

# LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin- und Biowissenschaften 9/2020

Special

## Archaeen

### GRÜNDEN

Biotech-Zombies und  
Start(-up)-Schwierigkeiten

### CORONA-IMPfstoff

Auf der  
Zielgeraden?

### BETÖREND

Tsetsefliegen-Lockstoff  
mit Hindernissen

# 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.



## Liebe Leserinnen und Leser,

jetzt hat uns das Virus also doch noch erwischt. Nicht unsere Lunge, sondern unseren Umsatz. Zu Zeiten des Lockdowns schien noch alles weitgehend normal zu verlaufen. Die bereits vor Corona gebuchten Anzeigen wurden auch geschaltet. Und etwas ungläubig sahen wir auf unsere Zahlen, die sich gegenüber dem Vorjahr nicht verändert hatten.

Zunächst.

Als wir vor etwas mehr als 25 Jahren *Laborjournal* starteten, standen wir vor der Frage, wie wir uns finanzieren. Abos verkaufen und mit einer anfangs dann sicher sehr kleinen Auflage starten? Dabei versuchen, die eine oder andere Anzeige an den Mann zu bringen? Oder *Laborjournal* kostenlos zu möglichst vielen Lesern bringen und hoffen, dass die Firmen, die unsere Leserinnen und Leser mit Geräten, Chemikalien und Dienstleistungen versorgen, uns als ihr Werbemedium akzeptieren?

Wir haben uns, wie Sie sicher wissen, für den zweiten Weg entschieden. Das hat gut funktioniert. Bereits nach zwei Jahren konnten sich die Gründer ein – wenn auch bescheidenes – Gehalt abzweigen.

Auch der Siegeszug des Internets konnte uns vorerst nichts anhaben. Erstens waren wir – quasi als Pioniere – von Anfang an dabei. Und zweitens war das größte Problem für die Printmedien zunächst, dass die Menschen im Internet nahezu alles kostenlos bekamen. Weswegen sie es kaum einsahen, noch 500 Euro im Jahr für eine Tageszeitung auszugeben – oder 200 für ein Nachrichtenmagazin. Diese erste Pressekrise ist noch an uns vorbeigezogen. Schließlich waren wir ja auch Pioniere im Bereitstellen von kostenlosen Inhalten.

Etwa ab 2010 begann die Entwicklung auch gegen uns zu arbeiten. Das Internet

wurde mobil und YouTube und die „Sozialen“ Medien haben den Medienkonsum der Menschen noch einmal grundlegend verändert. Bild, Ton und Video verdrängen zunehmend den Text und darauf aufbauend entwickelten Google und Co. neue Werbeformen. Und wenn die entsprechende personalisierte Werbung so toll ist, dann kann es Zeitschriftenwerbung ja nicht mehr sein. Damit kann man schließlich keine personalisierten Kundenkontakte, neudeutsch *Leads*, generieren. Zeitschriftenwerbung ist eher wie ein Marktschreier, der möglichst laut und auffällig sein muss, um seine Waren zu verkaufen. Personalisierte Online-Werbung dagegen ist eher wie ein Vertreter oder bestenfalls ein Kumpel, der an der Haustür klingelt und Dir ein ganz tolles Produkt empfiehlt. Auch wenn Du das schon längst im Schrank stehen hast.

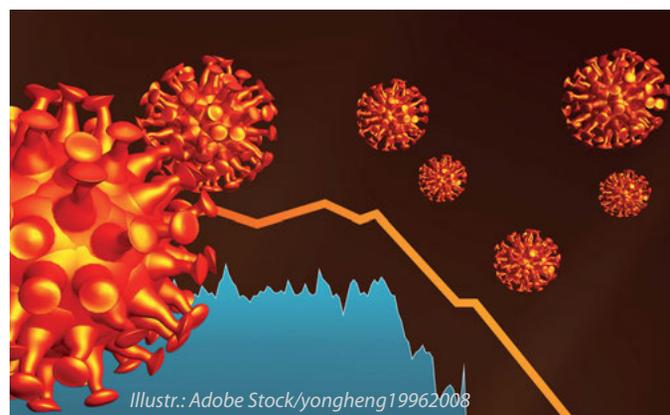
Seit etwa 2010 haben also auch wir vom *Laborjournal* sinkende Umsätze. Moderat aber stetig. Da war Sparen angesagt. Und Umbau. Attraktiveres Design, mehr Leserfreundlichkeit und vor allem ein großes Online-Angebot wurden auf den Weg gebracht.

Letztes Jahr dachten wir dann, den Trend gestoppt zu haben. Das war kurz vor knapp. Viel weniger durfte es auch nicht werden. Aber jetzt, seit Juni, erleben wir als Spätfolge des Lockdowns (wie fast alle Printmedien) einen Umsatzeinbruch, der bedrohlich ist.

Allerdings wollen wir hier nicht einfach das Licht ausknipsen. Vorher wollen wir noch das eine oder andere versuchen. Was genau das sein wird, diskutieren wir gerade. Aber

sehr wahrscheinlich werden auch Sie als Leserinnen und Leser dabei eine Rolle spielen. Wir werden sicher Wege ausbaldowern, wie Sie uns finanziell unterstützen können. Vielleicht über bezahlte Abos oder über ein *Funding*, oder, oder, oder...

Zugegeben, es fällt uns nicht leicht, so auf Sie zuzukommen. Bisher hat es ein wenig zu unserem Ethos gehört, für Sie kostenlos zu sein und uns mithilfe derjenigen Firmen



zu finanzieren, die mit Ihnen ihr Geld verdienen. Aber bevor wir aufgeben und in Schönheit sterben, werden wir Sie um Unterstützung bitten. Oder vielleicht haben ja Sie eine ganz andere Idee für uns. Gerne melden!

Und womöglich öffnet sich gar ein Weg in eine neue finanzielle Unabhängigkeit, die wieder neue Möglichkeiten eröffnet. Inhaltlich waren wir immer unabhängig und werden es auch bleiben – solange es uns eben gibt.

Haben Sie viel Spaß beim Lesen dieser Ausgabe. Und wenn Sie die ausgelesen haben, finden sie mehr *Laborjournal* auf [www.laborjournal.de](http://www.laborjournal.de).



NACHRICHTEN



- 6 Das besondere Foto: „Nieren-Geist“ / Comic: Forscher Ernst
- 8 Fokussiert: Inkubiert / Proteste gegen Genome-Editing-Ausschreibungsstopp
- 10 Frisch gefördert: Therapieentwicklung Multiple Sklerose / DFG-Graduiertenkollegs / DNA-Barcoding-Projekt / Förderungen zur Brustkrebsbekämpfung

HINTERGRUND



- 12 Corona-Impfstoffe: Wann kommt der Schutz vor COVID-19?
- 18 Paradigmenwechsel gefordert: Mehr Vielfalt bei Tierversuchen

SERIEN



- 22 Wissenschaftsnarr (31): Von Maus zu Mensch durch das Tal des Todes
- 25 Erlebnisse einer TA (137): Eiskisten-Hokuspokus
- 53 Wirkstoff des Monats (9): Givlaari (Givorisan)
- 72 Wo gibt's Geld? (15): Horizon Europe

JOURNAL-CLUB



- 26 Journal-Club kompakt
- 27 Schöne Biologie: Der Zweck heiligt das Basteln
- 28 Betörend in Frankfurt: Günstiger Tsetsefliegen-Lockstoff aus Hefen
- 30 IT in Graz: Die Programmiersprache des Gehirns
- 32 Stichwort des Monats: Zellextension



Mehr als dreißig Impfstoffkandidaten gegen SARS-CoV-2 haben es bisher in die klinische Prüfung geschafft. Aber können wir innerhalb der nächsten Monate tatsächlich einen Schutz vor COVID-19 erwarten? Seite 12



Tsetsefliegen übertragen die Schlafkrankheit, was in Afrika zu teils erheblichen wirtschaftlichen Schäden führt. Denn die Insekten infizieren auch Weidetiere mit dem Trypanosoma-Erreger und töten sie damit. In Frankfurt tüfteln Molekularbiologen deshalb an einer günstigen Methode, Tsetsefliegen-Lockstoffe herzustellen – mit Erfolg. Seite 28

# „ Unser Titelthema: Archaeen-Special

Lange Zeit gingen Mikrobiologen davon aus, dass Archaeen nur extreme Habitats besiedeln. In den letzten Jahren stießen sie jedoch auch in unspektakulären Lebensräumen auf Vertreter dieser Domäne. Von vielen kennt man bisher nur das Genom – sie zu kultivieren, ist oft eine Kunst für sich. Mehr ab Seite 38.

## STATISTIK



- 34 Publikationsanalyse:  
Nieren- und Hochdruck-  
forschung

## SONSTIGES

- 24 Impressum  
33 Preisrätsel:  
Die Küchentrick-  
Profiteure  
82 Comic: Die „Lab-Files“  
von Chris Schlag

## SPECIAL



### Archaeen

- 38 Extrem alltäglich:  
Archaeen im Ökosystem  
42 Wie im Wilden Westen:  
Gespräch mit Alexander  
Probst über die Nomen-  
klatur und Taxonomie  
der Archaeen  
44 Komplexe  
Kulturbedingungen:  
Gespräch mit Ruth  
Schmitz-Streit  
46 Vorsicht! Heiß und  
exotisch – Besuch im  
Archaeenzentrum an  
der Uni Regensburg  
50 Firmenporträt:  
Electrochaea (Planegg)

## WIRTSCHAFT



- 52 Wirtschaft-News  
54 Start(-up)-Schwierig-  
keiten in der  
Biotech-Branche  
58 Produktübersicht:  
Antikörperreini-  
gungs-Kits  
64 Neue Produkte

## METHODEN



- 66 Neulich an der Bench:  
Natürliche Transforma-  
tion in filamentösen  
Cyanobakterien  
68 Auf dem Weg zu  
SARS-CoV-2-Massentests

## SERVICE

- 76 Kongresse  
78 Fortbildungen  
80 Stellenmarkt

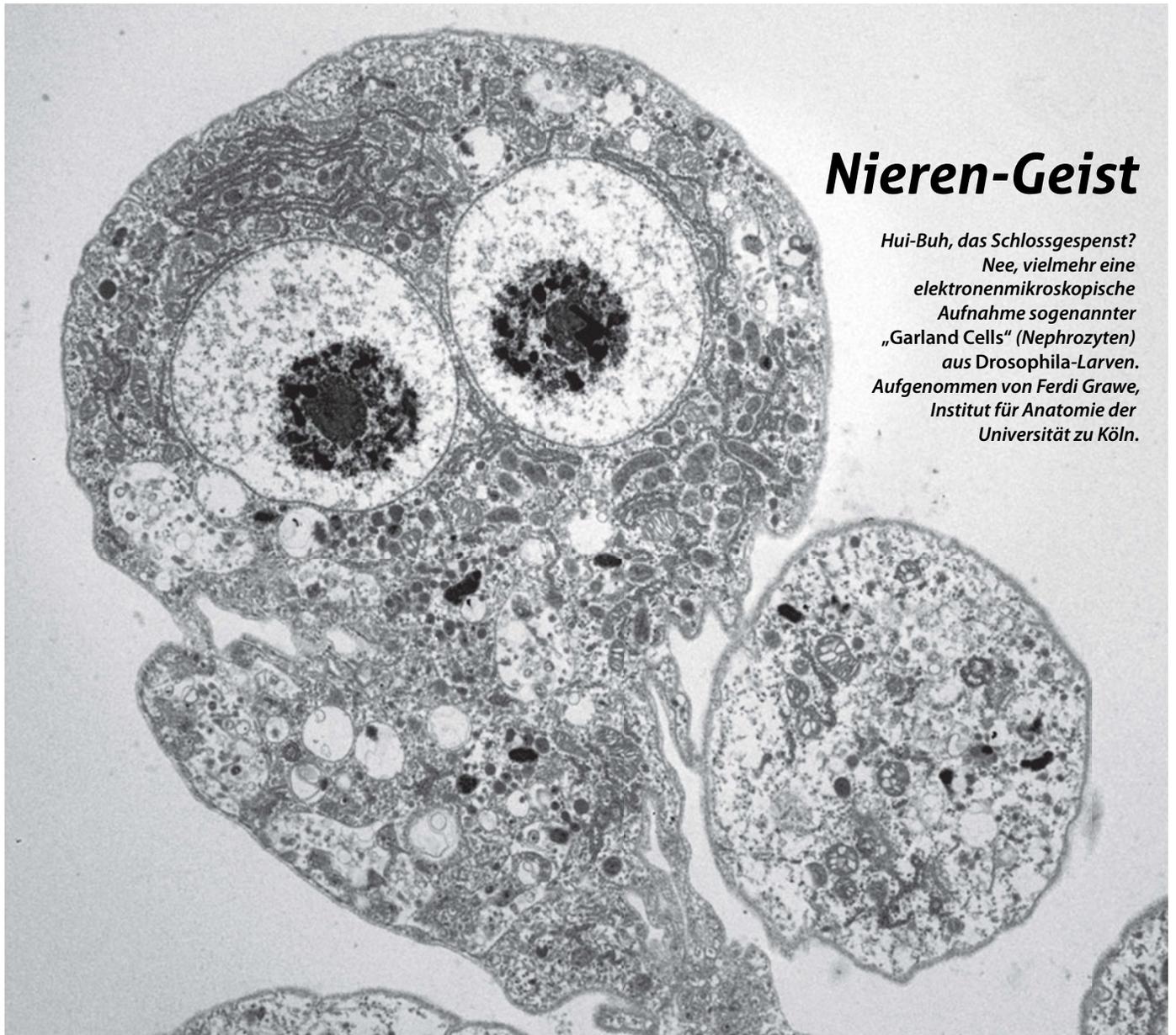


Preiswürdiges Gründen oder  
Gründen um jeden Preis? Die  
Meinungen zu deutschen  
Biotech-Start-ups gehen auseinan-  
der. Einigkeit herrscht aber in einem  
Punkt: Da geht noch was. Ein  
Überblick ab Seite 54.

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

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

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



## Nieren-Geist

*Hui-Buh, das Schlossgespenst?  
Nee, vielmehr eine  
elektronenmikroskopische  
Aufnahme sogenannter  
„Garland Cells“ (Nephrozyten)  
aus Drosophila-Larven.  
Aufgenommen von Ferdi Grawe,  
Institut für Anatomie der  
Universität zu Köln.*

## Forscher Ernst

von Rafael Florés



analytica 2020

19.–22. Oktober  
Halle A2 / Stand 101

Wir freuen uns auf Sie!



## Überprüfen Sie Pipetten aller Marken Zuverlässig und in nur wenigen Sekunden

**Eine schnelle, praktische Möglichkeit zur Überprüfung der Genauigkeit einer Pipette.**

Mit SmartCheck™ überprüfen Sie die Leistung von Pipetten jeder beliebigen Marke für das Dosieren von Volumina zwischen 10–1000 µl. Auch einzelne Kanäle von Mehrkanalpipetten können mit SmartCheck überprüft werden.

SmartCheck ist das einzige auf ISO 8655 basierende automatische Gerät zur Pipettenüberprüfung auf dem Markt. SmartCheck nimmt volumetrische Messungen nach der gravimetrischen Methode vor und berechnet den zufälligen und systematischen Fehler auf der Grundlage von vier Messungen. Nach maximal 60 Sekunden wird eine Bestanden-/Nicht-Bestanden-Angabe für das Instrument ausgegeben.

SmartCheck ist ebenso ein perfektes Gerät für die Schulung und Verbesserung der Pipettiertechnik.

Mettler-Toledo GmbH, Ockerweg 3, 35396 Gießen | Tel.: +49 (0)641 507 444 | MTVerkaufD@mt.com

► [www.mt.com/SmartCheck](http://www.mt.com/SmartCheck)

METTLER TOLEDO

## Inkubiert

Bevor die Gelder eines bewilligten Förderantrags fließen, muss man einen gewissen Regelkatalog unterschreiben – unter anderem mit dem Ziel, dass man ja kein Schindluder mit den Fördermitteln treibe. Einige dieser Regeln können in der Praxis jedoch leicht zu gewissen Absurditäten führen...

Ein besonders markantes Beispiel hierfür zitieren drei US-Forscher in ihrer Umfragestudie mit dem Titel „Normal Misbehavior: Scientists Talk About the Ethics of Research“ (J. Empir. Res. Hum. Res. Ethics 1(1): 43-50). Einer der Befragten berichtete demnach – sinngemäß übersetzt – Folgendes:

„Sagen wir, mir wurden zwei verschiedene Förderanträge bewilligt. Nach den Regeln der Förderer muss ich jetzt zwei Flaschen der gleichen Chemikalie kaufen, weil ich etwas, das ich mit Geldern des einen Grants angeschafft habe, nicht für Projekte verwenden darf, die von einem anderen Geldgeber gefördert werden.“

Spinnen wir das jetzt mal weiter. Wenn ich also Grants von fünf verschiedenen Förderern habe, muss ich theoretisch auch fünf Flaschen der gleichen Chemikalie kaufen. Dabei muss ich jedes Mal unterschreiben, dass der für die Flasche aufgewendete Betrag jeweils aus dem Topf mit denjenigen Mitteln stammt, die genau für dieses Projekt bewilligt wurden. Womit ich gleichsam umgekehrt bestätige, dass ich das Zeug auch ausschließlich für dieses eine Projekt kaufe und nur darin einsetze...

Natürlich mache ich das aber nicht so, sondern benutze ein und dieselbe Flasche durch die Bank in allen Projekten. Wäre ja auch völlig verrückt, für jedes einzelne Projekt jeweils ein eigenes Set an Standard-Chemikalien wie etwa NaCl oder Agarose anzuschaffen...“

Natürlich steht diese Regel irgendwo unter vielen, die allesamt dazu dienen sollen, potenziellem Missbrauch von Fördergeldern vorzubeugen. Was ja tatsächlich ein gerechtfertigtes Ziel ist. Wenn die Einhaltung dieser Regeln allerdings in der Praxis wiederholt zu derart abstrusen Situationen führt, wie hier geschildert, dann dürfte man – quasi als Kollateralschaden – wohl auch noch etwas anderes erreichen: Dass die Betroffenen sich stets überlegen, wie sie sich um solche Regeln herummanövrieren können. Und irgendwie kann man ihnen das nicht mal groß zum Vorwurf machen.

Ralf Neumann

## Fokussiert

### Proteste gegen Genome-Editing-Ausschreibungsstopp

## Um des lieben Parteifriedens willen

Baden-Württembergs Ministerpräsident Winfried Kretschmann hat ein fünf Millionen Euro schweres Forschungsprogramm mit dem Titel „Genome Editing – mit Biotechnologie zu einer nachhaltigen Landwirtschaft“ gestoppt. Dieses war zuvor von seiner Wissenschaftsministerin und Grünen-Parteifreundin Theresia Bauer ausgeschrieben worden.

Die potenziell Betroffenen erfuhren davon erst durch einen Bericht in der *Stuttgarter Zeitung*. So schreibt es jedenfalls das unabhängige Netzwerk „Progressive Agrarwende“. Dieses hatte Kretschmann umgehend mit dem Protest von über hundert Wissenschaftlern aus ganz Deutschland und darüber hinaus konfrontiert.



Foto: Grüne BW

Macht sich gerade unbeliebt bei Pflanzenforschern: Winfried Kretschmann

In dem offenen Brief heißt es: „Die Entscheidung hat uns irritiert und besorgt. Sie schadet sowohl dem Wissenschaftsstandort Baden-Württemberg als auch Deutschland massiv.“

Für eine nachhaltige Landwirtschaft [...] sei es essentiell, evidenzbasierte Lösungsstrategien zu entwickeln, schreiben die Initiatoren weiter. Daher sei es „unbedingt notwendig, die Forschung über Genome Editing zuzulassen, damit Potentiale und Risiken differenziert abgeschätzt werden können.“ Schließlich hätten „mehr als 1200 Freisetzungsversuche mit transgenen Pflanzen, die bis 2012 an über 300 Orten in Deutschland durchgeführt wurden, gezeigt, dass die gesetzlichen Vorgaben eine sichere Versuchsdurchführung gewährleisten und auch bei diesen, mit klassischer Gentechnik erzeugten Pflanzen, keine Gefahr für Mensch und Umwelt besteht.“ Gerade jetzt seien aber „neue gentechnische Verfahren wie CRISPR/Cas9 nicht nur enorm wichtig für die Forschung, sondern können auch ein wichtiger Baustein für eine zukunftsfähigere Landwirtschaft sein.“

Die klare Forderung der Unterzeichner: „Wir plädieren deshalb dafür, das geplante For-

schungsprogramm auszuschreiben, um in dessen Rahmen weitere Erkenntnisse über Potentiale und mögliche Risiken der neuen Züchtungsmethoden zu gewinnen. Nur darauf kann eine sachliche und konstruktive Debatte basieren, die Chancen und Risiken im Sinne einer nachhaltigen, produktiven Landwirtschaft abwägt.“

Doch das war nicht der einzige Protest. Zeitgleich erschien ein zweiter offener Brief, den Karl Schmid, Pflanzenforscher an der Universität Hohenheim, koordinierte – und den mit ihm acht weitere Professoren aus baden-württembergischen Forschungseinrichtungen unterschrieben.

