularbiologie Update (Methoden)** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

25.6. Heidelberg  
**Promocell Academy: Molekularbiologie Troubleshooting** |  
 Info: [www.promocell-academy.com](http://www.promocell-academy.com)

25.6.–26.6. München  
**Lab-Academy-Grundkurs: Next-Generation-Sequencing und Einzelmolekül-Sequenzierung** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

2.7.–3.7. München  
**Lab-Academy-Basiskurs: Genome Editing** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

6.7. Online  
**Lab-Academy-Webinar: Aktuelle Sequenzierungstechniken** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

6.7.–10.7. München  
**Lab-Academy-Praxiskurs: Molekularbiologie** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

13.7.–24.7. München  
**Lab-Academy-Fortbildung: Fachkraft Molekularbiologie** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

13.8. Online  
**Lab-Academy-Webinar: Aktuelle Molekularbiologie I – Grundlagen** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

14.8. Online  
**Lab-Academy-Webinar: Aktuelle Molekularbiologie II – Methoden** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

26.8. Berlin  
**Akademie Gläsernes Labor: Epigenetik und die große Frage – Beeinflusst die Umwelt unser Erbgut?** |  
 Info: [www.glaesernes-labor-akademie.de/de/seminar\\_epigenetik](http://www.glaesernes-labor-akademie.de/de/seminar_epigenetik)

31.8.–4.9. Heidelberg  
**EMBL Course: Gene Expression at Spatial Resolution** | Info: [www.embl.de/training/events/2020/SPA20-01](http://www.embl.de/training/events/2020/SPA20-01)

1.9.–3.9. München  
**Lab-Academy-Basiskurs: Molekularbiologie** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

## MOLEKULARBIOLOGIE

1.9.–4.9. Heidelberg  
**Promocell Academy: Basiskurs Molekularbiologie** |  
 Info: [www.promocell-academy.com](http://www.promocell-academy.com)

4.9.–5.9. München  
**Lab-Academy-Grundkurs: Sequenzauflklärung und Sequenzanalyse** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

14.9.–19.9. Heidelberg  
**EMBL Course: Liquid Biopsies** |  
 Info: [www.embl.de/training/events/2020/LIQ20-01](http://www.embl.de/training/events/2020/LIQ20-01)

## CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

7.7. Online  
**Lab-Academy-Webinar: Validierung bioanalytischer Methoden I – Grundlagen** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

8.7. Online  
**Lab-Academy-Webinar: Validierung bioanalytischer Methoden II – Spezielle Methoden** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

1.9.–4.9. Nürnberg  
**GDCh-Kurs: Einführung in die HPLC** |  
 Info: [www.gdch.de/veranstaltungen/fortbildung.html](http://www.gdch.de/veranstaltungen/fortbildung.html)

14.9. München  
**Dr.-Bichlmeier-Seminar: HPLC-Basiskurs** |  
 Info: [www.lifescience-akademie.de](http://www.lifescience-akademie.de)

14.9.–15.9. München  
**Dr.-Bichlmeier-Seminar: Grundlagen der HPLC und der Massenspektrometrie** | Info: [www.lifescience-akademie.de](http://www.lifescience-akademie.de)

14.9.–16.9. München  
**Dr.-Bichlmeier-Seminar: HPLC-Basiskurs, Grundlagen der Massenspektrometrie und moderne Anwendungen** |  
 Info: [www.lifescience-akademie.de](http://www.lifescience-akademie.de)

15.9. München  
**Dr.-Bichlmeier-Seminar: Grundlagen der Massenspektrometrie** |  
 Info: [www.lifescience-akademie.de](http://www.lifescience-akademie.de)

16.9. München  
**Dr.-Bichlmeier-Seminar: Massenspektrometrie für Anwender** |  
 Info: [www.lifescience-akademie.de](http://www.lifescience-akademie.de)

## MIKROBIOLOGIE

1.7.–2.7. Heidelberg  
**Promocell Academy: Mikrobiologie, Reinraumkontamination, Monitoring, geeignete Dekontaminationsmaßnahmen** |  
 Info: [www.promocell-academy.com](http://www.promocell-academy.com)

6.7.–7.7. Heidelberg  
**Promocell Academy: Grundlagen der mikrobiellen Fermentation** |  
 Info: [www.promocell-academy.com](http://www.promocell-academy.com)

17.8.–20.8. München  
**Lab-Academy-Kompaktfortbildung: Mikrobiologie** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

14.9.–16.9. Heidelberg  
**Promocell Academy: Basiskurs Mikrobiologie und Einführung in die Qualitätskontrolle** |  
 Info: [www.promocell-academy.com](http://www.promocell-academy.com)

## ZELLEN UND GEWEBE

17.6.–19.6. Heidelberg  
**Promocell Academy: Qualitätsmanagement in der Zellkultur** | Info: [www.promocell-academy.com](http://www.promocell-academy.com)

18.6.–19.6. München  
**Lab-Academy-Grundkurs: Viraler Gentransfer** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

29.6.–30.6. München  
**Lab-Academy-Grundkurs: Primärzellkultur** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

13.7.–17.7. München  
**Lab-Academy-Kompaktfortbildung: Zellkultur** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

22.7.–24.7. München  
**Lab-Academy-Grundkurs: Assays in der Zellkultur** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

## ZELLEN UND GEWEBE

2.9.–3.9. Heidelberg  
**Promocell Academy: Zellviabilitäts-, Proliferations- und Toxizitätstests** | Info: [www.promocell-academy.com](http://www.promocell-academy.com)

7.9. Online  
**Lab-Academy-Webinar: Zellkultur – Optimierung und Qualitätssicherung** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

8.9.–11.9. Heidelberg  
**Promocell Academy: Basiskurs Zellkultur** |  
 Info: [www.promocell-academy.com](http://www.promocell-academy.com)

14.9.–16.9. Heidelberg  
**Promocell Academy: Qualitätsmanagement in der Zellkultur** |  
 Info: [www.promocell-academy.com](http://www.promocell-academy.com)

14.9.–16.9. München  
**Lab-Academy-Grundkurs: Zellkultur** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

17.9.–18.9. Heidelberg  
**Promocell Academy: Induzierte pluripotente Stammzellen – Maßgeschneiderte Zellmodelle** |  
 Info: [www.promocell-academy.com](http://www.promocell-academy.com)

## SONSTIGE VERANSTALTUNGEN

3.9. Lahr  
**Klinkner-Seminar: Exakt pipettieren und Pipetten richtig kalibrieren** |  
 Info: [www.klinkner.de](http://www.klinkner.de)

6.9.–7.9. Münster  
**1st International Monasterium Laboratory Training Course: Skin Inflammation and Inflammatory Skin Disease** | Info: [www.monasteriumlab.com/news](http://www.monasteriumlab.com/news)

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](mailto:verlag@laborjournal.de)

# Stellenanzeigen



University of  
Zurich <sup>UZH</sup>

ETH zürich

## International Ph.D. Programs in the Life Sciences

**What is the Life Science Zurich Graduate School?** The Life Science Zurich Graduate School consists of several highly competitive PhD programs. We are run jointly by the ETH Zurich and the University of Zurich. Our programs offer research and education opportunities in a stimulating international environment for ambitious students who wish to work towards a PhD degree. If you are accepted to our school you will perform your research project in one of the participating research groups according to your scientific interest. Throughout the curriculum we offer advanced teaching and training courses. The program language is English. PhD studies usually last 4 years.

**Education:** You must hold or anticipate receiving a Master's degree or equivalent from a university in a relevant field before starting the PhD program. If you are accepted for the program you will have to register with either the University of Zurich or ETH Zurich, depending on the affiliation of the research group you are joining.

**How do I finance my PhD?** All research groups within the Life Science Zurich Graduate School provide financial support in accordance with the PhD student salary set by the Swiss National Science Foundation (between CHF 47'040.- to CHF 50'040.-).

**How is the research environment?** Our aim is to attract to Zurich the most promising young scientists from across the world. We offer you a challenging training environment, a clear mentoring system and the opportunity to perform cutting-edge research. As a PhD student you are part of a vivid scientific and social community and get the opportunity to work with the leading scientists in your field of interest. With around 500 research groups and more than 1500 PhD students, the Life Science Zurich Graduate School is one of the larger graduate schools in Europe.

**How can I apply?** Our web pages provide detailed information for submission of application. Please refer to the guidelines as we only take into consideration applications received in the required format: <http://www.lifescience-graduateschool.uzh.ch/en/application.html>

Our application deadlines are 1 July and 1 December.

### Contact details:

Dr. Susanna Bachmann  
Life Science Zurich Graduate School  
University of Zurich  
Winterthurerstrasse 190  
CH-8057 Zurich  
Switzerland  
Email: [gradschool\(at\)lifescience.uzh.ch](mailto:gradschool(at)lifescience.uzh.ch)  
<http://www.lifescience-graduateschool.uzh.ch/en.html>

life:science zurich  
graduate school

Bitte beachten Sie auch unseren Online-Stellenmarkt, wo Sie noch mehr Job-Angebote finden (<https://www.laborjournal.de/stellen>) bzw. über [www.laborjournal.de](http://www.laborjournal.de). Wie in der Printausgabe können Sie auch dort gestaltete Anzeigen (im PDF-Format bzw. als HTML-Datei) 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!