Darin argumentieren sie ähnlich wie die „Progressive Agrarwende“, werden zugleich aber persönlicher: „Als Forschende an baden-württembergischen Forschungseinrichtungen im Bereich der Pflanzenwissenschaften haben wir den Dialog, den Frau Bauer bereits seit einiger Zeit mit Wissenschaftlern unterschiedlichster Richtungen führt, sehr begrüßt. Die Einrichtung des Forschungsprogramms erschien uns als logische Konsequenz dieses Dialogs.“ Und an Kretschmann gerichtet: „In Ihren Reden und Ansprachen haben Sie wiederholt auf die mutigen Entscheidungen im Hinblick auf die großen Herausforderungen unserer Zeit aufgerufen. Die Entscheidung des MWKs [Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst] unter Ministerin Bauer, ein Forschungsprogramm zum Genome Editing aufzulegen, war eine solche mutige und zukunftsorientierte Entscheidung. Wir bitten Sie deshalb, sich für eine Klärung der im politischen Bereich aufgeworfenen Fragen zum Genome Editing einzusetzen, um in naher Zukunft eine erneute Ausschreibung dieses Forschungsprogramms zu ermöglichen.“

Und Kretschmann selbst? Der diktierte der *Stuttgarter Zeitung*, dass „Forschung zwar notwendig [sei], um die Chancen und Risiken neuer Verfahren kennenzulernen“, ließ aber gleichzeitig durchblicken, dass die innerparteilichen Kontroversen der Grünen um den Einsatz von Gentechnik in der Landwirtschaft das Hauptmotiv für sein Einschreiten war. Diesen Konflikt könne man nicht so schnell lösen, zitiert ihn die *Stuttgarter Zeitung*. Und deshalb habe er mit der Ministerin besprochen, dass sie dieses Forschungsvorhaben auf Eis legt.

Wird hier ernsthaft potenzieller wissenschaftlicher Fortschritt zum Bauernopfer für die Konflikt-Befriedigung einer Landespartei?

Ralf Neumann

# 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  
**LABORJOURNAL**-Shop unter:  
[www.laborjournal.de/rubric/shop](http://www.laborjournal.de/rubric/shop)

## Preise kompakt

» Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) verleiht den Ursula-M.-Händel-Tierschutzpreis dieses Jahr an **Marcel Leist** von der Universität Konstanz und **Thomas Hartung**, der ebenfalls an der Uni Konstanz, aber auch an der Johns Hopkins University in den USA forscht. Die Preisträger erhalten die mit 80.000 Euro dotierte Auszeichnung für ihr Lebenswerk in der versuchstierfreien Forschung. Ein Beispiel: Leist und Hartung untersuchen die Toxizität von unerforschten Substanzen lieber mit Zell- anstatt Tiermodellen (siehe auch [laborjournal.de/editorials/2052.php](http://laborjournal.de/editorials/2052.php)).

» **Botond Roska** hat ein Ziel: Erblindenden die Sehfähigkeit zurückgeben. In Basel forscht er an der medizinischen und naturwissenschaftlichen Fakultät und dem Institut für Molekulare und Klinische Ophthalmologie mit in vitro gezüchteten Retinas aus menschlichen Hautzellen. Die Körber-Stiftung ehrt Roska nun mit dem Körber-Preis für die Europäische Wissenschaft 2020. Das Preisgeld von einer Million Euro soll die Entwicklung neuartiger Therapien für verschiedene Augenerkrankungen beschleunigen.

» Bald hält **Thomas F. Meyer** als diesjähriger Preisträger die Robert-Koch-Medaille in Gold in seinen Händen. Meyer, derzeit am Berliner Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, demnächst an der Kieler Christian-Albrechts-Universität, erforscht die Rolle von Infektionen bei der Krebsentstehung. Seine Expertise konnte er in der Vergangenheit bereits unter Beweis stellen: So hat er etwa gezeigt, dass *Helicobacter pylori* bei der Entstehung von Magenkrebs mitwirken kann.

» Rhabdoidtumore sind seltene, sehr aggressiv wachsende Tumore, die bei Säuglingen und Kleinkindern in den ersten zwei Lebensjahren auftreten und nur selten heilbar sind. Der Heidelberger Mediziner **Pascal Johann** vom Deutschen Krebsforschungszentrum und Universitätsklinikum hat mit zahlreichen Publikationen zur molekularen Charakterisierung dieser Tumorart beigetragen. Die Dres.-Carl-Maximilian-und-Carl-Manfred-Bayer-Stiftung möchte das honorieren und verleiht ihm den diesjährigen Württembergischen Krebspreis mit samt 20.000 Euro. -JM-

# Frisch gefördert

## BMBF I

### Niedergang der Nervenzellen

Multiple Sklerose ist eine chronisch verlaufende, entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, bei der der Ionenkanal *Transient Receptor Potential Melastatin 4* (TRPM4) eine tragende Rolle spielt. Denn ein Blockieren des Kanals verringert nachweislich den neuronalen Zellschaden. Ein Team um Projektkoordinator **Philip Gribbon** vom Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Ökologie in Schmallenberg möchte in Kooperation mit dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf TRPM4 als Zielstruktur weiter untersuchen. Außerdem haben sie bereits Wirkstoffkandidaten im Blick, die noch validiert werden sollen. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) unterstützt das Vorhaben mit 1,2 Millionen Euro.

## DFG-Graduiertenkollegs

### Nachwuchs aufgepasst!

Zur Stärkung des wissenschaftlichen Nachwuchses richtet die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) elf neue Graduiertenkollegs ein, die für zunächst viereinhalb Jahre mit insgesamt 56 Millionen Euro gefördert werden. Darin enthalten ist eine 22-prozentige Programmpauschale für indirekte Kosten aus den Projekten. Über die Hälfte der Kollegs geht biologisch-medizinischen Fragen nach:

» „*Innovative Schnittstellen zur Retina für optimiertes künstliches Sehen – InnoRetVision*“ – Sprecher: **Peter Walter**, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen; ebenfalls antragstellend: Universität Duisburg-Essen

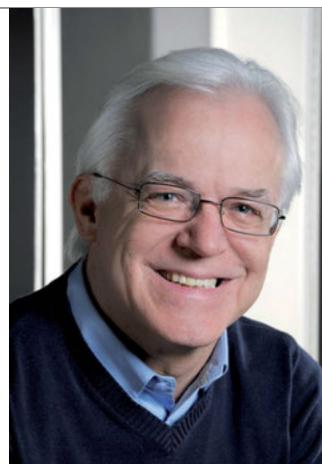
» „*Einfluss von Genotoxinen auf die Differenzierungseffizienz muriner und humaner Stamm- und Progenitorzellen sowie die Funktionalität von daraus abgeleiteten differenzierten Zelltypen*“ – Sprecher: **Gerhard Fritz**, Universität Düsseldorf

» „*Wissens- und datenbasierte Personalisierung von Medizin am Point of Care*“ – Sprecherin: **Britta Böckmann**, Universität Duisburg-Essen und Fachhochschule Dortmund

» „*FAIR – Feinabstimmung der adaptiven Immunantwort*“ – Sprecher: **Hans-Martin Jäck**, Universität Erlangen-Nürnberg

» „*Verknüpfung von Bildanalyse und Molekularen Lebenswissenschaften (Imol)*“ – Sprecher: **Achilleas Frangakis**, Universität Frankfurt/Main

» „*Entschlüsselung zellulärer Proteasefunktionen durch Identifizierung und Analyse von Proteasesubstraten (ProtPath)*“ – Sprecher: **Thomas Reinheckel**, Universität Freiburg



In der AG von Hans-Martin Jäck kann dank der DFG bald der wissenschaftliche Nachwuchs das menschliche Immunsystem erforschen. Foto: FAU

## BMBF II

### Krabbelnde Schätze im Dunkeln

In der mitteleuropäischen Fauna schlummern allein in den Tiergruppen der Insekten und Spinnentiere schätzungsweise noch Tausende unbekannte Arten. Zoologen möchten diese Wissenslücke schließen und werden dafür vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) mit mehr als 5,3 Millionen Euro ausgestattet. Der Plan: Zwölf Doktoranden durchforsten über drei Jahre die Zoologische Staatssammlung München (ZSM), das Zoologische Forschungsmuseum Alexander Koenig

in Bonn sowie das Staatliche Museum für Naturkunde in Stuttgart, um wenig oder gänzlich unbekannte Arten der deutschen Fauna genetisch zu erfassen. Das Vorhaben ist Teil des nationalen DNA-Barcoding-Projektes „*German Barcode of Life*“ (GBOL), das damit in die dritte Runde geht. Die Koordination von „*GBOL III: Dark Taxa*“ übernimmt **Stefan Schmidt** von der ZSM. Mit von der Partie sind außerdem die Universität Würzburg und die Entomologische Gesellschaft Krefeld.

## Förderung kompakt

» Das BMBF hat die Fördermittel zur SARS-CoV-2-Erforschung verdreifacht. Damit stehen knapp neunzig Projekten – darunter Grundlagenforschung, klinische Studien sowie Analysen ethischer, rechtlicher und sozialer Fragestellungen – insgesamt 45 Millionen Euro zur Verfügung. Die ersten Projekte sind bereits gestartet. -JM-

### BMBF III

## Förderungen zur Brustkrebsbekämpfung

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) hat die Förderung von zwei Projekten zur Bekämpfung von Brustkrebs bewilligt.

**Christoph Ritter** von der Universität Greifswald koordiniert eines der beiden Projekte. Zusammen mit **Andreas Hilgeroth** von der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg sowie **Burkhard Hinz** von der Universitätsmedizin Rostock möchte er mit neuartigen Substanzen gleich verschiedene Arten von fortgeschrittenem Brustkrebs behandeln. Im Fokus der Forscher liegt die *Breast Tumor Kinase* (Brk), die häufig in Krebszellen vorkommt und in deren Zellmembranen sitzt. 2014 konnte ein Team um Ritter und Hilgeroth zeigen, dass das Molekül 4-Anilino Pyrido[2,3-b]Indol die Eigenaktivierung von Brk hemmt (*Medchemcomm*, doi: 10.1039/C4MD00028E). Mittlerweile sind gleich mehrere derartige Wirkstoff-Kandidaten (darunter Pyrido-anellierte Indole und Pyrido-Pyrrole) patentiert (US9901570B2). Das BMBF fördert das Projekt mit einer Million Euro.

In Jena verfolgt man einen anderen Ansatz. An der Friedrich-Schiller-Universität und dem Leibniz-Institut für Altersforschung haben Forscher um **Björn von Eyss** und **Hans-Dieter Arndt** das Protein TRPS1 (*Trichorhinalphalangeal Syndrome Type I*) im Visier, um damit das triple-negative Mammakarzinom zu behandeln. Ein Team um von Eyss hatte 2018 die Rolle von TRPS1 weiter entschlüsselt und herausgefunden, dass das Herunterregulieren des Proteins das Tumorstadium senkt. Praktischerweise kommt TRPS1 hauptsächlich in Zellen des Brustgewebes vor, die Hemmung des Proteins führt deshalb wahrscheinlich zu geringeren Nebenwirkungen als die bisher eingesetzten Medikamente gegen das besonders aggressive

Karzinom. Das BMBF unterstützt das Projekt mit dem Namen „*Targeting TRPS1 in Breast Cancer*“ für die nächsten zwei Jahre mit insgesamt 832.000 Euro, als Industrie-Mentorin ist Hélène Chéry Hernandez mit an Bord. *Juliet Merz*

**Julabo**  
THE TEMPERATURE CONTROL COMPANY

**DYNEO™**  
Dynamisch. Intuitiv.  
-50 °C ... +200 °C

Mehr Informationen  
[www.julabo.com](http://www.julabo.com)

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

# Corona-Impfstoffe: Die Ziellinie im Blick?

Sechsendreißig Impfstoffkandidaten gegen SARS-CoV-2 haben es bisher in die klinische Prüfung geschafft. Über einhundert weitere befinden sich in der präklinischen Entwicklung. Laut Pharmabranche sollen sichere Corona-Vakzine 2021 zur Verfügung stehen. Können wir innerhalb der nächsten Monate tatsächlich einen Schutz vor COVID-19 erwarten?

Im Durchschnitt dauert es 10,7 Jahre bis zur behördlichen Zulassung eines Impfstoffkandidaten (*PLoS One*, doi: 10.1371/journal.pone.0057755). Bisheriger Rekordhalter ist der Mumps-Impfstoff mit nur vier Jahren Entwicklungszeit. Die Kombinationsimpfstoffe der Kinderheilkunde brauchten dagegen zehn bis zwölf Jahre. Mit den Vakzinen gegen Papillom- und Rotaviren dauerte es fünfzehn Jahre, auf diejenigen gegen Varizellen und Influenza mussten wir gar dreißig Jahre warten. Gegen Hepatitis-C-, HI- und Dengue-Viren sowie gegen *Plasmodium*-Stämme und *Mycobacterium tuberculosis* gibt es auch nach dreißig Jahren noch immer keine Impfungen. Eine SARS-CoV-2-Vakzine soll hingegen nach nur zwölf bis achtzehn Monaten Entwicklungszeit zur Verfügung stehen...

Dieses ehrgeizige Ziel verfolgen zweihundert Arbeitsgruppen in Universitäten, Forschungseinrichtungen und Biotech-Firmen. Eine Handvoll ihrer Impfstoffkandidaten hat es bereits in klinische Phase 3 geschafft. AstraZenecas AZD1222 beispielsweise, für das der Pharmakonzern in Kooperation mit der Universität Oxford die DNA-Sequenz des SARS-CoV-2-Spike-Proteins (S) in den nicht replizieren-

den Adenovirus-Vektor ChAdOx1 einbrachte, wird seit Juni 2020 in Großbritannien, Brasilien und Südafrika in klinischen Phase-3-Studien getestet. Bereits ab Ende 2020 sollen bis zu 400 Millionen Dosen davon ausgeliefert werden.

Grünes Licht für Phase 3 erhielt ebenso CanSino Biologics' Impfstoffkandidat Ad5-nCoV. Wie die meisten Mitbewerber enthält auch dessen Adenovirus-Vektor die genetische Information des S-Proteins. Tausende Freiwillige des chinesischen Militärs testeten gegenwärtig dessen Effizienz.

Am 11. August verkündet derweil Russlands Präsident Wladimir Putin die „Registrierung“ (quasi eine Art Notfallzulassung) eines SARS-CoV-2-Impfstoffs mit dem Namen Sputnik V, beziehungsweise Gam-COVID-Vac. Der Vektorimpfstoff, entwickelt im Gamaleya-Institut in Moskau, soll laut seiner Registrierungsbescheinigung vom Gesundheitsministerium der Russischen Föderation am 1. Januar 2021 in den zivilen Verkehr eingeführt werden – obwohl umfangreiche Daten aus Phase-3-Studien fehlen. In einer Stellungnahme warnt das Paul-Ehrlich-Institut zusammen mit der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sowie internationalen Expertinnen und Experten vor zu

großer Eile bei der Impfstoffzulassung. Laut der Registrierungsbescheinigung von Sputnik V sollen klinische Tests nach der „Registrierung“ folgen.

## Impfstoff-Marathon

Der Vakzine-Kandidat mRNA-1273 der US-Biotechfirma Moderna setzt dagegen auf *in vitro* transkribierte mRNA des S-Proteins, die als zelleigenes Botenmolekül getarnt die menschliche Proteinsynthese-Maschinerie kapern und Immunreaktionen auslösen soll. Auch dieser wird seit Ende Juli 2020 in einer klinischen Phase-3-Studie evaluiert.

Ugur Sahin, CEO der Mainzer Firma BioNTech, erklärt, wie der jahrzehntelange Marathon der Impfstoffentwicklung auf ein 4 x 100 m Staffelf Rennen reduziert wird: „Der Schlüssel heißt Parallelisierung. Wir entwickeln unser mRNA-Vakzin BNT162 in Rekordzeit, indem wir sicherstellen, dass der Entwicklungsprozess ununterbrochen mit maximaler Geschwindigkeit läuft. Dazu gehört auch, dass wir Informationen aus verschiedenen Quellen nicht wie üblicherweise sequenziell, sondern koordiniert parallel erheben.“



Mehrere Impfstoffkandidaten parallel zu entwickeln und kostenintensive Schritte vor Abschluss vorheriger Phasen zu beginnen, machen diesen Ansatz extrem teuer. Zu Pandemiezeiten liefert er aber den entscheidenden Vorteil: Er verkürzt die Entwicklungszeit um vier bis fünf Jahre.

Sahin erläutert die zweite Stellschraube: „Falls unsere klinischen Studien erfolgreich sind, wollen wir in der Lage sein, große Mengen Impfstoff auszuliefern. Deshalb bauen wir in Kooperation mit Pfizer bereits jetzt unsere Herstellungskapazitäten aus. Wir glauben, dass mehr als zehn Milliarden Impfdosen weltweit nötig sind, um COVID-19 dauerhaft in den Griff zu bekommen.“

Eine Impfstoff-Fabrik muss auf die Anforderungen der jeweiligen Vakzine zugeschnitten sein. Ihr Bau verschlingt je nach Automatisierung, notwendigen Prozess- und Kontrollen sowie Nebenkosten bis zu 650 Millionen Euro und dauert im Schnitt sieben Jahre. Die Gesamtkosten für 25 Jahre Betrieb belaufen sich auf 1,4 Milliarden Euro (*Vaccine*, doi: 10.1016/j.vaccine.2017.06.003). Den Bau einer Produktionsstätte ohne behördliche Zulassung eines Impfstoffs zu beginnen, ist somit eine kostspielige und risikoreiche Angelegenheit. Doch Parallelisierung und zeitgleicher Fabrikbau verkürzen die Impfstoffentwicklung um ein ganzes Jahrzehnt, wie ein Meinungsartikel in der *New York Times* mit hübschen Schieberegeln vor Augen führt: <https://tinyurl.com/y8qo3hoq>.

Parallelisierung bedeutet dabei nicht, das klinische Studienprogramm trotz Pandemie-

drucks zu verkürzen. Das öffentliche Vertrauen in Impfbemühungen ist erschüttert genug. Eine Zulassung nur auf Basis von Phase-1/2-Ergebnissen kommt weder für die europäische Arzneimittelagentur (EMA) noch für die US-amerikanische Arzneimittelbehörde (FDA) in Frage. Allerdings bearbeitet die EMA alle Zulassungsverfahren für COVID-19-Impfstoffe und -therapeutika mit Priorität. Zugleich erteilt die FDA temporäre *Emergency Use Authorizations*, die das Zulassungsverfahren um Monate beschleunigen. Für solch eine Sonderzulassung muss ein SARS-CoV-2-Vakzine-Kandidat eine COVID-19-Erkrankung um fünfzig Prozent effizienter verhindern als ein Placebo. Bisher gewährte die FDA solche Sonderzulassungen allerdings nur für *In-vitro*-Diagnostik- und Antikörpertests sowie für persönliche Schutzausrüstung und Beatmungsgeräte.

## Keine Garantie

Rein logistisch könnte ein SARS-CoV-2-Impfstoff also 2021 zur Verfügung stehen. Dennoch dienen entsprechende Pressemitteilungen vielleicht weniger dem Gesundheitsschutz als den Aktieninhabern und Geldgebern. Denn allzu optimistische Prognosen übersehen den ausgeprägten Empirismus in der Impfstoffentwicklung. Einen einfachen Automatismus und eine Garantie auf einen Impfstoff bis zu irgendeinem Datum gibt es nicht.

Unsere effektivsten Impfungen gegen Infektionen durch RNA-Viren wie SARS-CoV-2 sind tri- und quadrivalente Vakzine, zum Beispiel gegen die saisonale Grippe. Selbst in Jahren,

in denen sie zum zirkulierenden Virusstamm passen, schützen sie nur 10 bis 60 Prozent der geimpften Personen vor Erkrankung (*cdc.gov/flu/vaccines-work/past-seasons-estimates.html*). Auch Impfungen gegen Streptokokken-verursachte Pneumonien zeigen nur 48- bis 64-prozentige Wirksamkeit (*PLoS One*, doi: 10.1371/journal.pone.0169368). Sollten wir von Impfstoffen gegen andere respiratorische Pathologien höhere Wirksamkeiten erwarten?

Was diese Frage für COVID-19 bedeutet, verdeutlicht ein Vergleich der Basisreproduktionszahlen ( $R_0$ ).  $R_0$  der saisonalen Influenzastämme liegt bei Verbreitung durch Tröpfcheninfektion zwischen 0,9 und 2,1, derjenige von MERS-CoV zwischen 0,3 und 0,8 und von SARS-CoV zwischen 0,9 und 1,1. SARS-CoV-2 dagegen fällt, je nach Literaturquelle, mit einer  $R_0$  zwischen 2,4 und 8,9 aus der Reihe und befindet sich damit in der Größenordnung von Rubella- und Pocken-Viren. Eine Impfwirksamkeit ähnlich unserer Influenza-Vakzine würde dessen  $R_0$  folglich nicht auf einen Wert unter 1 senken. Ein solcher Impfstoff würde die Anzahl an COVID-19-Patienten lediglich verringern und die Ausbreitung der Pandemie allenfalls verlangsamen. Zusätzliche Maßnahmen, um dem Virus seinen Wirt zu entziehen wie Mund-Nase-Masken und räumliche Distanzierung, bleiben weiterhin notwendig.

Die effektivsten Vakzine gegen respiratorische Infektionen sind die Lebendimpfstoffe gegen Masern, Mumps, Röteln, Windpocken und Pocken. Keine der klinischen Wirksamkeitsstudien gegen COVID-19 außerhalb von China evaluiert jedoch gegenwärtig analog attenu-



ierte Coronaviren. Dazu scheint noch zu wenig über die Pathologie von SARS-CoV-2 bekannt. Dennoch betont Klaus Überla, Direktor des Virologischen Instituts der Universität Erlangen und selbst federführend in der Entwicklung therapeutischer SARS-CoV-2-Antikörper: „Wir sollten diesen Ansatz nicht ignorieren. Ein Impfstoff aus abgeschwächten Viren wäre weniger aufwendig in der Massenproduktion als ein Totimpfstoff, selbst wenn wir ihn anfänglich gleichzeitig unter S3-Standards und GMP-Bedingungen herstellen müssen. Die größte Hürde ist demnach natürlich die Sicherheit dieses Ansatzes.“

Den Sicherheitsaspekt betont auch der Inhaber des Lehrstuhls für Virologie an der Universität München, Gerd Sutter, dessen Gruppe einen bereits gegen MERS in klinischer Phase 1 erprobten Pocken-Virusvektor als SARS-CoV-2-Vakzine-Kandidaten entwickelt: „Mit Impfstoffen auf Basis der gängigen Vektorsysteme wurden schon tausende Patienten immunisiert. Wir können ihre Sicherheit also einschätzen. Mit abgeschwächten neuen Viren beginnen wir aber bei Null. Sie bedürfen einer viel genaueren Untersuchung ihrer Sicherheit, was die Entwicklungszeit beträchtlich verlängert. Außerdem verfügen wir für SARS-CoV-2 über kein Tiermodell, das schwere Krankheitsverläufe widerspiegelt. Wie zeigen wir also, dass ein Lebendimpfstoff für den Menschen ungefährlich ist? In der COVID-19-Pandemie müssen wir auf Impfstoff-Plattformen setzen, die schnelle Reaktionszeiten erlauben!“



Foto: BioNTech



Gerd Sutter und sein Team versuchen, aus Pocken-Virusvektoren einen SARS-CoV-2-Impfstoff zu entwickeln. Foto: LMU/C. Olesinski

Und Klaus Überla ergänzt: „Infektionsstudien mit einem abgeschwächten Virus unter kontrollierten Bedingungen an jungen, kerngesunden Freiwilligen mit einem Medikament in der Hinterhand sollten wir dennoch in Betracht ziehen!“

Sobald ein Impfstoff Immunität generiert, ist diese häufig langlebig. Impfungen gegen Masern-, Mumps- und Rubellaviren beispielsweise gewähren jahrzehntelangen Schutz. Warum induzieren Vakzine gegen andere einzelsträngige RNA-Viren wie zum Beispiel Influenzaviren dann nur schwache Immunität? Weil deren RNA-Polymerasen über keine Exonuklease-Funktion zur Fehlerkorrektur verfügen. Dadurch sind die Mutationsraten betroffener Virus-Genome hoch, und *Drift*-Varianten umgehen die menschliche Immunantwort dank der Flucht-Mutationen ihrer Oberflächenproteine. Wir müssen also entweder, wie im Fall von Influenza, regelmäßig nachimpfen oder, wie im Fall von HIV, weiter auf einen Impfstoff warten.

Die Mutationsrate von SARS-CoV-2 liegt in der Größenordnung aller anderen einzelsträngigen RNA-Viren von  $10^{-6}$  bis  $10^{-4}$  Substitutionen pro Nukleotid und Zellinfektion. Dennoch ist seine genetische Varianz relativ gering. Seit Pandemiebeginn wurden nur etwa hundert Mutationen identifiziert. Die meisten davon, wie etwa C28144T, G26144T und T8782C, ändern die Viruseigenschaften

nicht; manche, wie etwa D614G, erhöhen die virale Infektiosität.

Worauf beruht diese für RNA-Viren geringe Mutationsrate? Maßgeblich trägt dazu die RNA-Fehlerkorrekturfunktion des Nicht-Strukturproteins 14 bei, über die Coronaviren zum Erhalt ihres mit 30.000 Nukleotiden relativ großen Genoms verfügen (*PLoS Pathog.*, doi: 10.1371/journal.ppat.1003565). Das begünstigt die Vakzinforschung erheblich, denn die relative Stabilität des SARS-CoV-2-Genoms macht einen Langzeitschutz wahrscheinlicher. Regelmäßige Impfauffrischungen sind womöglich unnötig.

Sutter gibt jedoch zu bedenken: „Erst der Selektionsdruck im Menschen wird einschätzen lassen, inwieweit SARS-CoV-2 einer Immunität in der Wirtspopulation ausweichen kann. Wollen wir wissen, ob eine Impfung fünf Jahre Schutz bietet, müssen wir fünf Jahre abwarten. Erst das wird zeigen, ob wir einen saisonalen Impfstoff brauchen.“

### Immunantwort lässt hoffen

Vielleicht können SARS-CoV-2-Impfstoffe ja ähnlich wie Influenza-Vakzine auf einem Hintergrundlevel Immunität aufbauen. Denn SARS-CoV-2-spezifische T-Zellen finden sich auch in Individuen, die nie Kontakt mit SARS-Coronaviren hatten. Sie erkennen Proteinfragmente, die in tierischen Beta-Coronaviren konserviert sind und eine schwache Homologie zu den im Menschen endemischen Coronaviridae HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63 und HCoV-229E zeigen (*Nature*, doi: 10.1038/s41586-020-2550-z). Eine Kreuzreaktivität würde SARS-CoV-2-Impfstoffen den Weg ebnen.

# Flexible Mikroplattenreader für die Virologieforschung

## Omega Serie

- Reporteragen-Assays
- Immunoassays - ELISA
- DNA-/RNA-Quantifizierung



## SPECTROstar® Nano

- A260 DNA-/RNA-Quantifizierung
- Protein-/Cytokin-Quantifizierung
- MTT, MTS, WST Assays



## CLARIOstar® Plus

- Lebendzellmessungen
- Bestimmung von CPE und TCID50
- Virusnachweis mit LAMP-Assay

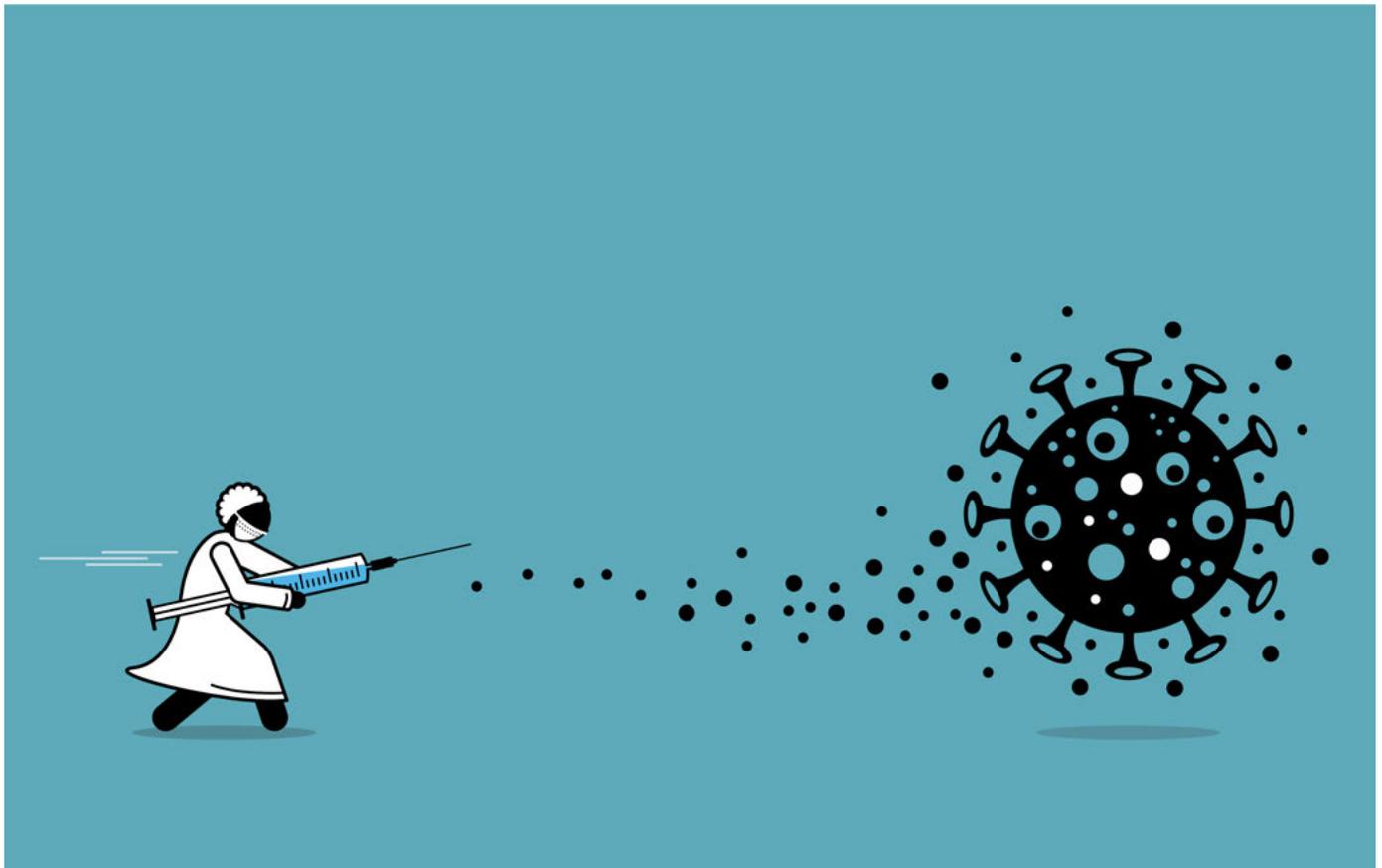
## PHERAstar® FSX

- Screening antiviraler Wirkstoffe
- Protein-Protein Interaktionsassays
- Bestimmung von Antigenbindung und -affinität

30 YEARS

[www.bmg-labtech.com](http://www.bmg-labtech.com)

**BMG LABTECH**  
The Microplate Reader Company



Illustr.: Adobe Stock/Jeremy

Für einen Langzeitschutz müsste es SARS-CoV-2-Impfstoffen zusätzlich gelingen, humorale und zelluläre Immunantworten zu induzieren. Antikörper würden eine Infektion verhindern, Immunzellen Erkrankungssymptome mildern. Was ist derzeit dazu bekannt?

Bereits die Immunantwort auf eine natürliche SARS-CoV-2-Infektion lässt hoffen. So schützt eine überstandene COVID-19-Erkrankung Rhesusaffen vor erneuter Infektion innerhalb des nächsten Monats (*Science*, doi: 10.1126/science.abc5343). Nach Infektion mit SARS-CoV-2 finden sich im Menschen sowohl aktivierte CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-T-Zellen wie auch IgM- und IgG-sezernierende Zellen gegen verschiedene virale Epitope (*Immunity*, doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.023). SARS-CoV-Rekonvaleszenten besitzen auch siebzehn Jahre nach Infektion noch Virus-spezifische und aktivierbare T-Gedächtniszellen (*Nature*, doi: 10.1038/s41586-020-2550-z). All das bietet entscheidende Vorteile im Vergleich zu etwa Hepatitis-C- und Tollwut-Viren, die eine Immunantwort komplett unterdrücken. Prinzipiell sollte es also möglich sein, die natürliche Immunantwort gegen SARS-CoV-2 mit Vakzinen zu rekapitulieren.

## Unbekanntes Ziel

Wie ausgeprägt diese Immunantwort ist, variiert jedoch beträchtlich. Florian Klein, Direktor des Instituts für Virologie der Uniklinik Köln und Projektleiter im Deutschen Zen-

trum für Infektionsforschung (DZIF), weiß: „SARS-CoV-2-spezifische Antikörper-Titer und ihre Neutralisationsaktivität können nach einer Infektion wieder abfallen. Immunität geht dann zwar nicht umgehend verloren, lässt aber wahrscheinlich mit der Zeit nach.“

Tatsächlich können IgM- und IgG-Antikörper-Titer in COVID-19-Patienten sogar unterhalb der Nachweisgrenze liegen (*medRxiv*, doi: 10.1101/2020.04.15.20066407). Klein fährt fort: „Unbekannt ist außerdem, was das Korrelat für einen Infektionsschutz ist und welcher Antikörper-Titer im Blut einen Impfschutz gegen SARS-CoV-2 vermittelt. Erst wenn viele COVID-19-Genesene und geimpfte Personen mit SARS-CoV-2 in Kontakt gekommen sind, werden wir das wissen.“ Die Zielvorgaben an eine Vakzine sind daher momentan entsprechend unklar.

Klein fügt hinzu: „Protektive Immunität gegenüber einem neuen Erreger wie SARS-CoV-2 abzuschätzen, bleibt schwierig. Bei den meisten Infektionen und Impfstoffen stellen neutralisierende Antikörper daher das wichtigste und am besten messbare Korrelat dar.“

Die Bedeutsamkeit von Immunglobulinen für COVID-19 spiegeln auch Kleins eigene Projekte wider. So vereinzelte seine Arbeitsgruppe aus dem Blut genesener COVID-19-Patienten all diejenigen B-Zellen, deren Rezeptoren das S-Protein von SARS-CoV-2 erkennen. Klinische Studien mit den effektivsten der gefundenen monoklonalen Antikörper sollen Ende des Jahres in Kooperation mit Boehringer In-

gelheim beginnen. „Wir verfolgen mit ihnen drei Einsatzmöglichkeiten: als passive Immunisierung zur Prävention in Hochrisikogruppen, zur Postexpositionsprophylaxe und als Therapeutikum“, so Klein.

Der Münchner Virologe Gerd Sutter stellt den großen Zusammenhang her: „Kaum ein Impfstoff schützt vor Infektion, sondern nur vor Erkrankung. Immunität beruht auf einem komplexen Zusammenspiel verschiedener erlernter Immunantworten. Eine Impfung muss deshalb auch CD4<sup>+</sup>-T-Lymphozyten erzeugen, die bei einer Infektion zusammen mit Gedächtnis-B-Zellen die Antikörper-Produktion schnell aktivieren.“

## Schwache Nebenwirkungen

Vielleicht reicht es für den Impferfolg von SARS-CoV-2-Vakzinen ja aus, wenn sie eine T-Zell-Immunität induzieren, die schnell sinkende Antikörper-Titer überdauert. Noch ist allerdings unbekannt, ob das Immungedächtnis gesunkene Schutz-Titer gegen SARS-CoV-2 wieder hochregulieren kann und wie lange erworbene T-Zell-Immunität tatsächlich anhält. Inwieweit COVID-19-Rekonvaleszenten vor einer erneuten Infektion mit SARS-CoV-2 geschützt sind, bleibt daher abzuwarten.

Immerhin jedoch scheinen Impfstoffkandidaten einer natürlichen Infektion bisher in nichts nachzustehen. So induziert beispielsweise AstraZenecas AZD1222 sowohl neutralisierende IgG-Antikörper wie auch eine

T-Zell-Antwort (*The Lancet*, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31604-4). Zwei Impfungen mit Modernas mRNA-1273 im Abstand von 28 Tagen lösen die Produktion von Virus-neutralisierenden Antikörpern und schwache CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-T-Zell-Titer aus (*N. Engl. J. Med.*, doi: 10.1056/NEJMoa2022483). BioNTechs BNT162 erzeugt neutralisierende IgG-Titer und starke Th1-dominante CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-T-Zell-Antworten gegen sechzehn verschiedene Varianten der Rezeptor-Bindungsdomäne des SARS-CoV-2-S-Proteins. Der Mittelwert der Antikörper-Titer ist bis zu 3,2-fach höher als in humanen COVID-19-Rekonvaleszenz-Seren. Alle drei Impfstoffkandidaten zeigen in den bisherigen Phase-1/2-Studien nur schwache Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Kopfschmerzen bis hin zu grippeähnlichen Symptomen.

Sutter resümiert daher: „Diese vielversprechenden Resultate sind noch kein Beweis, dass die Impfstoffkandidaten vor COVID-19 schützen. Aber ich bin optimistisch, dass Millionen Dosen sicherer Impfstoffe bis Ende nächsten Jahres produziert werden können.“

Noch bleibt unklar, ob einer der über einhundertfünfzig Impfstoffkandidaten einen kompletten Schutz auf humoraler und zellulärer Seite induziert. Ob er keine (schweren) Nebenwirkungen in irgendeiner Bevölkerungsgruppe hervorruft, ob er ohne Auffrisch-Impfungen auskommt und ob er skalierbar auf Milliarden Impfdosen ist. Vor allem darf er nicht wie SARS-CoV-2 in jedem zwanzigsten Infizierten einen extremen klinischen Verlauf auslösen, der in septischem Schock und akutem Lungenversagen resultiert. Vermutlich müssen wir uns wohl mit Teilerfolgen begnügen.

Hospitalisierte COVID-19-Patienten entfallen nach bisherigen Erkenntnissen auf drei Immuntypen (*bioRxiv*, doi: 10.1101/2020.05.20.106401):

1.) Patienten mit robuster Aktivierung von CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-Zellen, aber schwacher B-Zell-Reifung,

2.) Patienten mit Plasmoblasten, B-Gedächtniszellen und ausgeprägter CD8<sup>+</sup>-T-Zell-Antwort, aber schwacher CD4<sup>+</sup>-T-Zell-Aktivität, und

3.) Patienten mit minimaler B- und T-Lymphozytenantwort.

Für welche dieser Patientengruppen drängt ein Impfstoff am meisten? Auf den ersten Blick wä-

re eine Teilimmunität für Gruppe 3 ein erster Meilenstein. Und falls ein einzelner Wirkstoff das nicht schafft, wäre auch eine Kombination komplementärer Kandidaten denkbar – wie etwa eine aktive Basisimmunisierung plus einer passiven Vakzine für den schnellen Einsatz.

## Corona nicht zu stoppen?

Schwere COVID-19-Fälle korrelieren allerdings mit Immuntyp 1. Selbst wenn eine Vakzine eine SARS-CoV-2-Infektion nicht verhindert, muss sie mindestens die Krankheits-

schwere dieser COVID-19-Patienten reduzieren. Auch Influenza-Impfstoffe stoppen beispielsweise Grippeerkrankungen nicht, aber sie reduzieren die Anzahl der aus diesem Grund hospitalisierten Personen um 37 Prozent – die Zahl intensivmedizinpflichtiger Patienten sogar um 82 Prozent (*Vaccine*, doi: 10.1016/j.vaccine.2018.07.028).

Nach solch einer Impfung übertragen manche SARS-CoV-2-Infizierte zwar noch immer Coronaviren, und die Pandemie wäre nicht gestoppt. Aber sie hätte ihre aktuelle Bedrohlichkeit verloren.

Henrik Müller

**F · S · T**  
FINE SCIENCE TOOLS

# Flawless precision

**2020**

Die außergewöhnliche Qualität unserer chirurgischen und mikrochirurgischen Instrumente ist das Ergebnis unserer Liebe zum Detail. Jedes Instrument wird nach anspruchsvollsten Vorgaben entwickelt, aus den besten Materialien hergestellt und bietet eine nachweislich hohe Leistung.

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



# Das Tier als Messinstrument

*Die Wissenschaft steckt in einer Reproduzierbarkeitskrise – besonders dort, wo Tiermodelle zum Einsatz kommen. Ein internationales Forscherteam fordert einen Paradigmenwechsel zu mehr Vielfalt bei Tierversuchen.*

Eine Kunststoffschale mit Gitterdeckel, Futterpellets und Wasser, Einstreu sowie Nistmaterial – Mäuse fristen in Laboren sowie Tierhäusern weltweit ein nahezu identisches Leben. Aber auch die Haltung anderer Modelltiere sowie die Versuche an ihnen laufen meist unter hochstandardisierten Laborbedingungen ab. Die Forschenden möchten damit präzise Versuchsergebnisse erzielen und deren Reproduzierbarkeit gewährleisten. „Doch das ist ein Trugschluss“, ist sich Hanno Würbel von der Universität Bern sicher, der seit zwanzig Jahren die Auswirkungen der Standardisierung von Tierversuchen untersucht.

1999 hatten drei US-amerikanische Verhaltensgenetiker, darunter John Crabbe von der *Oregon Health Sciences University* in Portland, den Stein mit einer Publikation ins Rollen gebracht (*Science* 284: 1670-2). Sie hatten in drei unterschiedlichen Laboren die gleichen Verhaltenstests mit Mäusen durchgeführt und zwar unter höchst standardisierten Bedingungen, wie es normalerweise kein Labor der Welt machen würde – dazu gehörte beispielsweise, dass die Tiere am selben Tag an die drei Labore verschickt wurden, sie eine identische Käfigeinrichtung sowie Futter vom selben Hersteller bekamen.