Die Universität Witten/Herdecke ist die erste und bis heute größte private und gemeinnützige Universität Deutschlands. In der Fakultät für Gesundheit, Department für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, wird zum nächstmöglichen Zeitpunkt folgende Position besetzt:

## Juniorprofessur für Experimentelle Zahnmedizin (W1-analog mit Tenure Track)

Wir suchen eine forschungserfahrene und kooperationsfähige Persönlichkeit, die die experimentelle Forschung im Department für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde unterstützt und als Koordinierungsstelle für interdisziplinäre und interprofessionelle Kooperationen in der Grundlagenforschung fungiert.

Weitere Informationen zu der Stelle und den Bewerbungsmodalitäten finden Sie unter [www.uni-wh.de/jobs](http://www.uni-wh.de/jobs)

EBERHARD KARLS  
UNIVERSITÄT  
TÜBINGEN



© realgrün Landschaftsarchitekten

## International PhD Program in Biomedicine

The University of Tübingen, Germany, has an open call for **fully funded PhD student positions**. We are looking for highly motivated graduates holding a Master's degree to join our recently funded DFG Research Training Group

### cGMP: From Bedside to Bench (GRK 2381)

aiming to gain critical new insights into cGMP's role in cancer, cardiovascular diseases, and neurological disorders.

### We offer an exceptional research and educational environment:

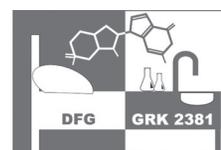
- **Multidisciplinary projects** covering biochemistry, biophysics, cell signaling, neurobiology, pharmacology, physiology
- **State-of-the-art technologies** including transgenic mouse models and advanced bio-imaging
- **Structured qualification program** with workshops, summer schools, soft skill courses, conferences, optional internships in the pharmaceutical industry
- **Strong international networking** including internships in Boston (e.g. at Harvard Medical School)

### How to Apply:

<https://uni-tuebingen.de/en/141767>

### Application Deadline:

July 15, 2020<sup>1</sup>

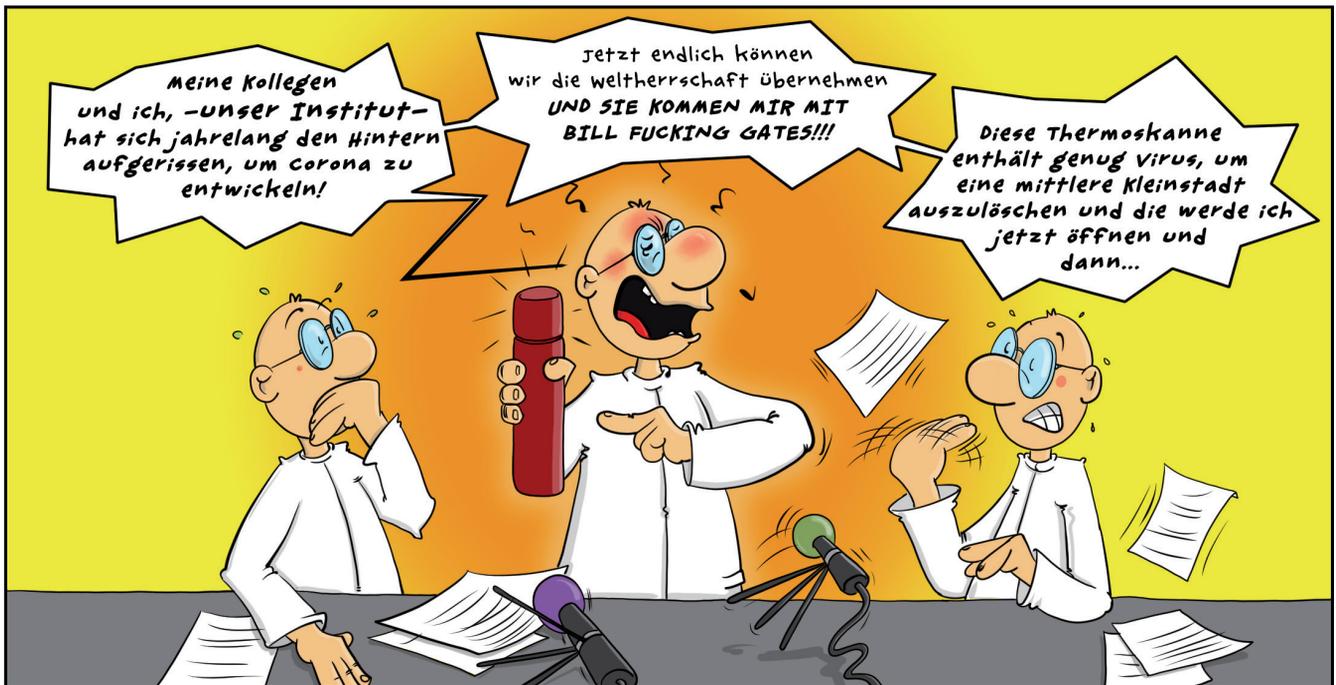
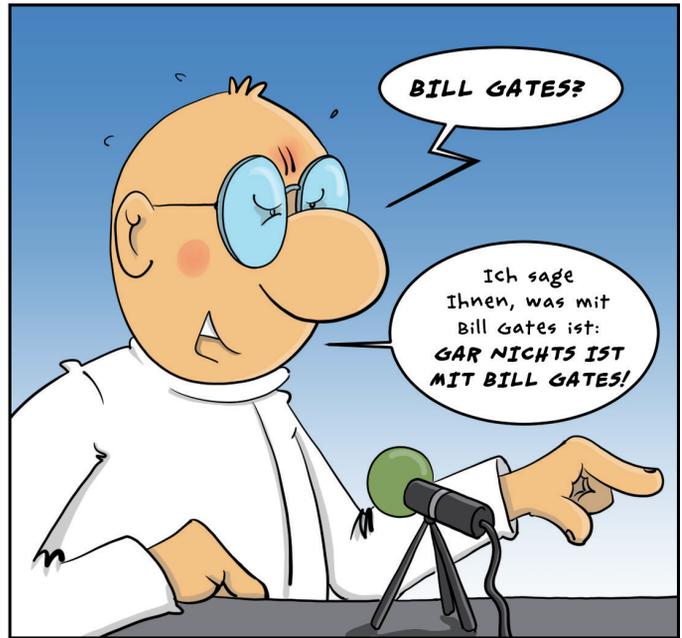