## Falsche Richtung

Doch trotz der vielen Gemeinsamkeiten fiel ein beträchtlicher Teil der Ergebnisse Labor-spezifisch aus. Die Autoren waren sich abschließend nicht sicher, ob eine Standardisierung von Verhaltenstests die zukünftige Reproduzierbarkeit der Ergebnisse über Labore hinweg deutlich verbessern würde. „Meine unmittelbare Reaktion war: ‚Nein, Standardisierung geht in die falsche Richtung‘“, erinnert sich Würbel. Dass sich die Ergebnisse der Labore unterschieden, führte der Verhaltensforscher genau auf die Tatsache zurück, dass die Studienautoren zu stark standardisiert und damit die Labor-spezifischen Bedingungen ans Licht geholt hatten. „Es gibt viele Faktoren, die sich schlicht nicht über Labore hinweg standardisieren lassen. Je stärker die Versuchsbedingungen standardisiert werden, desto eher beeinflussen deshalb Labor-spezifische Effekte die Versuchsergebnisse.“ Nicht oder kaum standardisierbare Umweltbedingungen können beispielsweise das Tierpflegepersonal

und die Experimentatoren sein oder die Geräusch- sowie Geruchskulisse.

„Standardisierung war anfangs darauf ausgelegt, sicherzustellen, dass Versuche richtig und vernünftig durchgeführt wurden. Wenn ich in einem Versuch meine Labormäuse mit einer Kontrollgruppe von Mäusen vergleiche, die ich von der Straße aufgesammelt habe, vergleiche ich quasi Äpfel mit Birnen“, beschreibt Würbel die Hintergründe. Je einheitlicher die Tiere sind, desto weniger Variation taucht in den Versuchsergebnissen auf. „Dieser Gedanke hat stark überhandgenommen und wurde so schließlich zu einer Art Dogma, möglichst alle Variablen zu kontrollieren und auf einen Wert einzustellen“, sagt Würbel. „Man hat das Tier zunehmend zu einem Messinstrument gemacht und dabei übersehen, dass man damit den Gültigkeitsbereich der Ergebnisse immer weiter einschränkt. Wenn ich ein Experiment an einer einzigen Maus-Klonlinie durchführe, zu einer gewissen Tageszeit, bei einer spezifischen Temperatur – dann sind die Ergebnisse erst einmal nur für eben diese Versuchsbedingungen gültig und nicht zwangsläufig für Mäuse allgemein.“

Obwohl in nahezu allen Wissenschaftsdisziplinen eine Reproduzierbarkeitskrise herrscht, ist die Situation bei präklinischen Studien an Tieren besonders prekär: Mehr als die Hälfte der hier publizierten Ergebnisse sind nicht reproduzierbar (*Nature* 505: 612-3). Würbel: „Mangelnde Reproduzierbarkeit verursacht nicht nur ökonomische Kosten und wissenschaftliche Unsicherheit. Sie ist auch ethisch bedenklich, wenn dadurch medizinischer Fortschritt behindert und Tiere in nicht aussagekräftigen Versuchen verwendet werden.“ Ein interdisziplinäres Team um Würbel hat deshalb Forschungsergebnisse der vergangenen Jahre ausgewertet und fordert einen Paradigmenwechsel: weg von zu viel Standardisierung, hin zu mehr geplanter biologischer Variation im Tierversuchsdesign (*Nat. Rev. Neurosc.* 21: 384-93).

Die Idee hinter dem als systematische Heterogenisierung bekannten Konzept ist nicht neu. Im Anschluss an die 1999 veröffentlichte Studie von Crabbe *et al.* hatte Würbel einen Leserbrief an *Nature Genetics* geschickt und dabei klar formuliert, dass die Standardisierung die Gültigkeit der Forschungsergebnisse schwächt (26: 263). Und auch vor drei Jahren hatte der

Verhaltensforscher aus Bern seine Meinung in einem *LJ*-Forscher-Essay kundgetan (7-8/2017: 18-21). Neue Erkenntnisse aus der Wissenschaft stärken das Konzept der systematischen Heterogenisierung jedoch immer weiter. Dabei gibt es viele unterschiedliche Möglichkeiten, Variationen bei Tierversuchen einzubringen, entweder bei den Tieren selbst, ihrer Umwelt oder dem Versuchsablauf. So können Forschende auf Tiere mit etwa unterschiedlichem Genotyp, Alter oder Geschlecht zurückgreifen oder die Haltungsform der Tiere variieren – beispielsweise die Temperatur, bei der sie aufwachsen, oder ihr Futter.

## Der Goldstandard?

Eine weitere Form der Heterogenisierung ist das Aufsplitten eines Experiments in mehrere kleine Teilerperimente (*Batch Heterogenization*). Die Tiere werden dabei nicht mehr alle auf einmal getestet, sondern aufgeteilt an unterschiedlichen Tagen, möglicherweise auch zu unterschiedlichen Uhrzeiten. Die Anzahl der Tiere bleibt gleich. Diese Methode soll die höchste Form der Heterogenisierung nachahmen: die Multilaborstudie, also die Durchführung eines Versuchs in mehreren Laboren. „Im Vergleich zu den Variationen, die man innerhalb eines Labors einbringen kann, ist die Multilaborstudie bislang die ultimative Form der Heterogenisierung“, so Würbel. Wir erinnern uns: Crabbe *et al.* hatten 1999 genau das gezeigt. Im klinischen Bereich sind Multilaborstudien Standard.

Helene Richter, die vor gut zehn Jahren in der Arbeitsgruppe von Würbel promoviert hat und jetzt Professorin für Verhaltenbiologie und Tierschutz an der Universität Münster ist, stimmt der Forderung ihrer Kollegen zu, hat aber einen bedeutenden Einwand: „Multilaborstudien sind sehr aufwendig und nicht überall praktikabel.“ Ein Grund dafür ist, dass es abseits der biomedizinischen Forschung an Mäusen und Ratten eine Vielzahl anderer Modellorganismen gibt, die nicht sehr verbreitet sind (*LJ* gab in der Ausgabe 12/19: 10-3 einen Einblick).

Dieses Problem kennt Holger Schielzeth vom Institut für Ökologie und Evolution der Friedrich-Schiller-Universität in Jena, der an der Publikation von Würbel *et al.* mitgearbei-



Es gibt zahlreiche Möglichkeiten, mehr biologische Variation in das Design von Tierversuchen einzubauen. Damit Forschende daran nicht verzweifeln, fordert die Verhaltensbiologin Helene Richter konkrete Heterogenisierungsstrategien. Foto: Pexels/Wilson da Vitorino; bearbeitet von JM

tet hat und an der Sibirischen Keulenschrecke (*Gomphocerus sibiricus*) forscht: „An Heuschrecken allgemein arbeiten nicht viele Wissenschaftler, insofern ist es recht selten, dass man den gleichen Versuch in mehreren Laboren durchführen könnte.“ Außerdem ist in den Augen von Schielzeth gerade die Vielzahl an unterschiedlichen Modellorganismen besonders wichtig, weil sie die Diversität in der Natur widerspiegelt – was Multilaborstudien aber noch mal erschwert.

Würbel ergänzt einen Punkt: „Bei Multilaborstudien hat man zwar eine größere Aussagekraft, aber man weiß nie so genau, was man jetzt variiert hat.“ Deshalb unterstütze er vor allem das Konzept der systematischen Heterogenisierung innerhalb eines Labors – auch

wenn die bislang von den Forschenden untersuchten Heterogenisierungsmaßnahmen noch nicht die gleiche Variation bringen wie Multilaborstudien. Einzig bei biomedizinischen Fragestellungen sieht Würbel derzeit keine Alternative, dort seien Multilaborstudien unabdingbar, weil diese schließlich den Test im Menschen standhalten müssen.

Würbel und die anderen Autoren der Publikation in *Nature Reviews Neuroscience* sind überzeugt, dass eine systematische Heterogenisierung noch einen weiteren positiven Effekt hätte: der Gesamtverbrauch an Versuchstieren würde sinken. Schielzeth: „Uns ist bewusst, dass sich durch dieses Experiment-Design die Anzahl der Versuchstiere während einer Erst-Studie erhöhen kann. Doch sind da-

nach weitaus weniger Folgestudien erforderlich, um das Ergebnis zu verifizieren.“ Statt die Anzahl der Tiere pro Versuch zu minimieren, sollten Forschende lieber versuchen, den Erkenntnisgewinn pro Tier oder Experiment zu maximieren, ergänzt Würbel.

## Zwischen sinnvoll und unnützlich

Ein Patentrezept zur Heterogenisierung können der Verhaltensforscher und seine Kollegen allerdings nicht geben – und das wollen sie auch gar nicht. „Wir plädieren dafür, dass man ausgehend von der Forschungsfrage überlegt: Was wären denn sinnvolle Variablen, die man heterogenisieren könnte?“, stellt Würbel klar. Denn das hängt natürlich sehr stark von der Forschungsfrage und dem Tiermodell ab. Wissenschaftler müssten sich diese Frage aber dennoch bei jedem Versuchsdesign mit Tieren stellen, steht für Würbel fest, und das Bewusstsein dessen sei besonders durch Aus- und Weiterbildungen zu schärfen. „Wir möchten keine fixen Rezepte in die Welt setzen. Es geht vielmehr darum, sich bewusst zu machen, dass man es in der biologischen Forschung mit Lebewesen zu tun hat, die charakterisiert sind durch biologische Variation. Wenn man diese Variation nicht in die Forschung einbezieht, dann forscht man an der Biologie vorbei.“

Trotz eines allgemeinen Verständnisses des Problems sind Forschende, die ihre Versuche heterogenisieren möchten, mit mehreren Unbekannten konfrontiert. Richter sieht das ähnlich und fordert konkretere Lösungsvorschläge, welche jede Wissenschaftlerin und jeder Wissenschaftler im eigenen Labor umsetzen kann. „Bislang gibt es Studien, welche den positiven Aspekt der systematischen Heterogenisierung auf die Reproduzierbarkeit zwar bestätigen, aber noch kein konkretes Bild liefern, welche zu variierenden Faktoren das beste Ergebnis liefern“, so Richter. „Wir wünschen uns deshalb eine Heterogenisierungsstrategie, die auf empirischen Studien basiert, die Standardisierung und Heterogenisierung gegenüberstellt – Hinweise darauf haben wir schon in Simulationsstudien, aber empirische Studien fehlen eben weitestgehend.“

Richter und ihre Kollegen testen nun, welche Heterogenisierungsstrategien nötig sind, um mit Multilaborstudien mithalten zu können. „Entweder könnte man mehr Faktoren variieren oder das Level der Faktoren erweitern“, so die Verhaltensforscherin. „Wenn man beispielsweise an das Alter der Versuchstiere denkt, könnten Forschende nicht nur acht und zwölf Wochen alte Mäuse für ein Experiment einsetzen, sondern meinetwegen 8, 12, 16 und 20 Wochen alte Tiere. Oder man

sucht strategisch nach Faktoren, die mehrere Unterfaktoren zusammenfassen.“ Als Beispiel gibt Richter den Faktor Zeit: „Stellen Sie sich ein fiktives Versuchsdesign vor, bei dem Sie den Versuch nicht zu einem bestimmten Zeitpunkt durchführen, sondern ihn aufsplitten, dass er in mehreren Wochen stattfindet – Stichwort *Batch Heterogenization*. Hier haben Sie möglicherweise viele andere Unterfaktoren gekoppelt, wie etwa Hintergrundgeräusche, Temperatur, Jahreszeit und so weiter.“ Vielleicht gibt es aber auch noch andere Heterogenisierungsstrategien, welche die Wissenschaft noch gar nicht auf dem Schirm hat, gibt Richter zu bedenken.

### Nachwuchs aufklären...

Um das Konzept umfassend zu verankern, muss es aber nicht nur bei den Experimentatoren ankommen, sondern auch bei Forschungsförderern, Bewilligungsbehörden und Herausgebern von Fachzeitschriften. Würbel und Co. schlagen deshalb vor, dass Leitlinien für Forschungsberichte wie etwa die *ARRIVE-Richtlinien* oder die *Nature Research's Reporting Summary* so anzupassen, dass diese Experimentatoren auffordern, systematische Heterogenisie-

rung im Versuchsdesign zu beachten, Maßnahmen zur Heterogenisierung anzugeben und die Ergebnisse im Bezug darauf zu diskutieren. Die US-amerikanischen *National Institutes of Health* und die *Organisation for Economic Co-operation and Development* empfehlen bereits, dass Studien in der präklinischen biomedizinischen Forschung beide Geschlechter umfassen sollen. Die Europäische Arzneimittel-Agentur hingegen verlangt, dass Tier-Toxizitätstests in mindestens zwei verschiedenen Arten durchgeführt werden müssen, bevor chemische Verbindungen im Menschen getestet werden.

Die Debatte rund um das Thema trägt Früchte. Richter: „Vor zehn Jahren war die Ablehnung gegenüber dem Konzept der Heterogenisierung noch recht groß. Gerade weil damals auch die Reproduzierbarkeitskrise noch nicht so anerkannt war. Das hat sich jetzt aber stark geändert, und Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler suchen aktiv nach Ursachen für die Krise und wie man sie bewältigen kann.“ Das Konzept der systematischen Heterogenisierung ist mittlerweile sogar schon in ein Standard-Lehrwerk für Verhaltensbiologie eingezogen. Im Auftrag der Autoren von „Methoden der Verhaltensbiologie“ verfasste Richter

ein Kapitel über die Reproduzierbarkeit von Verhaltensdaten.

Würbel sieht die Verantwortung in der Lehre und Ausbildung der Nachwuchswissenschaftler. „Gerade die älteren Forscherinnen und Forscher lassen sich nur schwer umstimmen“, empfindet er. „Die zunehmende Offenheit gegenüber der systematischen Heterogenisierung hat wohl mehr damit zu tun, dass die junge Generation Wissenschaftler mit Themen wie Reproduzierbarkeit oder Tierschutz aufwächst und deshalb ein besseres Verständnis dafür hat.“ Richter sieht das ähnlich: „Das Dogma der Standardisierung hat in meinen Augen viel mit Labortradition zu tun – gerade bei Tierversuchen.“

### ... und Kritiker überzeugen

Ist es also nur eine Frage der Zeit, bis sich die systematische Heterogenisierung zum neuen Standard entwickelt? „Nur, wenn weitere empirische Studien das sehr überzeugende Konzept belegen“, ist sich Richter sicher. „Kritiker möchten die Verbesserungen doch gerne schwarz auf weiß sehen.“ Alle anderen Wissenschaftler sicherlich auch.

Juliet Merz



Tierärztliche Fakultät



## FELIX WANKEL TIERSCHUTZ-FORSCHUNGSPREIS 2021

### Ausschreibung für den FELIX WANKEL TIERSCHUTZ-FORSCHUNGSPREIS 2021

Der Felix Wankel Tierschutz-Forschungspreis wird durch die Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München in der Regel alle zwei Jahre für hervorragende, experimentelle und innovative wissenschaftliche Arbeiten verliehen, deren Ziel bzw. Ergebnis es ist, Tierversuche zu ersetzen oder einzuschränken, den Tierschutz generell zu fördern, die Gesundheit und tierrichtige Unterbringung von Versuchs-, Heim- und Nutztieren zu gewährleisten oder die Grundlagenforschung zur Verbesserung des Tierschutzes zu unterstützen.

### Der Preis ist mit maximal 30 000 EURO dotiert.

Eine Aufteilung des Preises auf mehrere Preisträger ist möglich. Die Verwendung des Preisgeldes ist nicht mit Auflagen verbunden. Vorschlagsberechtigt sind Wissenschaftler sowie Mitglieder zum Beispiel von wissenschaftlichen Institutionen, von Fachgesellschaften und von Behörden sowie von Wissenschaftsredaktionen. Vorgeschlagen werden können Personen und Gruppen, die in der Forschung im In- oder Ausland tätig sind. Die Arbeiten sollen neueren Ursprungs sein und eigene Forschungsergebnisse enthalten. Sie müssen im Druck vorliegen. Bereits anderweitig mit einem Tierschutzpreis ausgezeichnete Arbeiten werden in der Regel nicht berücksichtigt. Eine Eigenbewerbung ist ausgeschlossen.

Mit dem Vorschlag müssen die Arbeiten in dreifacher Ausfertigung eingereicht werden. Zusätzlich sind in elektronischer Form (PDF-Datei) auf CD-ROM Lebenslauf, Schriftenverzeichnis und eine maximal zweiseitige Kurzfassung in deutscher und/oder englischer Sprache vorzulegen, die den Stand des Wissens, den Forschungsansatz und die Ergebnisse darstellt. Ein Exemplar der vorgelegten Arbeiten bleibt bei den Akten des Kuratoriums.

Die Vorschläge mit den Arbeiten müssen bis **30. Oktober 2020** bei der Geschäftsstelle für den Felix Wankel Tierschutz-Forschungspreis an der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München vorliegen. Über die Zuerkennung des Preises entscheidet das Kuratorium des Felix Wankel Tierschutz-Forschungspreises; sie erfolgt unter Ausschluss des Rechtsweges.

Informationen zum Felix Wankel Tierschutz-Forschungspreis auch im Internet über <http://www.felix-wankel-forschungspreis.de>

Weitere Auskünfte erteilt die Geschäftsstelle für den Felix Wankel Tierschutz-Forschungspreis am Lehrstuhl für Tierschutz, Verhaltenskunde, Tierhygiene und Tierhaltung, Veterinärwissenschaftliches Department der Tierärztlichen Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität München, Veterinärstr. 13/R, 80539 München; Tel. + 49 89 2180 78300, Fax +49 89 2180 78333, Email: [felix.wankel@tierhyg.vetmed.uni-muenchen.de](mailto:felix.wankel@tierhyg.vetmed.uni-muenchen.de)



## Einsichten eines Wissenschaftsnarren (31)

# Von Maus zu Mensch durch das Tal des Todes

*Die Translation von Ergebnissen der Grundlagenforschung in die klinische Anwendung klappt nicht besonders gut. Dabei ließen sich einige schwache Glieder der Translationskette sehr leicht ersetzen. Dumm nur, dass die neuen Glieder leider nicht so recht in unser akademisches Karriere- und Fördersystem passen würden.*

„Translation“ – von der Maus zum Mensch und zurück. Oh, du Mantra und ewig blaue Blume der Universitätsmedizin! Klar, wo gibt es das schon unter einem Dach: Biomedizinische Grundlagenforschung und klinische Forschung, die dafür nötigen Studienpatienten, einen staatlichen Auftrag inklusive Finanzierung – sowie motiviertes und dafür exzellent ausgebildetes Personal. Zwar ist Translation prinzipiell so alt wie die akademische Medizin, nur wurde der Begriff dafür erst in den

**»Auf vielen Feldern der Medizin geht es trotz großem Forschungseinsatz nicht mehr vorwärts.«**

Achtzigerjahren des vorigen Jahrhunderts geprägt und zierte seither die Websites und *Mission Statements* sämtlicher Unikliniken – und zwar weltweit.

Im Blick zurück ist Translation ganz sicher ein Erfolgsmodell – man denke nur an Antibiotika, Epilepsiebehandlung, moderne Tumorthherapie, HIV-Therapie. Doch nicht nur ewige Mäkler wie der Wissenschaftsnarr – nein, sogar die DFG und der Wissenschaftsrat beklagen seit geraumer Zeit, dass es nicht mehr so rund läuft mit der Translation. Allerlei poetische Metaphern werden dazu bemüht, wie der „*Translational Roadblock*“, oder gar das translationale „Tal des Todes“.

Auf vielen Feldern der Medizin geht es nämlich trotz massivem internationalen Forschungseinsatz nicht mehr so recht vorwärts. In meinem Fach, der Schlaganfallmedizin, forschen wir etwa seit Jahrzehnten mit Begeisterung an pathophysiologischen Grundlagen, schreiben tolle Paper und werden dadurch mit ein bisschen Glück auch verbeamtet – bei Schlaganfall-Patienten ist von alledem bisher jedoch überhaupt nichts angekommen! Ist der Schlaganfall womöglich eine Ausnahme, und die Schlaganfallforscher vielleicht einfach unfähig? Was ist dann aber mit den Alzheimer-Forschern? Wo bleiben die so lange versprochenen, im Tiermodell so effektiven Stammzelltherapien? Wo die wundersamen Behandlungen, die sich aus der Entschlüsselung des menschlichen Genoms ergeben sollten?

Wer sich noch nicht vollends in den schützenden Kokon der Universitätsmedizin eingesponnen hat und deshalb den eigenen Erfolg ausschließlich an der Höhe der eingeworbenen Drittmittel oder dem *Impact Factor* von Publikationen misst, kann da schon ins Grübeln kommen. Wie erfolgreich sind wir in der Translation, gemessen an den eingesetzten Ressourcen und unseren eigenen Versprechungen?...

Nicht nur, aber auch wegen solcher Gedanken wird schon länger nach den Ursachen für die enttäuschende Bilanz translationaler Forschung gesucht. Und man ist fündig geworden. Vermeintlich liegt es am „Tal des Todes“, das es lebendig zu durchqueren gilt, sowie am fehlenden *Mindset* der beteiligten Wissenschaftler und Kliniker – womit deren innere Einstellung gemeint ist.

Aber schon die Metapher vom „Tal des Todes“ führt uns auf die falsche Fährte. Es suggeriert zwei Antipoden: Hier die Grundlagenforschung, dort die klinische Forschung, in beiden läuft es ganz prima – aber die unwirtlichen Bedingungen dazwischen sind das Problem.

Aus diesem Bild leiten sich dann die gängigen Strategien zur Verbesserung der Erfolgsrate des Translationsprozesses ab: Man müsse die Forscher und Kliniker an die Hand neh-

men und ihnen erklären, wie sie es richtig machen sollen. Immer schön an die Patienten denken, wenn man Krankheitsmechanismen experimentell untersucht – oder an die Mäuse, wenn man Menschen behandelt. Man müsse also nur für das richtige *Mindset* sorgen. Und dann seien den so Aufgeklärten nur noch ein paar Infrastrukturen zur Seite zu stellen, die sie dabei unterstützen. So jedenfalls sieht das die DFG in ihren kürzlich veröffentlichten „Empfehlungen zur Förderung translationaler Forschung in der Universitätsmedizin“.

Ich fürchte jedoch, so einfach ist das nicht. Vielmehr noch verpasst man mit diesem Ansatz womöglich gar die wichtigsten Ursachen für die enttäuschende Bilanz von Translation. Und das wäre tragisch, denn einige davon sind eigentlich recht leicht zu beseitigen.

Die vielleicht trivialste Hürde ist natürlich die unglaubliche Komplexität der Biologie. Paradoxe Weise entfernt man sich mit zunehmendem Verständnis eines Krankheitsmechanismus oftmals weiter von einer potenziellen Therapie, als ihr näher zu kommen. Eingriffe

**»Und steht die Story dann erstmal, heißt die Devise: Take the paper and run!«**

in Signalweg A, die den erwünschten Effekt haben, führen oft zu schädlichen Effekten im Signalweg B. Was aber hilft gegen solche Komplexität? Natürlich noch mehr Forschung, und zwar meist sehr grundlagenmäßige.

Mit der Komplexität zusammenhängend und ebenso unangenehm ist das Phänomen der „niedrig hängenden Früchte“, die wir schon gepflückt haben. Die wenigen Krankheitsmechanismen, die einfach und nebenwirkungsarm therapierbar sind, haben wir bereits beherrschbar gemacht – beispielsweise mit Penicillin, Insulin, Dopamin, Beta-Blockern, Protonenpumpen-Blockern oder Cyclooxygenase-Hemmern (wenn auch selbst da noch

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

einiges schiefgehen konnte, man denke etwa an Vioxx). Viele Volkskrankheiten können wir schon sehr erfolgreich therapieren. Den Bluthochdruck aber noch besser zu behandeln, oder Epilepsien oder Multiple Sklerose – das ist sehr schwierig. Sehr zum Leidwesen übrigens der Pharmaindustrie, die nicht von *Nature*-Papern, sondern von profitablen Medikamenten lebt. Nachdem sie die *Blockbuster* „gepflückt“ hat, und ihr seit geraumer Zeit wenig wirklich Neues einfällt, lebt sie im Wesentlichen von *Me-Too*-Präparaten – also von vergangenen Erfolgen.



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.

Und dann ist da noch das Problem der niedrigen internen Validität, vor allem in der präklinischen Forschung – oder drücken wir es etwas direkter aus: deren niedrige Qualität. Die Mehrheit aller experimentellen Studien, auf deren Resultaten klinische Entwicklungen ja fundamental aufbauen, kontrollieren nicht für Verzerrungen (*Bias*) und werden weder randomisiert noch verblindet durchgeführt. Dazu liegen die Gruppengrößen fast immer unter Zehn, was bei der biologisch normalen Varianz der Ergebnisse einem Würfeln gleichkommt. Allerdings mit präpariertem Würfel, denn durch das Fehlen einer Präregistrierung der geplanten Experimente und Analysen hat der Wissenschaftler weitgehende Freiheit in der Auswahl erwünschter beziehungsweise im Weglassen unerwünschter Resultate. Unterstützt wird die selektive Datennutzung dann noch durch fehlerhafte Statistik – insbesondere durch das so beliebte *p-Hacking*, also die Durchführung statistischer Tests, bis sich ein signifikantes Ergebnis einstellt.

Und steht die Story dann erstmal, heißt die Devise: *Take the paper and run!* Von der Wiederholung der Ergebnisse (Replikation), vielleicht sogar durch unabhängige Untersucher, nimmt man unter diesen Umständen besser Abstand. Gefördert wird dies ja ohnehin nicht, und karrieremäßig bringt das auch nichts – insbesondere, weil dann die vorher so tolle Story im biologischen Halbschatten womöglich gar nicht mehr so schön eindeutig schwarz-weiß aussieht. Und weil die Null- beziehungsweise negativen Resultate, mit denen also nicht das rauskam, was man sich erhofft hatte, allenfalls in *F1000Research* oder *PLoS One* veröffentlicht werden können, kontaminiert man sich mit so was besser nicht den Lebenslauf – und archiviert es auf der eigenen Festplatte.

Wo die interne Validität niedrig ist, muss man sich da aber auch automatisch Sorgen um die externe Validität machen? Leider ja – denn die Mehrzahl der präklinischen Modelle ist nicht nur hinsichtlich ihrer Spezies recht weit von den Patienten mit der untersuchten Erkrankung entfernt.

Hierzu wieder ein Beispiel aus der Schlaganfallforschung: Unsere Mäuse sind genetisch praktisch identisch (Inzucht), überwiegend männlich-juvenil und werden allesamt mit einer Vitamin-geladenen Müsli-Diät ernährt sowie unter Reinraumbedingungen (SPF) gehalten. Sie hatten also noch nie eine Infektion oder sonstige Erkrankungen und haben damit sogar im Erwachsenenalter unreife, ja neonatale Immunsysteme. Ich erspare mir die Gegenüberstellung dieser Mäuse zu den typischen Schlaganfall-Patienten. Meine einzige Erklärung dafür, warum das seit Jahrzehnten so gemacht wird, obwohl keine der in diesen Modellen so effektiven Therapien auch beim Menschen erfolgreich war? Weil wir uns daran gewöhnt haben, und weil sich damit tolle Publikationen erzielen lassen. Und diese wiederum helfen, Drittmittel zu akquirieren, mit denen man wieder tolle Publikationen schreiben kann.

An dieser Stelle der translationalen Wertungskette – also der Beschreibung eines neuen Krankheitsmechanismus oder gar einer

---

»Studien müssen so angelegt sein, dass auch negative Resultate verwertbare Evidenz liefern.«

---

neuen, im Tierversuch wirksamen Therapie – ist damit das Kind meist schon mitsamt dem Wasser aus dem Bade. Sprich: Eine klinische Entwicklung beginnt, die auf einem unsoliden präklinischen Fundament steht. Wenn es wirklich so wäre, dass man über Tierversuche mit niedriger interner und externer Validität, geringen Fallzahlen trotz hoher Varianz, selektiver Auswahl von Daten und problematischer statistischer Auswertung erfolgreiche Therapien für Patienten begründen könnte – dann bräuchte man doch gar keine Tierversuche!

Aber trotzdem mal angenommen, man habe einen wirklich soliden Kandidaten für eine klinische Überprüfung gefunden – so

## IMPRESSUM

**Laborjournal**  
**26. Jahrgang | Heft 9/2020**

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:**

DennyThurstonPhotography/iStock  
Montage: Kai Herfort

**Ständige MitarbeiterInnen:**

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

**Bankverbindung:**

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

was gibt's ja trotz der genannten Widrigkeiten manchmal. Wie sieht es damit aus? Ich überspringe hier ein paar gesetzlich nötige Zwischenschritte, die allesamt auch noch zum Abbruch der translationalen Kette führen können – etwa Pharmakologie/Toxikologie sowie Untersuchung von Absorption, Distribution, Metabolismus und Elimination (ADME) des Medikaments. Wie groß sind dann die Chancen, dass wir in einer randomisierten klinischen Studie eine wirksame Therapie finden werden?

Im Durchschnitt darf sie nicht größer als fünfzig Prozent sein! Denn dies ist aus ethischen Gründen bei klinischen Studien gefordert. Man nennt es Equipoise: Möglicher Nutzen und Risiko müssen für den Patienten vor Studienbeginn im Gleichgewicht stehen. Es darf also nicht von vornherein feststehen, dass die Studienmedikation besser als Placebo wirkt. Ansonsten wäre es ja unethisch, dem Patienten diese vorzuenthalten und stattdessen ein Scheinmedikament zu geben.

---

*»Die schlechte Nachricht:  
Von alledem steht nichts in  
den Empfehlungen der DFG.«*

---

Darin liegt letztlich ein weiterer Grund, warum wir gar nicht erwarten dürfen, dass Translation eine hundertprozentige Effektivität haben kann. Klinische Studien müssen scheitern dürfen! Nur müssen sie so angelegt sein – und das gilt genauso für präklinische Experimente –, dass auch ein negatives Resultat verwertbare und relevante Evidenz generiert. Zum Beispiel das Wissen um eine unwirksame Dosis, woraufhin man eine andere probieren kann, oder um eine Nebenwirkung und so weiter. Und genau deshalb müssen die Resultate auch zeitnah publiziert werden.

Womit wir einen weiteren Grund für translationales Versagen haben. Sechzig Prozent aller klinischen Studien der deutschen Universitätsmedizin haben zwei Jahre nach deren Beendigung noch keine Ergebnisse veröffentlicht, bei vierzig Prozent ist das auch noch nach fünf Jahren so. Das ist nicht nur unwissenschaftlich, sondern auch unethisch. Schließlich haben die Patienten an den Studien teilgenommen, weil das hieraus generierte Wissen nachfolgenden Patientengenerationen nützen soll. Sie selbst konnten, wegen Placebo und Equipoise, zwar auf eigenen Nutzen hoffen, durchschnittlich ist die Wahrscheinlichkeit dafür aber selbst bei Erhalt der Studienmedikation nicht größer als bei einem Münzwurf.

Unterstellt habe ich dabei, dass die klinischen Studien robustere Ergebnisse liefern als

die präklinischen Studien, auf denen sie häufig beruhen. Dies weil sie durch verschiedene Behörden reguliert und kontrolliert sowie unter dem im Sozialgesetzbuch geforderten klinischen Qualitätsmanagement durchgeführt werden. In den meisten Fällen gilt das wohl auch, dennoch ist ein falsches Studiendesign vermutlich eine häufige Ursache für translationales Scheitern. Auch hier wieder ein typisches Beispiel aus der Schlaganfallforschung: Wenn neuroprotektive Substanzen – also solche, die das Hirn vor weiteren Schäden nach einem Schlaganfall schützen – im Nagetier nur in den ersten Stunden nach Gefäßverschluss wirksam sind, sollte man sich eigentlich nicht wundern, dass sie im Patienten nicht wirken, wenn man ihn erst nach zwölf Stunden therapiert. So geschehen in sehr vielen (erfolgslosen) akuten Schlaganfallstudien.

Die translationale Kette kann also an ganz verschiedenen Stellen abreißen, ich habe nur ein paar genannt. Allerdings genügt der Bruch des schwächsten Gliedes in der Kette, um Tausende von Patienten unnötigen Risiken auszusetzen und gigantische Ressourcen zu verschleudern. Schließlich kostet der gesamte Prozess in der Regel Hunderte von Millionen Euro.

Die gute Nachricht jedoch: Translationaler Erfolg muss und kann sich nicht in hundert Prozent der Fälle einstellen. Und zudem: Ein nicht unerheblicher Teil der schwachen Glieder lässt sich relativ einfach ersetzen. Eine Erhöhung interner und externer Validität sowie ausreichende Gruppengrößen und ordentliche Statistik, dazu Präregistrierung der Studien, Publikation von Null-Resultaten wie auch Replikation von wichtigen Befunden – all das würde die Translation schon auf ein solides Fundament stellen. Dazu analog im klinischen Bereich: Sicherstellung, dass robuste präklinische Evidenz vorliegt; ausreichend gepowerte Studien; Studiendesigns, die auch bei Verfehlung des erhofften Ergebnisses informativ sind; und nicht zuletzt zeitnahe Veröffentlichung der Ergebnisse. Wenn wir dies erreicht haben, können wir uns auch um das „translationale Mindset“ der Beteiligten kümmern.

Doch jetzt die schlechte Nachricht: Von alledem steht nichts in den Empfehlungen der DFG. Ich fürchte, das liegt daran, dass viele der genannten Maßnahmen nicht so recht in unser akademisches Karriere- und Fördersystem passen. Nach einer Verbesserung des Erfolges von Translation zu streben, hieße nämlich auch: Die Maßstäbe zu ändern, von denen das berufliche Fortkommen in der universitären Medizin abhängt!

Weiterführende Literatur und Links finden sich wie immer unter: <http://dirnagl.com/lj>



## Erlebnisse einer TA

# Eiskisten- Hokuspokus

*Ich habe mich getrennt. Nach über zehn Jahren inniger Beziehung einfach Schluss gemacht. Mit meiner Eiskiste.*

*Es ist erstaunlich, mit welcher Leidenschaft manche Forscher an ihren Eiskisten hängen. Diese ganz banalen Styroporboxen, in denen irgendwann mal irgendwas geliefert wurde. Zu Beginn werden sie von ihrem neuen Besitzer liebevoll gestaltet, ganz individuell mit Namenszügen und Bildchen verziert – das Terrain markiert sozusagen.*

*Meine alte Eiskiste hatte ich damals, passend zum Forschungsobjekt, über und über mit Blumen bemalt.*

*So teilten wir zehn Jahre voller Innigkeit und guter Versuchsergebnisse. Ob diese allerdings tatsächlich aus der stetigen Verwendung genau dieser Eiskiste resultierten, weiß ich nicht – aber in den nächsten Monaten werde ich es womöglich herausfinden. Denn statt der angealterten, abgegriffenen, geblühten Eiskiste steht nun ein hübsches, junges Ding auf meinem Platz. Strahlend weiß und mit Deckel, damit ich nicht jede Stunde das angetaute Eis gegen frisches austauschen muss. Ich bin gespannt!*

### Magische Fähigkeiten

*Übrigens hatte meine Backbord-Kollegin erst unlängst aufgrund ihrer Eiskiste einen akuten Wutanfall. Mit irrem Blick wirbelte sie von Raum zu Raum, riss Türen und Schränke auf, immerfort rufend: „Wo ist sie?“ Ihr Gebaren erinnerte mich sehr an das von Gollum, nachdem der Hobbit Bilbo mit dem „Einen Ring“ durchgebrannt war. Schließlich hatten wir sie so weit beruhigt, dass sie in längeren Sätzen sprechen und erklären konnte, was los war. Ihre Eiskiste war verschwunden!*

*Tatsächlich hängen etliche Forscher mit einer geradezu manischen Inbrunst an ihren Styroporboxen. Manche von uns schreiben ihrer Eiskiste nachgerade magische Fähigkeiten zu. Glauben, ohne diese eine Eiskiste würde keines ihrer Experimente gelingen. Nicht mal die, bei denen die Proben überhaupt nicht gekühlt werden müssen.*

*Was ja immerhin möglich sein kann. Das Gegenteil wurde schließlich noch nicht bewiesen.*

### Symbiotische Beziehung

*Meine verzweifelte Backbord-Kollegin hatte ihre frisch vermisste Kiste einst aus rein pragmatischen Gründen gewählt, die sie erst verriet, nachdem sie diese in der hintersten Ecke des Kühlraums wiedergefunden hatte: „Perfekt geeignet für meine Saccharose-Gradienten. Lang, schmal, mitteltief und auf der stabilen Kante kann man beim Gießen prima den Arm abstützen!“*

*Ich dagegen schaue ja mehr aufs Äußere. Einmal ausgepackt ist es mit den inneren Werten bei Eiskisten eh nicht weit her. Bei meiner neuen dachte ich eher: „Oh, diese neue Eiskiste passt genau auf meinen Platz... Nehme ich!“ Sicher werden wir gut miteinander auskommen.*

*Mit meiner alten Eiskiste verband mich eine Art symbiotische Beziehung. Ich bekam gekühlte Proben, die Eiskiste wiederum bekam ein längeres Leben und ein hübsches Design.*

*Und genau deshalb schließe ich hier: Ich will jetzt lieber mal meine neue Kiste individuell gestalten. Mein Terrain markieren.*

*Maiko Ruprecht*



Das neue Weiterbildungsprogramm ist da! Freuen Sie sich auf ca. 60 neue Zertifikatskurse für Laborfachkräfte!

Top Zertifikatskurse in unterschiedlichen Bereichen:

- Chemie | Life Sciences: Grundlagen-Kurse auf Bachelor-Niveau
- Biotechnologie: Weiterführende Kurse auf Master-Niveau
- Methodenkurse
- Pharma-Weiterbildung
- Kurse zur Mitarbeiterführung im Labor

Werfen Sie einen Blick in unser neues Programm. Es lohnt sich!

Jetzt informieren

Auch in Corona-Zeiten sicher studieren:

Viele unserer Kurse kombinieren Selbststudium (über Studienhefte & Lehrbücher) mit der Nutzung einer E-Learning-Plattform und Online-Tutorien.

Part of **SPRINGER NATURE**

Infos unter [springer-campus.de](https://springer-campus.de)

## Corona-JC

» Nonstructural Protein 1 (Nsp1) – ein Name, der erst einmal nichts Böses vermuten lässt. Tatsächlich agiert Nsp1 jedoch als zentraler Virulenzfaktor von SARS-CoV-2, um sich während einer Infektion immer weiter im Körper auszubreiten. Mit hochauflösender Cryo-Elektronenmikroskopie entschlüsselte ein Team um **Roland Beckmann** vom Genzentrum der **Universität München**, dass Nsp1 sich exakt im Kanal der kleinen 40S-Untereinheit des Ribosoms verklammert und somit das Einfädeln der mRNA blockiert. Die Folge ist klar: Die Translation kommt zum kompletten Shutdown. Doch damit nicht genug. Zugleich konnte die Gruppe des Kooperationspartners **Konstantin Sparrer** vom **Universitätsklinikum Ulm** zeigen, dass Nsp1 auf diese Weise auch den RIG-I-Signalweg blockiert – und damit die angeborene Immunantwort unterbindet, die ansonsten gegen die Infektion angeworfen würde. (Science, doi: 10.1126/science.abc8665)

» Hat das SARS-Coronavirus-2 seine RNA in menschliche Zellen eingeschleust, beginnen deren Ribosomen umgehend, sie in Virus-Proteine zu übersetzen. Eines davon ist die Papain-like Protease (PLpro), welche die Reifung und Freisetzung neuer Virus-Partikel durch Zurechtschneiden anderer Virus-Proteine mit steuert. Zusätzlich unterbindet PLpro ebenfalls die angeborene Immunabwehr, indem sie wichtige Markierungen zellulärer Proteine abspaltet und dadurch die Typ-I-Interferon-Bildung in den Wirtszellen unterdrückt. Als Folge davon finden die natürlichen Killerzellen die infizierten Zellen nicht mehr, um sie abzutöten. In Zellkultur-Experimenten konnten Forscher aus **Frankfurt, München, Mainz, Freiburg** und **Leiden** (Niederlande) unter Leitung des Biochemikers **Ivan Đikić** und der Virologin **Sandra Ciesek** PLpro nun effektiv durch Einsatz des nicht-kovalenten Inhibitors GRL-0617 hemmen. Und tatsächlich ging damit die Virus-Produktion in den Keller, während gleichzeitig die angeborene Immunantwort der befallenen Zellen gestärkt wurde. Die Hemmung von PLpro könnte demnach einen therapeutischen „Doppelschlag“ gegen SARS-CoV-2 bereithalten. (Nature, doi: 10.1038/s41586-020-2601-5) -RN-

## Kiel

### Flott macht flüssig

Wie können Bakterien während des Wachstums ihre Zellwände durch die Zellmembran hindurch immer weiter ausbauen? Klar, dass die Membran zu diesem Zweck zumindest phasenweise durchlässiger als sonst sein muss – oder „flüssiger“. Schließlich muss das ganze Zellwandmaterial ja aus dem Zellinneren nach draußen.

Eine Gruppe von Mikrobiologen um **Marc Bramkamp** von der Universität Kiel hat jetzt zusammen mit Kolleginnen und Kollegen der Universitäten Groningen und Bordeaux die aktive Rolle von Flotillin-Proteinen bei diesen Vorgängen enthüllt (*eLife* 9: e57179).

Bereits bekannt war, dass Proteine in der Bakterienmembran neue Teile der Zellwand zusammensetzen und der Zelle somit das Wachstum ermöglichen. Damit diese Proteine die Zellwand an den richtigen Stellen ausdehnen, navigiert das Aktin-homologe Protein MreB sie an die entsprechenden Membranorte und kontrolliert ihre Aktivität. Sind jedoch kei-

ne Flotilline in den Zellen vorhanden, funktioniert das Ganze nicht mehr richtig.

In *Bacillus subtilis* beobachteten die Erstautorinnen **Aleksandra Zielińska, Abigail Savietto et al.** zunächst, dass MreB sich in Gegenwart der Flotilline A und T deutlich schneller entlang der Membran bewegte als in deren Abwesenheit. Zudem ließ sich die normale MreB-Umtriebigkeit in Flotillin-losen Bakterien wiederherstellen, wenn sie deren Membranen mit Benzylalkohol „verflüssigten“.