<sup>1</sup> Disabled candidates will be given preference over other equally qualified applicants. The University seeks to raise the number of women in research and teaching and urges qualified women to apply.

## ANZEIGENSCHLUSSTERMINE IM SERVICETEIL

Ausgabe 7/8-2020 (erscheint am 8.7.2020)	<b>24.6.2020</b>
Ausgabe 9-2020 (erscheint am 1.9.2020)	<b>17.8.2020</b>
Ausgabe 10-2020 (erscheint am 13.10.2020)	<b>28.9.2020</b>

Da wir im Serviceteil möglichst aktuell sein wollen, gilt hier ein besonderer Anzeigenschluss. Stellen- und Kongressanzeigen nehmen wir bis kurz vor Druckbeginn an. Aus technischen Gründen können wir leider keine genauen Termine nennen. Rufen Sie uns einfach an (0761-2925885) oder schicken Sie uns eine E-Mail („[stellen@laborjournal.de](mailto:stellen@laborjournal.de)“).



# Neugier

Wir öffnen **neue Welten**



Mit unserer  
**professionellen Beratung  
durch Fachpersonal**  
sind wir der starke Partner  
an Ihrer Seite.

[carloth.de](http://carloth.de)

Unsere Mission:  
Ihre Vision.



# The heart of the matter

## NEBNext® Ultra™ II DNA & RNA Library Prep

Die NEBNext Ultra II Kits für die Illumina Plattformen sind das Herzstück Ihrer NGS Library Preparation: mit den speziell formulierten Mastermixen und vereinfachten Arbeitsabläufen erstellen Sie selbst aus geringstem Input-Material und in kürzester „Hands-on“ Zeit exzellente und komplexe Libraries.

Der NEBNext Ultra II DNA Workflow ist dabei der Kern – leicht skalierbar und bereits für diverse Roboter-Plattformen automatisiert.

Diesen zentralen Workflow finden Sie auch in weiteren NEBNext Lösungen wieder: z.B. im Fragmentation System, in RNA-seq, Single Cell/Low Input RNA-seq oder in den NEBNext EM-seq Kits für Bisulfit-freie Epigenetikanalysen. Oder Sie kombinieren ihn einfach mit den entsprechenden NEBNext Modulen.

**Besser und einfacher kann Library Prep nicht sein!**

Weitere Informationen und kostenfreie Testmuster:  
[www.neb-online.de/ultra2](http://www.neb-online.de/ultra2)

**NEBNext® Ultra™ II DNA Library Prep Kit for Illumina®:**  
 Ein zentraler Workflow für eine Vielzahl an Applikationen

### ULTRA II DNA WORKFLOW:



**Kompletter Workflow**



- < 15 Minuten „Hands on“ Zeit
- nur 2:30 bis 3:00 Stunden gesamt

- wird eingesetzt für Whole Genome, Standard & Low Input, Exome Capture, ChIP-seq, Nice-Seq, Cut&Run-Seq, FFPE-Material, cfDNA ...

### EBENFALLS DAS HERZSTÜCK IN:

Enzymatic Methyl-Seq ohne Bisulfit-Conversion

Directional & non-directional RNA-seq

Enzymatic DNA Fragmentation System

Single Cell/Low Input RNA Library Prep