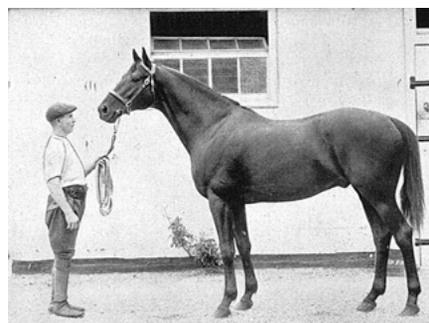
Nachdem weitere Experimente offenbarten, dass sich nicht nur bakterielle Membranproteine, sondern auch die Phospholipidmoleküle innerhalb künstlicher Liposomen-Membranen in Gegenwart von Flotillin freier bewegen, konnten Bramkamp und Co. endgültig schlussfolgern: Flotilline kontrollieren unmittelbar die Membranfluidität, statt – wie bisher vermutet – die Bildung von Proteinkomplexen in der Bakterienmembran zu steuern.

-RN-

## Göttingen / Halle

### Falscher Hengst

Bekanntlich hat man's nicht leicht, negative Resultate zur Publikation akzeptiert zu bekommen. Dazu gehören unberechtigterweise auch Resultate, die zeigen, dass etwas offenbar doch nicht so ist, wie man es aufgrund der bisher vorliegenden Datenlage gedacht hat.



Opfer eines falsch-positiven Verdachts: Dark Roland XX Foto: MLU

Ein Team von Tiermedizinerinnen der Universitäten Göttingen und Halle-Wittenberg konnte solch ein negatives Resultat jetzt immerhin in *Animal Genetics* unterbringen (doi: 10.1111/age.12972) – und korrigierte damit einen falschen Verdacht zum Ursprung des sogenannten Fragilen-Fohlen-Syndroms bei Warmblutpferden.

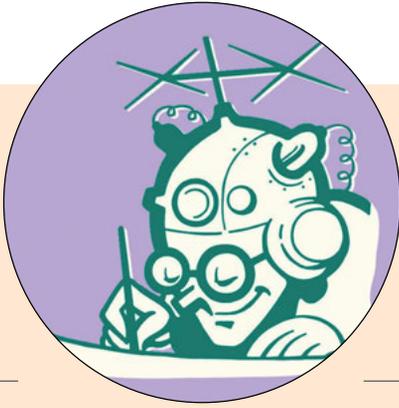
Von dem Syndrom betroffene Fohlen leiden an schweren Bindegewebsdefekten, so-

dass die Gelenke instabil sind und sich bei Belastung die Haut vom darunterliegenden Gewebe löst. Meist führt die monogenetische Krankheit zum frühen Tod. Als Ursache für das Übel steht seit 2012 das Gen *PLOD1* fest, bei dessen Ausfall Kollagenmoleküle nicht mehr zu einem stabilen Netzwerk quervernetzt werden.

Nach einem großen Abstammungstest mit zweitausend Pferden glaubte man überdies, auch diejenigen Zuchthengste identifiziert zu haben, die die fatale Mutation ursprünglich verbreiteten: der englische Vollbluthengst Dark Roland XX (1905-1928) und/oder dessen Vater Bay Roland XX. Dark Roland kam 1913 als sogenannter Stempelhengst mit überdurchschnittlicher Vererbungskraft nach Deutschland und erlangte mit seinen unzähligen Nachkommen großen Einfluss auf die deutsche Warmblutzucht.

Doch damit scheint die Fachwelt den Falschen beschuldigt zu haben. Nachdem Dark Roland XX 1928 in der Tierklinik Halle starb, wurden einige seiner Überreste in der dortigen tierkundlichen Sammlung konserviert. Und so konnten die Autoren um den Göttinger Veterinär-Molekularbiologen **Bertram Brenig** anhand von Proben aus der gegerbten Pferdehaut klar feststellen: Dark Roland XX hatte definitiv keine Mutation im *PLOD1*-Gen!

-RN-



## Schöne Biologie

# Der Zweck heiligt das Basteln

Wenn im Laufe der Evolution neue Eigenschaften entstehen, wirkt es im Rückblick nur selten so, als hätte ein Ingenieur präzise geplant, was er da genau zur Lösung eines bestimmten Problems realisieren will. Vielmehr verglich der französische Molekularbiologe Francois Jacob bereits 1977 in seinem Essay „*Evolution and tinkering*“ (*Science* 196: 1161) das prinzipielle Vorgehen der Evolution bei der Entwicklung neuer oder verbesserter Eigenschaften mit einem „*Tinkerer*“ – was übersetzt „Bastler“ oder „Tüftler“ meint, oder auch „Kesselflicker“.

Übertragen wir das mal auf die molekulare Ebene. Zwar kommt es durchaus vor, dass im Laufe der Evolution neue Gene mit neuen Funktionen auf dem „Reißbrett“ bisher ungenutzter DNA-Abschnitte des Genoms erblühen. Aber auch wenn dies zu Anbeginn der Entwicklung lebender Organismen sicherlich öfter geschah, ist es zumindest in all den komplexen Lebewesen mit ihren großen Genomen inzwischen eher selten der Fall. Schließlich liegen darin mehr als genug ungenutzte, obsolet gewordene oder auch multipel vorhandene Gensequenzen herum, als dass ein rechter Bastler nicht genug Material vorfinden würde, um mit ein paar Handgriffen völlig neue Strukturen und Funktionen zu erschaffen – ganz ohne dies mit irgendwelchen Verlusten oder Schäden an anderer Stelle bezahlen zu müssen.

Und selbst für den Fall, dass doch keine halbwegs passenden „Gen-Rohlinge“ auf Veredelung warten, existiert immer noch die Möglichkeit, sich welche aus dem großen Angebot zu beschaffen, das andere Organismen bereithalten – Stichwort „horizontaler Gentransfer“. Der führt sicherlich immer noch schneller zum Ziel, als das jeweilige „Projekt“ von Null auf mit irgendwelchen zusammengewürfelten Rohsequenzen zu starten.

Doch drehen wir das Ganze mal herum. Würde das nicht bedeuten, dass die molekularen Vorfahren vieler rezenter Gene beziehungsweise der von ihnen codierten Proteine früher ganz andere Funktionen hatten, bis sie an einem bestimmten Punkt der

Evolution für einen neuen Zweck rekrutiert wurden? Oder *kooptiert* wurden, wie die Experten dazu auch sagen?

Genau dafür haben die immer besseren Methoden der vergleichenden Sequenzanalyse zuletzt tatsächlich jede Menge Beispiele enthüllt. So wurden etwa mehrfach unabhängig voneinander ganz unterschiedliche Gene rekrutiert, um sie für die Produktion verschiedener Linsenaugen-Kristalline umzudirigieren – darunter etwa solche für ein Hitzeschockprotein, eine Enolase, eine NADPH-abhängige Reduktase, eine Glutathion-S-Transferase oder eine Aldehyd-Dehydrogenase. Auf ähnlich vielfältige Ursprünge blicken die einzelnen Typen von Frostschutz(*Antifreeze*)-Proteinen zurück.

Dennoch ist das Feld nicht frei von weiteren Überraschungen. Denn wer hätte gedacht, dass sogar die streng konservierten Histone, welche seit jeher die Struktur sämtlicher eukaryotischen Chromosomen organisieren, einst aus Enzymen kooptiert wurden, die völlig andere Aufgaben erfüllten? Genau das beschreibt jedoch gerade ein kalifornisches Team in *Science* (369: 59-65): Zumindest die Vorläufer der Histone Nummer 3 und 4 (H3 und H4) bildeten offenbar vor Ewigkeiten – wahrscheinlich in Archaeen – einen Vierer-Komplex, der in den Zellen schädliche  $\text{Cu}^{2+}$ -Ionen abfing und zu  $\text{Cu}^+$ -Ionen reduzierte, wie sie viele Enzyme als Kofaktor benötigen. Und der besondere Clou: Bis heute hat die Evolution dem H3-H4-Tetramer die Kupferreduktase-Funktion nicht vollends weggebastelt. Vielmehr stieg in Hefezellen der Anteil an  $\text{Cu}^{2+}$ -Ionen, wenn die Kalifornier deren Histone an kritischen Stellen mutierten. Und isolierte H3-H4-Tetramere konnten tatsächlich auch im Röhrchen immer noch Kupfer reduzieren.

Allerdings kommen solche H3-H4-Tetramere heutzutage in eukaryotischen Zellen praktisch nicht mehr in freier Form vor. Warum auch? Schließlich hat die Evolution die Histone schon vor Urzeiten erfolgreich für eine ganz andere Rolle zurechtgebastelt.

Ralf Neumann



## Your Science.

## Our Sequencers.

### Research and Pharma Solutions

### NextGen Sequencing Service

### Exome · Genome · Transcriptome

### Ready to Load Sequencing

### Customized Projects



CLIA CERTIFIED ID: 99D2130225



Accredited by DAKKS according to DIN EN ISO 15189:2014

**CeGaT GmbH**

Research and Pharma Solutions

Paul-Ehrlich-Str. 23

72076 Tübingen

Germany

+49 7071 56544-333

ngs@cegat.de



# Verlockende Verbindung

FRANKFURT: Molekularbiologen produzieren für kleines Geld betörende Duftstoffe in Hefezellen, um damit Tsetsefliegen aus dem Busch zu locken.



Foto: Flickr/Oregon State University (CC BY-SA 2.0)

Zugegeben, das Vorhaben einer Gruppe Molekularbiologen von der Frankfurter Goethe-Universität hört sich äußerst kurios an: Sie wollen mithilfe von Hefe „Rinderurin“ brauen anstatt leckeres Bier. „Die Formulierung ist etwas überspitzt“, gesteht der Initiator des Projekts, Arbeitsgruppenleiter Eckhard Boles, – und lacht.

Die Hintergründe des Vorhabens sind hingegen alles andere als lustig. Mit dem „Rinderurin“ möchte das Forscherteam Mensch und Tier südlich der Sahara vor einer tödlichen Bedrohung schützen: der Tsetsefliege (*Glossina*). Denn im Inneren des blutsaugenden Insekts lauern einzellige Parasiten der Gattung *Trypanosoma*, die bei der Blutmahlzeit in den Körper der Gestochenen gelangen. Im Menschen verursacht der Flagellat die sogenannte Schlafkrankheit mit zuerst Grippe-ähnlichen Symptomen, befällt bei ausbleibender Behandlung das zentrale Nervensystem und führt schließlich zum Tod. Auch Tiere wie Rinder und Schafe fallen Tsetsefliegen und damit Trypanosomen zum Opfer. Die Erkrankung wird bei ihnen als Nagana-Seuche bezeichnet, tötet die Tiere und führt damit zu teilweise erheblichen wirtschaftlichen Schäden.

Und welche Rolle spielt nun der Rinderurin? „In ihm befinden sich zwei bekannte Duftstoffe, welche die Tsetsefliegen anlocken – 3-Ethyl-Phenol und 3-Propyl-Phenol“, klärt Boles auf. In Afrika werden die beiden chemischen Verbindungen deshalb schon seit Jahren eingesetzt, um die Insekten in Fangfallen zu lotsen und somit ihre Zahl zu reduzieren. Jede der insgesamt über dreißig *Glossina*-Fliegenarten und -unterarten präferiert dabei ganz individuell bestimmte Duftstoffe oder Duftstoff-Cocktails.

Bislang werden die beiden Alkyl-Phenole aber hauptsächlich aus fossilen Ressourcen produziert oder chemisch aus beispielsweise Cashewnuss-Schalen synthetisiert. Dies ist nicht nur aufwendig, sondern gerade für ländliche Gemeinden in Afrika schlicht zu teuer. Boles und Kollegen hatten deshalb die zündende Idee, auf eine biotechnologische Produktion mit Hefen (*Saccharomyces cerevisiae*) umzusatteln. „Unser Kollege Martin Grininger vom Frankfurter Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie hatte die

Idee, die beiden Alkyl-Phenole biochemisch zu synthetisieren, da er sich mit den Enzymen für ihre Synthese beschäftigt“, beschreibt Boles die ersten Schritte, die Produktion *in vivo* zu verwirklichen.

Im Zentrum der Synthese stehen die Phosphopantetheinyl-Transferase-aktivierte 6-Methylsalicylsäure (6-MSA)-Synthase, kurz MSAS, und die 6-MSA-Decarboxylase (PatG). Die beiden Enzyme kommen eigentlich in Pilzen der Gattungen *Penicillium* und *Aspergillus* vor und dienen dort der Biosynthese des Mykotoxins Patulin. Julia Hitschler, Doktorandin in der Arbeitsgruppe Boles, hatte es vergangenes Jahr jedoch geschafft, MSAS und PatG erfolgreich in Hefezellen herzustellen (*Metab. Eng. Commun.* 9: e00093). „Unsere Hefezellen produzierten dann ausgehend von Acetyl-CoA die Verbindung 3-Methyl-Phenol, auch *Meta*-Cresol genannt“, erklärt Hitschler und ergänzt: „Diese chemische Verbindung ist unter anderem für seine desinfizierende und antiseptische Wirkung bekannt, kann aber auch zur Synthese anderer Chemikalien verwendet werden, darunter beispielsweise Menthol.“

## Ab in die Zellen!

Doch mit *Meta*-Cresol lassen sich nur bedingt Tsetsefliegen-Schwärme aus dem Busch locken. Diese fahren vielmehr auf längerkettige Alkyl-Phenole ab. „Um diese herzustellen, benötigt die Zelle andere Ausgangsstoffe – Butyryl-CoA und Propionyl-CoA“, weiß die Doktorandin. Diese beiden Reaktanten können dann von MSAS und PatG zu den Lockstoffen 3-Ethyl-Phenol und 3-Propyl-Phenol umgewandelt werden. Allerdings ging man davon aus, dass sowohl Butyryl-CoA als auch Propionyl-CoA in Hefezellen nicht natürlich vorkommen. Während Hitschler, Boles und Grininger daher planten, Propionat den Hefen zuzufüttern, stellte sich schließlich heraus, dass *Saccharomyces* das Molekül selbst bereitstellt. „Zufütterung und die Hilfe einer bereits publizierten Propionyl-CoA-Synthase steigerten jedoch die Bildung von

Propionyl-CoA“, beschreibt Hitschler eine Möglichkeit, einen der beiden Reaktanten in die Zellen zu bugsieren.

Für die Produktion von Butyryl-CoA entschied sich das dreiköpfige Team für einen *Pathway*, den die ehemalige Doktorandin Virginia Schadeweg in der Arbeitsgruppe Boles bereits etabliert hatte und der als Nebenprodukt Butyryl-CoA herstellt – die reverse  $\beta$ -Oxidation.

Die erfolgreiche Transformation publizierten Hitschler *et al.* dieses Jahr in *Scientific Reports* (10: 9962) und zeigten damit, dass mithilfe der eingespeisten Enzyme und Synthesewege Hefezellen aus Zucker die begehrten beiden Alkyl-Phenole herstellen können – und sogar noch mehr. „Unsere Hefen könnten auch andere Alkyl-Phenole erzeugen, die in der chemischen Industrie von Interesse sind, beispielsweise bei der Produktion von Schmieröladditiven oder oberflächenaktiven Substanzen in Reinigungsmitteln“, zählt Boles weitere Einsatzgebiete auf.

Ein Nebenprodukt während der Synthese könnte allerdings noch zu Problemen beim Tsetsefliegen-Projekt führen: „Die Produktion von *Meta-Cresol* können wir leider nicht abschalten, da dessen Ausgangsstoff, Acetyl-CoA, auch in anderen Stoffwechselwegen für die Hefen wichtig ist“, gibt der Frankfurter Molekularbiologe zu. „Aktuell wissen wir noch nicht, ob sich die Tsetsefliegen daran stören würden oder ob sie davon vielleicht sogar auch angelockt werden.“ Das möchte das Frankfurter Forscherteam nun in Zusammenarbeit mit einem Institut herausfinden, das Tsetsefliegen züchten kann. „Wir möchten in Verhaltensstudien untersuchen, wie die Tiere auf unsere synthetisierten Lockstoffe reagieren“, so Boles. Sollte den Fliegen das *Meta-Cresol* nicht „schmecken“, müsste die Hefe-Lösung noch einmal aufgereinigt werden. Ansonsten könnten die Fangfallen in Afrika möglicherweise direkt mit der Hefe-„Brühe“ aus Boles Labor bestückt werden, beziehungsweise die Lockstoffe könnten direkt vor Ort „gebraut“ werden. „Vorausgesetzt, die Hefen produzieren nicht noch andere Stoffe, welche die Fliegen abschrecken“, wirft Boles ein. „Das erfahren wir hoffentlich in den Verhaltensexperimenten.“

## Kein Gewinn, kein Interesse?

Doch bis es so weit ist, liegt noch ein langer Weg vor dem Frankfurter Team. Denn auch die Ausbeute könnte noch weiter gesteigert werden. Darum kümmert sich Hitschler in den letzten Zügen ihrer Doktorarbeit: „Wir versuchen gerade durch Mutationen von MSAS deren Spezifität so zu verändern, dass sie Butyryl-CoA und Propionyl-CoA bevorzugt verwendet und damit mehr Lockstoffe generieren kann.“ Es sei auch durchaus möglich, über solche gezielten Mutationen die Aufnahme von Acetyl-CoA und damit die Produktion von *Meta-Cresol* zu drosseln, so die Forscherin.

Die Finanzierung für das Projekt läuft jedoch bald aus. Deshalb ist das Forscherteam auf der Suche nach neuen Geldern für die Verhaltensstudien. Außerdem versuchen Boles und Co. gerade Kooperationspartner in Afrika aufzuspüren, um dort mit Feldversuchen zu starten. „Eigentlich wollten wir das dieses Jahr alles schon starten, aber dann kam uns Corona dazwischen“, gibt Boles einen Einblick. Und obwohl die Universität Frankfurt auf das Verfahren bereits ein Patent angemeldet hat, entpuppt sich die Suche nach Industriepartnern als äußerst schwierig. Der Grund: „Schon alleine die Patenteinreichung war nicht einfach, weil man mit dieser Idee schlicht kein Geld verdienen kann“, so Boles. „Die Produktion ist simpel und kostengünstig, und um die Lockstoffe herzustellen, kann die Hefe-Lösung mit Zucker-haltigen Nahrungsabfällen gefüttert werden.“ Mit einem Unternehmen aus Afrika steht der Frankfurter Forscher dennoch im Gespräch. „Dieses hat bereits einen Abwehrstoff gegen die Tsetsefliegen entwickelt, den die Rinder mit Bändern um



„Braumeister“ Eckhard Boles und Julia Hitschler.

Foto: Boles

ihren Hals tragen. Sie fanden unsere Idee ganz spannend, aber da sind wir noch ganz am Anfang der Verhandlungen.“

Die Finanzierung müsse aber wegen der kaum vorhandenen Gewinnspanne in jedem Fall von einer gemeinnützigen Organisation übernommen werden – etwa von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) oder der Bill-und-Melinda-Gates-Stiftung. Letztere würde laut Boles aber derzeit keine Projekte in diesem Themenbereich fördern. „Momentan dominiert ja auch die Corona-Pandemie das Weltgeschehen, da verschwindet die Schlafkrankheit, die in Europa nicht einmal vorkommt, aus dem Fokus“, so Boles.

Vor zwanzig Jahren hatte sich der Molekularbiologe bereits mit der Bekämpfung der Schlafkrankheit beschäftigt. Damals ging es um eine Methode zur Pharmaka-Entwicklung, ebenfalls in Hefezellen. Die Firmen, die Boles zu der Zeit kontaktierte, reagierten alle auf die gleiche Weise: „Sie meinten, die Schlafkrankheit interessiere sie nicht – im Gegensatz zu Malaria wegen des Tourismus und der drohenden Verbreitung der Malaria-übertragenden *Anopheles*-Mücke nach Europa durch den Klimawandel. Die Schlafkrankheit betrifft eben nur ganz arme Leute in Zentralafrika – und damit kann man einfach kein Geld verdienen“, berichtet Boles und ist sich sicher: „Wenn wir einen Lockstoff für die *Anopheles*-Mücke gefunden hätten, müssten wir uns um die weitere Finanzierung heute wohl überhaupt keine Sorgen machen.“ Das Projekt zeige allerdings eindrucksvoll, was Biotechnologie im Idealfall leisten kann, resümiert Boles: Nämlich die Herstellung überlebenswichtiger Stoffe zu praktisch Nullkosten. „Finanzieller Gewinn darf daher nicht der primäre Anreiz sein, um unsere Hefe-basierte Methode praktisch umzusetzen.“

Juliet Merz



**Bactron**  
SHELDON  
MANIPULIERUNGSTRONN

**Dunn**

**Anaerobe und hypoxische Werbänke**

für die Arbeit mit (strikt) anaeroben Mikroorganismen und hypoxischen Zellkulturen  
→ Jahressonderaktion mit bis zu 20 % Rabatt !

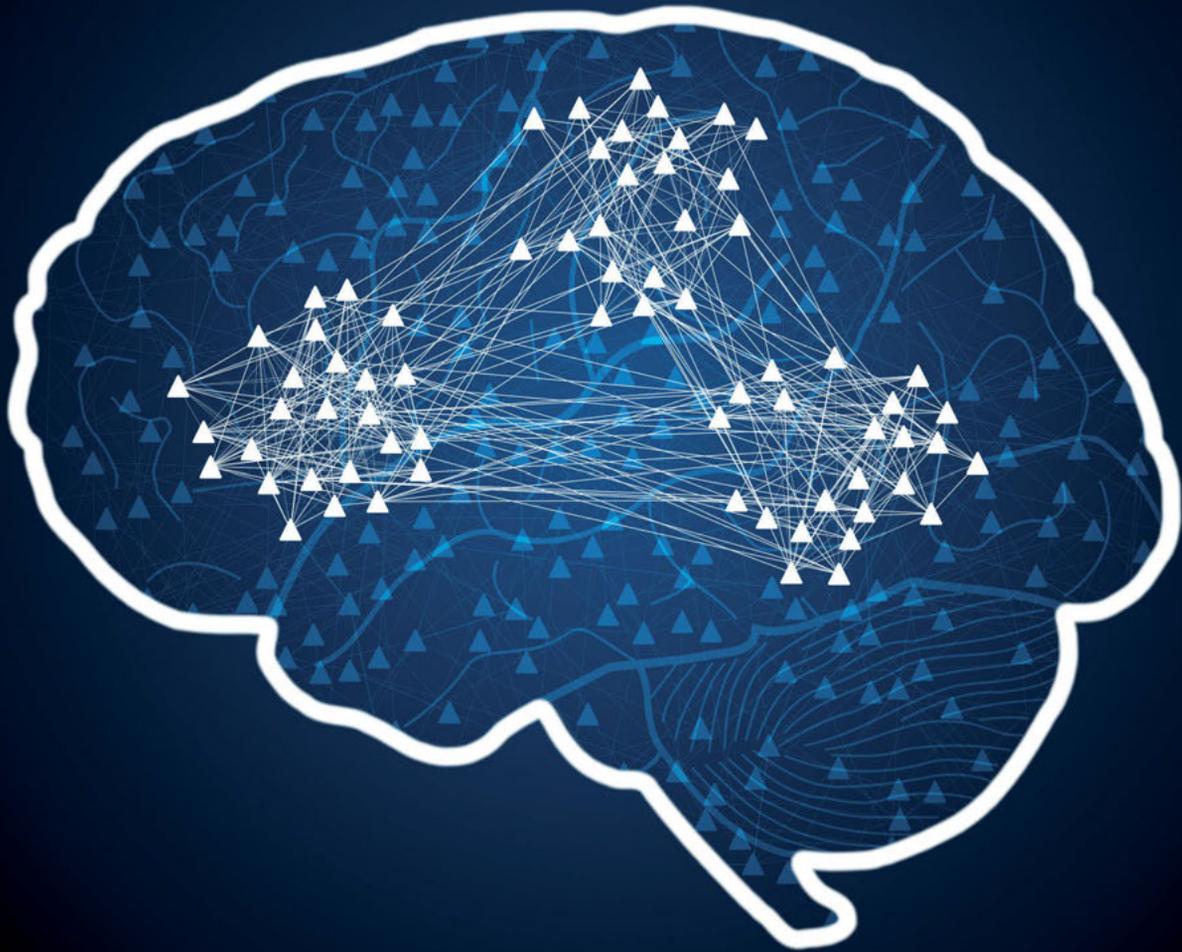


**Labortechnik**



- **Bactron**®-Systeme für die Überimpfung / Kultivierung unter strikt **anaeroben** Bedingungen mit patentiertem, handschuhfreiem Design
- Rückwand und/oder Seiteninkubator (300, 600 oder 900 Platten)
- Gesicherte Schleusentür, einfaches Bedienfeld, Innenraummanometer, integrierte Vakuumpumpe, Alarmfunktionen
- **Bactrox**®-Systeme für die Arbeit unter hypoxischen Bedingungen (0,5 – 20 % O<sub>2</sub>, 1 – 20 % CO<sub>2</sub>) mit Schleuse, Rückwandinkubator und Ärmeln mit Armstulpen

**Dunn Labortechnik GmbH**  
Thelenberg 6 · D-53567 Asbach · Tel. +49 (0) 26 83 / 4 30 94 · info@dunnlab.de · www.dunnlab.de



Illustr.: Pixabay; bearbeitet von Michael Müller

## Die Programmiersprache des Gehirns

*GRAZ: Forscher modellieren komplexe Denkprozesse im Gehirn und versuchen so nicht nur kognitiven Fähigkeiten auf die Spur zu kommen, sondern auch Rechenparadigmen für eine neue Generation von Computern zu entwickeln.*

Der Gedankenblitz gilt als Sinnbild für einen plötzlichen Einfall. Das Bild des Blitzes kommt dabei erstaunlich nah an das heran, was permanent in unseren Gehirnen abläuft: Neuronen, die bekannten „grauen Zellen“, feuern elektrische Impulse (Aktionspotenziale) ab. Damit aktivieren oder hemmen sie weitere Neurone, die über Synapsen miteinander verbunden sind. Wie aus einem so vermeintlich einfachen Mechanismus hochkomplexe Werke wie die Sinfonien eines Johann Sebastian Bach oder die Aufsätze eines Immanuel Kant entstehen, ist auch heute noch nicht völlig verstanden.

Die effiziente Art der Datenverarbeitung im Gehirn zieht dabei nicht nur Neurobiologen in ihren Bann, sondern auch Informatiker wie Robert Legenstein. Der Leiter des Instituts für Grundlagen der Informationsverarbeitung an der Technischen Universität Graz erzählt: „Das Interesse der Informatik an den Prozessen im Gehirn liegt in der Frage begründet, wie man bessere, effizientere Computer bauen kann.“ Zwar sind die heutigen

Rechenknechte in der Lage, Abermilliarden komplexer Berechnungen in atemberaubender Geschwindigkeit durchzuführen, scheitern aber beispielsweise als Schaltzentrale eines Roboters an vermeintlich einfachen Aufgaben wie Laufen, ohne umzufallen. Ein Grund sind prinzipielle Limitierungen, die aus der heute üblichen Bauweise von Computern resultieren. Legenstein: „Unsere PCs sind alle nach der Von-Neumann-Architektur gebaut. Das heißt: Die Prozessoreinheit, also der Teil, der die Berechnungen durchführt, ist vom Speicher, wo Ergebnisse und Variablen gespeichert werden, getrennt.“ Daher müssten permanent Daten vom Speicher in den Prozessor geladen werden, was zu erheblichen Effizienzeinbußen führt – der sogenannte Von-Neumann'sche Flaschenhals.

### Auf den Spuren der *Assemblies*

Die menschliche Schaltzentrale agiert da effizienter. „In unseren Gehirnen sind Rechen- und Speichereinheit verbunden“, erläutert der

Grazer Informatiker. „Wir finden hier Milliarden von Rechenelementen, nämlich unsere Neurone, die gleichzeitig über eine Art Speicher, die Synapse, verfügen.“

Diese Erkenntnis allein reicht jedoch nicht aus, um damit eine neue Computer-Generation zu entwickeln. Dafür orientieren sich die Forschenden um Legenstein und seinen Grazer Kollegen Wolfgang Maass an einem bereits 1949 von dem Psychologen Donald Olding Hebb postulierten Konzept: den neuronalen *Assemblies*. Nach Hebb könnten höhere kognitive Fähigkeiten, wie die Verarbeitung von Sprache, nur mittels Zusammenschlüssen mehrerer Neurone realisiert werden. Dabei codieren die *Assemblies* jeweils für ein Konzept.

„Wenn Sie an eine bestimmte Person denken, dann sind die Informationen über diese Person wahrscheinlich nicht in einer einzigen Gehirnzelle, sondern in einem ganzen Zellverbund gespeichert“, erklärt Legenstein. Dabei sei es wahrscheinlich, dass sich Neurone aus mehreren Hirnarealen zu *Assemblies* zusammenschließen, da unterschiedliche Aspekte

einer Person, wie beispielsweise ihr Name, Aussehen und die Gefühle des Denkenden gegenüber dieser Person, in verschiedenen Regionen des Gehirns verarbeitet werden.

Über Dekaden blieb diese Hypothese reine Spekulation und erst durch neuere Studien mehren sich die Hinweise für die Existenz dieser *Assemblies*. Legenstein: „Es war in der Vergangenheit schwierig, das elektrische Potenzial von vielen Neuronen im Gehirn zu messen. In Menschen sind solche Versuche möglich, wenn ihnen aus medizinischen Gründen Elektroden in das Gehirn eingesetzt werden.“ Ein internationales Forscherteam um Rodrigo Quijan Quiroga von der *University of Leicester* in England hatte im Jahr 2005 Probanden unter anderem Bilder von berühmten Personen gezeigt und versucht, deren Reaktion in Form von neuronalen Aktionspotenzialen zu messen (*Nature* 435: 1102-7). „Hier wird die Interpretation nun etwas schwierig“, räumt Legenstein ein. „Da die Messung der Aktionspotenziale möglich war, hat man geschlossen, dass es sich hierbei um das synchrone Feuern zahlreicher Neurone handeln müsse, da es wegen der enormen Anzahl von Neuronen im Gehirn sehr unwahrscheinlich ist, genau das eine Neuron zu finden, das auf diese Person anspricht.“

## Ein Gehirn in der Nusschale

Weitere Hinweise kommen auch aus Tierstudien. Zwar bringe es nichts, Mäusen Bilder von Berühmtheiten zu zeigen, wie Legenstein lachend einwirft, dafür sei hier die genaue Identifizierung aktiver Neurone mittels Optogenetik möglich. „Dadurch konnte man zeigen, dass vor allem im Hippocampus der Mäuse bestimmte Konzepte wie eine angstauslösende Erinnerung durch Gruppen von Neuronen codiert werden.“

Um zu verstehen, wie es zur Bildung solcher *Assemblies* kommt, simulierten die Grazer nun deren Entstehung am Computer. Da-

für modellierten sie stark vereinfachte Neuronen, die nach dem Zufallsprinzip mit anderen Neuronen in einem definierten Gitter über Synapsen verbunden waren. Einige Eigenschaften der Zellen definierten die Forscher um Legenstein und Maass vorab. „Wir mussten vor allem die Plastizität simulieren. Das heißt, Verbindungen werden durch wiederholte Nutzung gefestigt. So funktioniert auch unser Gedächtnis“, so Legenstein. Je öfter und stärker ein Neuron angeregt wurde, desto „fester“ wurden seine bestehenden Verbindungen zu den anderen Nervenzellen. Zudem rechneten die Grazer die unterschiedliche Reaktionsstärke der grauen Zellen mit ein, denn nicht jedes Neuron reagiert gleich stark auf einen Reiz. Ihr Modell veröffentlichten sie im März dieses Jahres in *Cerebral Cortex* (30: 952-68).

## Maschinencode des Denkens

Unter diesen Bedingungen schlossen sich unter dem Einfluss eines simulierten „äußeren“ Reizes stets Gruppen von Neuronen zusammen, die diesen gemeinsam verarbeiteten. Dabei entstanden die *Assemblies* „on-the-fly“, das heißt dynamisch und ohne vorher für die Verarbeitung dieses Reizes definiert worden zu sein. Um die Güte ihrer Simulation zu testen, überprüften die Wissenschaftler die Vorhersagen ihres Modells für bestimmte neurobiologische Beobachtungen.

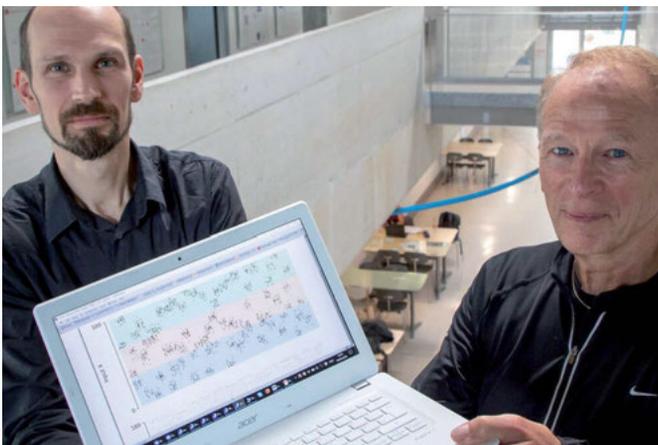
Es war erneut Quijan Quiroga, der mit einer Forschergruppe aus Großbritannien und Israel bereits experimentell nachgewiesen hatte, dass sich Konzepte im Gehirn verbinden können. Die Wissenschaftler zeigten Probanden jeweils Bilder von Familienangehörigen und dem Eiffelturm. Auf die Fotografien ihrer Liebsten reagierten bestimmte Neurone im Hippocampus stark, nicht aber auf Bilder des Eiffelturms.

Zeigten die Forscher den Probanden jedoch zunächst ein Bild, auf dem ihre Familienangehörigen mit dem Eiffelturm abgebildet waren, so feuerten danach auch dieselben Neurone, wenn sie nur das Pariser Wahrzeichen sahen. Diese Assoziation neuronaler *Assemblies* konnten die Arbeitsgruppen von Legenstein und Maass in ihrem Modell reproduzieren. „So entsteht ein Netzwerk von *Assemblies*, die Beziehungen zueinander ha-

ben und auch teilweise überlappen. Daraus resultiert eine riesige Datenstruktur um diese Konzepte und ihre Beziehungen zueinander“, fasst Legenstein zusammen.

Die Frage war nun, wie aus diesem dynamischen Neuronen-Netzwerk höhere kognitive Fähigkeiten entstehen. Dafür entwickelten die Grazer zusammen mit Forschern der *Columbia University* in New York Operationen, die wie eine Programmiersprache auf den *Assemblies* ausgeführt werden konnten (*PNAS* 117 (25): 14464-72; *eNeuro* 7: 1-17). Diese Operationen bildeten neurobiologische Prozesse, wie die bereits erwähnte Assoziation von *Assemblies*, ab. Für komplexere Aufgaben machten sich die Forscher Erkenntnisse aus der Linguistik zunutze. Legenstein: „Um Sprache zu verstehen, brechen wir Sätze in bestimmte Komponenten auf. Bei dem Satz: ‚Das Kind hat den Ball getreten‘ identifizieren wir einen Akteur, das Kind, und ein passives Objekt, den Ball.“ Die Beziehung zwischen den einzelnen Komponenten müsse nun im Gehirn hergestellt und geordnet werden. So gebe es bestimmte Hirnareale, in denen die Akteure in *Assemblies* codiert seien, und andere, die den passiven Objekten vorbehalten seien. Hören wir diese Komponenten in einem Satz, werde zwischen den jeweiligen *Assemblies* eine Verbindung hergestellt und eine neue *Assembly* kreiert, die den gesamten Satz enthält. „Unser Gehirn verfügt also über eine Art *Assembly*-Lexikon“, so Legenstein und ergänzt: „Wir nehmen an, dass man dadurch komplexe Sätze und andere komplizierte Zusammenhänge semantisch strukturieren kann. Das menschliche Sprachverständnis könnte so funktionieren.“

Was die Gruppen um Legenstein und Maass bisher entwickelt haben, seien die ersten Schritte in Richtung neuer Algorithmen für die Verarbeitung komplexer Daten. „Wir arbeiten gerade mit Kooperationspartnern daran, unsere Modelle auf Chips zu implementieren, um damit bestimmte Operationen ausführen zu können“, erläutert der Informatiker die Pläne für die Zukunft. Eine denkbare Anwendung für diesen *Assembly*-basierten Ansatz sei die Verbesserung von Spracherkennung und -ausgabe, wie wir sie bereits von digitalen Assistenten wie Siri, Google Assistant oder Alexa kennen. Ferner wollen die Grazer mehr Wissen aus den Neurowissenschaften integrieren, um näher an die beeindruckende Effizienz des menschlichen Vorbilds heranzureichen. Auch das Verständnis menschlicher Kognitionsprozesse wolle man erweitern. Zu konkreten Projekten wollte sich Legenstein allerdings noch nicht äußern.



Den ganzen Tag am Rechner: Robert Legenstein und Wolfgang Maass.  
Foto: Lunghammer/TU Graz

Tobias Ludwig



## Stichwort des Monats Zellextrusion

Um die Barrierefunktion von Epithelien aufrechtzuerhalten, müssen Anzahl und Zustand der Zellen ständig kontrolliert werden. Sind einzelne oder mehrere Zellen nicht mehr willkommen, sorgt im gesunden Gewebe ein Mechanismus namens Zellextrusion dafür, dass die Zellen aus der Zellschicht rausbefördert werden.

Ein Epithelium besteht normalerweise aus polarisierten Epithelzellen, die eine basale und apikale Oberfläche ausgebildet haben. Die basale „Unterseite“ sitzt auf der extrazellulären Matrix, die apikale „Oberseite“ ist dem Lumen zugewandt. Zwischen den Zellen sorgen spezielle Proteine dafür, dass die Zwischenräume abgedichtet und die Zellen durch Kanäle miteinander verbunden sind.

Bedingt durch die Polarität der Zellen gibt es bei der Zellextrusion zwei Wege, über die eine Zelle den *Monolayer* verlassen kann. Entweder verliert die Zelle ihre apikale Oberfläche und wandert zur basalen Seite ab oder umgekehrt. Der Prozess der Epithelzellextrusion wird auch als Delamination oder Protrusion bezeichnet.

Aber warum verlieren Epithelzellen überhaupt ihre apikale oder basale Oberfläche und sind in einem *Monolayer* nicht mehr erwünscht? Ein recht simpler Grund ist ein Überschuss an Zellen. Wenn es im Epithel zu eng wird, wirkt sich dieser Stress auf die Zellen aus. Infolgedessen verlieren einzelne oder mehrere Zellen ihre basale Oberfläche und driften ins Lumen ab.

Aber auch wenn Epithelzellen mittels Apoptose absterben, verlieren sie ihre basale Oberfläche und erleiden das gleiche Schicksal.

In einer Epithelschicht geht es zudem äußerst kompetitiv zu. Die Epithelzellen kontrollieren ihre Nachbarschaft andauernd: läuft die Protein-Biosynthese des Nachbarn auch wirklich rund, wächst die Zelle normal oder stimmt et-

was mit ihrer Polarität nicht? All diese Faktoren sind Hinweise darauf, dass die Zelle möglicherweise nicht mehr fit genug ist, um die Barrierefunktion aufrechtzuerhalten, oder dass es sich bei der Nachbarzelle gar um eine Krebszelle handelt, die es schleunigst zu beseitigen gilt.

Aber auch während der Migration und Differenzierung im Laufe der Entwicklung spielt Zellextrusion eine große Rolle – etwa bei der Bildung von Neuroblasten aus dem Mutterepithel.

### Invasion im Inneren

Ist das Zellextrusions-Programm gestört, treten in der Regel zwei Probleme auf: Tumore und bakterielle Invasion. Dabei ist entscheidend, inwiefern die Zellextrusion beeinflusst ist. Einige pathogene Bakterien, darunter *Listeria monocytogenes*, fördern beispielsweise die Zellextrusion im Darmepithel, um dadurch Löcher in die Barriere zu schlagen und in das darunter liegende Gewebe vorzudringen. Anders verhält sich das gramnegative Bakterium *Neisseria gonorrhoeae*: Es unterdrückt aktiv die Darmzellextrusion, um die Entfernung infizierter Zellen zu verhindern.

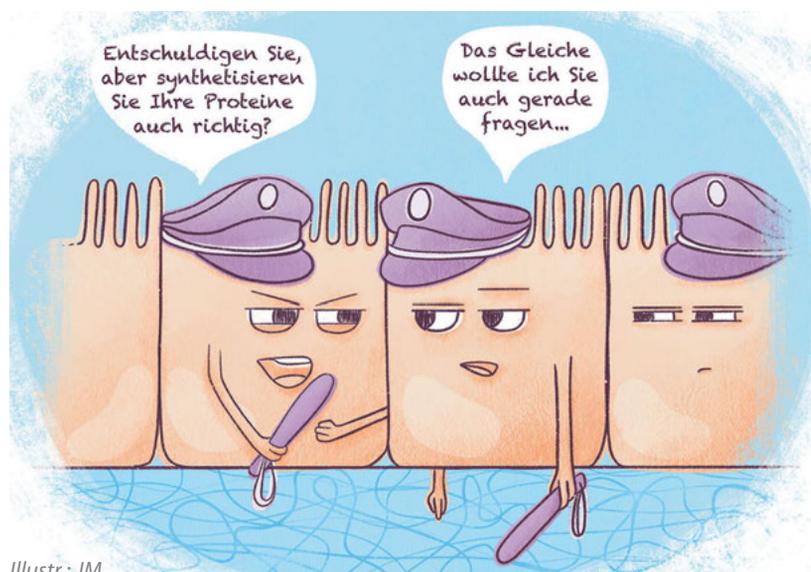
Sowohl das Versagen der Extrusion als auch übermäßige Extrusion ist für den Orga-

nismus demnach äußerst kritisch. Das zeigt sich auch im Fall von Krebs. Werden Tumorzellen vermehrt aus Epithelschichten gestoßen, fördert das die Metastasierung. Kann das Epithel hingegen die Tumorzellen nicht ordnungsgemäß entsorgen, leidet das betroffene Gewebe – etwa indem sich sogenannte onkogene Nischen bilden, welche die eigentlich friedlichen und gesunden Nachbarzellen stimulieren, zu wachsen und zu metastasieren.

Obwohl bereits viele molekulare Faktoren der Zellextrusion bekannt sind, liegen ihre mechanischen Grundlagen noch weitestgehend im Dunkeln. Ein Forscher-Duo aus Japan brachte nun etwas Licht hinein. Dafür kreierten Satoru Okuda und Koichi Fujimoto ein theoretisches 3D-Modell eines Epithel-*Monolayers* und untersuchten dessen mechanische Stabilität (*Biophys. J.* 118: 2549-60). Das Ergebnis: Die zelluläre Monoschicht weist eine inhärente Instabilität auf. Das bedeutet, dass kleine Veränderungen in der Topologie oder Zelldichte ausreichen, um Zellen zu extrudieren, ohne dass zusätzliche Kräfte benötigt werden. Vielmehr erzeugen extrudierende Zellen selbst Kräfte, die den Rauswurf provozieren und dessen Richtung (apikal oder basal) lenken. Diese Erkenntnis deutet darauf hin, dass Zellen die mechanische Instabilität der

Epithelgeometrie nutzen, um die Extrusion zu regulieren.

Allerdings geben die Autoren zu, dass ihr Modell eine Handvoll Limitierungen hat – zum Beispiel, dass sie die Zelloberfläche als flaches Blatt vereinfacht haben, während diese eigentlich gekrümmt werden kann. Nichtsdestotrotz sind Okuda und Fujimoto überzeugt, dass ihr Modell dank vieler Übereinstimmungen zu Beobachtungen in lebenden Systemen durchaus etwas taugt. *Juliet Merz*



Illustr.: JM



*Kennen Sie sie?*

## Die Küchentricks-Profiteure

*Manchmal bieten Hausfrauentricks die Lösung für ein wissenschaftliches Methodenproblem. Unsere Gesuchten schoben auf diese Weise jedenfalls ein ganzes Feld entscheidend an.*

Am 24. März 1882 verkündete Robert Koch am Berliner Institut für Physiologie in seinem berühmten Vortrag über die „Ätiologie der Tuberkulose“ die Entdeckung des Tuberkulose-Erregers – und wurde weltberühmt. Den Namen des 36-jährigen Bezirksarztes einer damaligen Bergbaustadt, der gerade ein sechsmonatiges Sabbatical bei Koch am Kaiserlichen Gesundheitsamt verbrachte, erwähnte er in dem Vortrag jedoch nicht. Was dieser allemal verdient gehabt hätte. Immerhin erwähnte Koch dessen entscheidenden Beitrag zu der „Jahrhundert-Entdeckung“ wenigstens in einem Satz am Rande.

Nimmt man es genau, so hätte Koch allerdings in gleichem Maße auch den Namen der Ehefrau in seinen Vortrag miteinschließen müssen. Denn tatsächlich war sie es, die damals die entscheidende Idee beisteuerte, mit der das zentrale Problem der stabilen und sterilen Kultivierbarkeit der Tuberkelbazillen gelöst wurde. Und damit generell auch für alle anderen Mikroorganismen danach.

Die Idee selbst basierte auf nichts anderem als auf einem „Hausfrauengeheimnis“ der Ehefrau. Unser späterer Bezirksarzt hatte die Tochter einer wohlhabenden holländischen Einwandererfamilie während eines Besuches bei seinem älteren Bruder, ebenfalls ein Arzt, in New York kennengelernt – und 1874 in Genf geheiratet. Und als er wieder einmal über die frustrierende Frage des obigen Kultivierungsproblems sinnierte, fielen ihm plötzlich die Gelees und Puddinge seiner Frau ein – genauer gesagt, eine ganz bestimmte Eigenschaft derselben. Diese Eigenschaft, so referierte ihm seine Frau, resultiere aus dem Zu-

fügen einer Zutat, die sie und ihre Mutter in New York bei einer holländischen Immigrantin aus Java kennengelernt hatten. Kurz darauf hatte diese Zutat das Problem von Koch *et al.* ein für allemal gelöst.

Im Rückblick kann man durchaus sagen, dass die „Erfindung“ der beiden die Bakteriologie schlichtweg revolutionierte. Besonderer Ruhm sprang für die beiden damals allerdings nicht heraus, da die universelle Anwendbarkeit ihres „Grundrezepts“ erst nach und nach klar werden sollte. Auch zogen sie keinerlei finanziellen Gewinn aus ihrem Geistesblitz, da sie eine Patentierung und kommerzielle Verwertung der Erfindung als „unanständig“ ablehnten.

Vielleicht spielte bei alledem auch eine Rolle, dass die Hinwendung des Ehemanns zur Bakteriologie offensichtlich eher indirekt motiviert war.

Vielmehr hatte ihn schon als Feldassistentenarzt im Deutsch-Französischen Krieg 1870/71 ein Interesse an Hygiene gepackt, das ihn bis an sein Schaffensende nicht mehr loslassen sollte. Dies war auch der Grund, weshalb er sich Ende der 1870er bei dem seinerzeit führenden Hygieniker Max von Pettenkofer in München fortbildete. Und da er bei seinen Hygiene-Studien zwangsläufig immer wieder mit der Bakteriologie in Kontakt kommen würde, tat er das Gleiche bald darauf auch bei Robert Koch.

Nichtsdestotrotz ging die Vielseitigkeit des Hygienikers und Teilzeit-Bakteriologen noch über beide Fachgebiete hinaus. Beispielsweise schrieb er als Schiffsarzt auf der New-York-Linie nach dem Krieg von 1870/71 die nach Kollegen-Meinung erste ernsthafte wissenschaftliche Abhandlung über die Seekrankheit. Ebenso identifizierte er später in seiner Zeit als Bezirksarzt eine unter den Bergleuten verbreitete Krankheit als Lungenkrebs – wobei er allerdings, da radioaktive Substanzen wie Uran und Radium damals noch nicht entdeckt waren, fälschlicherweise die Arsen-Belastung als Ursache verdächtigte.



1890 wurde unser Universalmediziner schließlich als Bezirksarzt nach Dresden berufen, wo er unter anderem durch Milch verursachte Infektionen als Auslöser fataler Verdauungserkrankungen bei Kleinkindern ausmachte. Er entwickelte daraufhin ein Protokoll zur Pasteurisierung der Milch und überzeugte umgehend eine große Dresdener Molkerei, dass sie ihre Milch fortan komplett pasteurisierte. Viele weitere sollten bald folgen.

Da zu dieser Zeit rund um ihn herum auch Typhus, Diphtherie und Cholera grassierten, startete er neben seiner ärztlichen Tätigkeit mit einem Kollegen ein Labor in einer Dresdener Vorstadt, wo er die bakteriellen Grundlagen dieser Krankheiten untersuchte und schließlich entsprechende Hygienevorschriften erarbeitete. Als er 1911 starb, wurde das Laboratorium aus Angst vor Verseuchung abgebrannt.

Trotz all dieser Verdienste wird unser Hygiene-Experte heute dennoch vor allem in Zusammenhang mit dem simplen hausfräulichen Geistesblitz seiner ihm damals assistierenden Ehefrau genannt. Was schließlich auch kaum wundert, da heute nahezu als Konsens gilt, dass die beiden damit die moderne Mikrobiologie überhaupt erst ermöglichten.

Wie heißen 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 5/2020 suchten wir **Howard (Howy) Jacobs**. Gewonnen haben **Matthias Schauen (Köln)** und **Simone Severitt (Peine)**.

### Auflösung aus LJ 6/2020:

Die „Fliegenfremdgängerin“ ist **Margaret Bastock**, die erkannte, dass ein Defekt im yellow-Gen das Paarungsverhalten von *Drosophila*-Männern dämpft – und damit prinzipiell die Neurogenetik begründete.

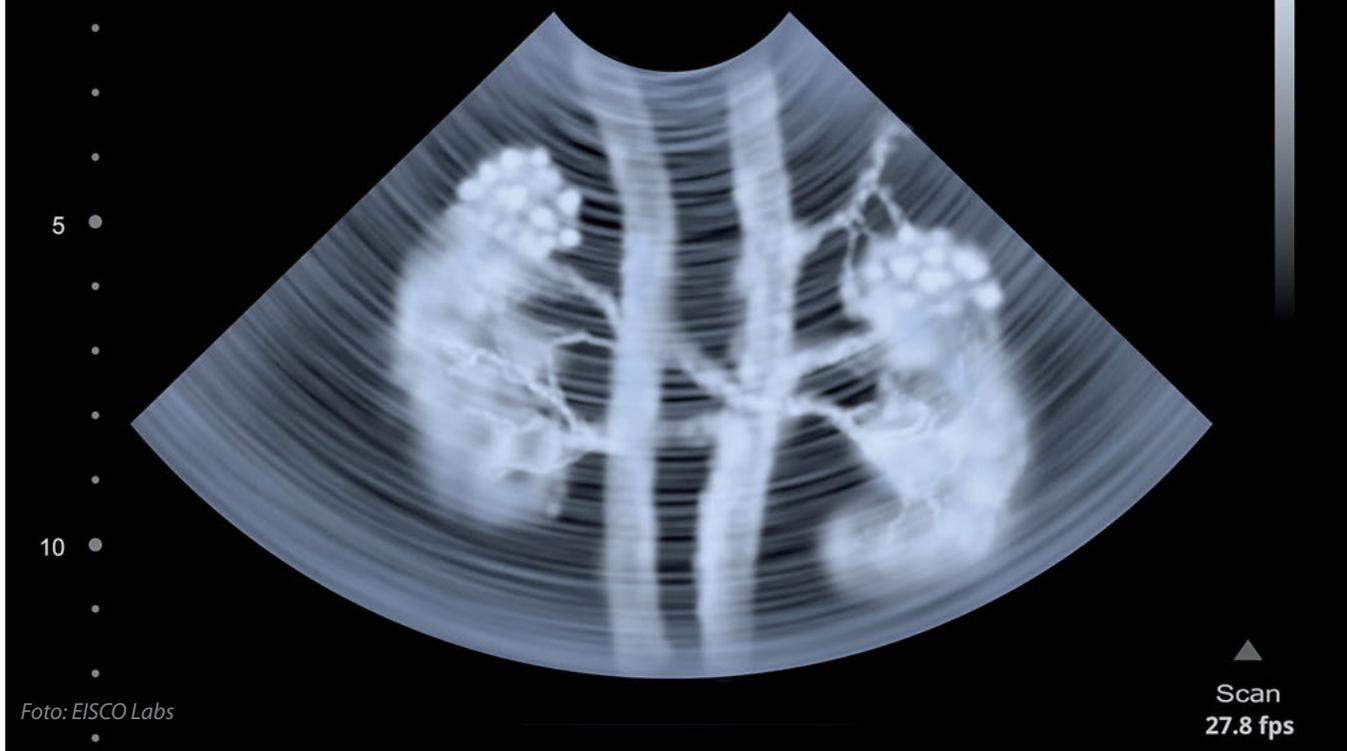


Foto: EISCO Labs

Scan  
27.8 fps

## Publikationsanalyse 2009 – 2018: Nieren- und Hochdruckforschung

# Vielseitiges Organ

*Nierenforscher sammeln viele Zitierungen mit Artikeln über Therapie-resistenten Bluthochdruck. Auch Pathologen, Physiologen und Immunologen sind unter den Meistzitierten – darunter jedoch nur eine einzige Frau.*

Die Nieren sind Treffpunkt für gleich mehrere Disziplinen medizinischer Forschung. Da wäre die Harnproduktion, die in den Nierenkörperchen beginnt. Osmotische Gradienten und Elektrolytkonzentrationen – hier wird der Physiologe hellhörig, der die biophysikalischen Prozesse dahinter ganz genau verstehen will. Auch Urologen interessieren sich für die Niere, manch ein Fachjournal deckt daher einfach beide Disziplinen – Nephrologie und Urologie – ab. Wie praktisch jedes andere Organ kann die Niere aber auch von bösartigen Tumoren heimgesucht werden, so dass einige Onkologen und Pathologen ebenfalls zu nephrologischen Themen publizieren.

Weiterhin ist die Niere endokrinologisch relevant: Die Nebennieren regulieren die Stressreaktion über Adrenalin, Noradrenalin und Cortisol. Außerdem sind die Nieren an der Blutdruckregulation beteiligt und können Renin ins Blut abgeben, um den Blutdruck zu erhöhen – womit wir mit der Herz-, Gefäß- und Kreislaufforschung ins Gehege kommen. Und endgültig verzetteln kann man sich, wenn neben Bluthochdruck weitere Volkskrankheiten wie Typ-2-Diabetes auftauchen, die letztlich auch wiederum Auswirkungen auf die Nieren haben können.

Zu all diesen Querschnittsdisziplinen der Nierenforschung gibt es aber eigene Publika-

tionsanalysen. So mag ein Wissenschaftler einen Signalweg rund um die Apoptose im Hinblick auf Nierenkrebs-Entstehung erforschen. Diesen Wissenschaftler würden wir aber den Krebsforschern oder den Molekularbiologen zuordnen – selbst wenn er vereinzelte Publikationen mit Ärzten vorweisen könnte, die Nierentumore behandeln. Anders sieht es natürlich aus, wenn jemand spezielles Know-how zur Niere mitbringt und vor diesem Hintergrund Nierenkarzinome untersucht.

### In mehreren Welten zuhause

Dennoch stoßen wir natürlich auf Einzelfälle, die „in mehreren Welten“ zuhause sind. Der Pathologe Holger Moch vom Universitätsklinikum Zürich wäre hier zu nennen, der mit der Histologie aller möglichen Organe vertraut ist: Leber, Lunge oder Prostata zum Beispiel. Elfmal im Analysezeitraum tauchen seine Artikel in explizit nephrologisch-urologisch ausgerichteten Fachblättern auf, wenn man nach den Kategorien im *Web of Science* geht. Nicht oft, gemessen an insgesamt 278 Artikeln. Stattdessen dominieren Onkologie sowie Pathologie in seiner Bibliografie.

Nun beziehen sich aber 89 seiner hier berücksichtigten Arbeiten auf die Niere – meist geht es um Krebs. Zudem dreht sich die Hälfte

seiner zehn meistzitierten Artikel um Nierenkarzinome. Zwar ist Moch mit seinen beiden am meisten zitierten Arbeiten einmal in der Prostata und einmal in der Lunge unterwegs, doch mit rund 800 und 700 Zitierungen sind die Auswirkungen auf seinen „Gesamtpunktestand“ eher gering. Man kann ihm also nicht vorwerfen, dass er seine Hauptzitierraten in nierenfernen Disziplinen „erwildert“; seine Expertise dürfte vielmehr gerade bei der Niere gefragt sein. Deshalb ist Moch hier berücksichtigt und belegt Platz 4 der meistzitierten Köpfe.

### Wo sind die Frauen?

Ebenfalls aus den Reihen der Pathologen haben sich Hermann-Josef Gröne (9.) vom DKFZ Heidelberg und Kerstin Amann (16.) von der Uniklinik Erlangen als Nierenforscher qualifiziert – letztere ist übrigens die einzige Frau unter den dreißig meistzitierten Köpfen.

Das überrascht, weil noch im letzten Ranking von 2015 immerhin drei weibliche Vornamen unter den dreißig meistzitierten Nieren- und Hochdruckforschern zu finden waren. Liegt es daran, dass wir damals noch einen Analysezeitraum von nur fünf Jahren betrachtet hatten, während wir jetzt auf eine ganze Dekade blicken? Es würde den Eindruck un-

## Tabellen auf der folgenden Doppelseite!

termauern, dass es Frauen schwerer haben auf der Karriereleiter und häufiger im von Dauerbefristung geprägten akademischen Mittelbau hängenbleiben – und deshalb oder aus anderen Gründen weniger lange in der Forschung aktiv sind als die männlichen Kollegen.

Kommen wir nun speziell zu den Bluthochdruckforschern: Berücksichtigt sind auch hier nur diejenigen, die einen klaren Bezug zur Niere haben. Andernfalls sind sie ein Fall für unsere Publikationsanalyse zur Herz-, Gefäß- und Kreislaufforschung. In Letzterem werden deutlich höhere Zitierzahlen erreicht, wie der Blick auf das Ranking vom Juni 2019 zeigt: Mehr als 13.500 Zitierungen hatte damals Gerhard Schuler vom Herzzentrum Leipzig und belegte damit Platz 13. Ein Nierenforscher mit dieser Zitierzahl wäre hingegen unter den vordersten fünf gelandet. Schon deswegen hätte ein Verwässern der Grenzen zu den Gefäß- und Herzspezialisten viele der eigentlichen Nierenexperten aus der Tabelle herausgedrängt.

### Nerven veröden

Trotzdem kann auch der nephrologische Blick auf den Blutdruck viele Zitierungen bringen. Bei dem Erlanger Roland Schmieder sind es fast 16.000 an der Zahl, und die sichern ihm Platz zwei der meistzitierten „Köpfe“. Mehr als 4.000 Zitierungen verdankt Schmieder einem *Guidelines*-Paper, das im *Web of Science* aber als „Article“ kategorisiert ist. Therapie-resistente Hypertonie ist ein Thema, das bei Schmieder immer wieder auftaucht.

Daneben hat Schmieder unter anderem an demjenigen Artikel mitgeschrieben, der am dritthäufigsten zitiert wurde und aus dem Jahr 2010 stammt. Darin geht es um die renale Denervation, die Bluthochdruckpatienten helfen soll, bei denen keinerlei pharmakologische Intervention anschlägt. Die Idee dahinter: Nervenbahnen des Sympathikus können über die Niere bewirken, dass Renin oder Noradrenalin ausgeschüttet und damit der Blutdruck erhöht wird. Kappt man diese neuronale Verbindung, dann sollte sich der Blutdruck absenken. Renale Denervation ist minimalinvasiv über einen Katheter möglich, wobei die Nervenbahnen verödet werden. Aus der Liste der meistzitierten „Köpfe“ waren außerdem Felix Mahfoud (6.) und Lars-Christian Rump (15.) an dieser in *The Lancet* publizierten Arbeit beteiligt.

Erwähnt sei jedoch, dass nicht alle Forscher von der renalen Denervation überzeugt sind. 2014 erschien im *New England Journal of Medicine* eine vielbeachtete Arbeit, die hierzu Ergebnisse einer verblindeten placebokontrollierten Studie vorstellte (370(15): 1393-401).

An den Patienten der Kontrollgruppe hatte man nur einen Scheineingriff vorgenommen, die sympathischen Nerven jedoch intakt gelassen. Bei tatsächlich denervierten Patienten sank der Blutdruck um durchschnittlich 14,1 mm Hg, bei der Placebogruppe waren es im Mittel 11,7. Dieser Unterschied, so die Autoren, sei nicht signifikant gewesen. Andere, auch neuere, Publikationen sehen die Methode wiederum optimistisch – unter anderem da sich auch die Methodik verbessert habe.

Drei der meistzitierten Artikel stellen Ergebnisse zur Behandlung von Nierenkarzinomen vor. So auch die Arbeit auf Platz 10, an der Michael Staehler (13.) aus der Urologischen Klinik und Poliklinik der LMU München mitgeschrieben hat. Andere der meistzitierten „Köpfe“ erforschen die Behandlung von Typ-2-Diabetes oder zu hohem Cholesterin bei Patienten mit Nierenschäden. An deren Spitze finden wir Christoph Wanner aus Würzburg, der am dritthäufigsten zitiert worden ist. Sein Name steht außerdem auf zwei der meistzitierten Artikel (Platz 5 und 7).

### Wenn die Nieren nicht funktionieren

Wie wichtig ein Organ ist, bemerkt man vor allem dann, wenn es nicht mehr richtig funktioniert. Auch hier sind Nierenforscher natürlich gefragt. So untersuchten die Autoren der am achthäufigsten zitierten Forschungsarbeit, inwiefern Dialysepatienten vom Cholesterinsenker Rosuvastatin profitieren. Auch Experten für die Organtransplantation finden sich unter den hochzitierten Nierenforschern, so etwa Klemens Budde (21.) von der Berliner Charité und Martin Zeier (29.) von der Uniklinik Heidelberg. Zeier erforscht vor allem akutes Nierenversagen durch Virusinfektionen.

Schnittmengen gibt es auch zur Immunologie – nicht nur, weil man Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantation in den Griff bekommen will, sondern weil Nieren wie andere Organe auch von Entzündungen betroffen sein können. Christian Kurts (28.) aus Bonn ist ein Fachmann, der speziell Immunreaktionen des Urogenitaltrakts auf der Agenda hat.

Schauen wir noch auf die *Pole Position*, wo wir den Allrounder Florian Lang finden. Lang hatte auch schon die Riege der Physio-

logen und der Zellbiologen angeführt. Seine wissenschaftliche Heimat sieht er nach eigener Aussage aber in der Nierenforschung (siehe auch unser Interview unter [www.laborjournal.de/editorials/955.php](http://www.laborjournal.de/editorials/955.php)). Hier nimmt er unter anderem Mechanismen zum Membrantransport unter die Lupe.

Zuletzt ein Blick auf die geografische Verteilung: Nicht dabei ist diesmal Österreich. Dafür sind oder waren drei der meistzitierten „Köpfe“ irgendwann im Analysezeitraum in der Schweiz tätig. Einen echten Hotspot konnten wir nicht ausmachen. Aber vier Städte tauchen jeweils viermal als aktuelle oder ehemalige Adresse eines Nierenforschers auf: Berlin, Erlangen, Heidelberg und – ein Ort, von dem man sonst nur selten liest und der in den Datenbanken daher oft falsch geschrieben und mit einer Hansestadt verwechselt wird – Homburg. In Homburg betreibt die Universität des Saarlandes eine Uniklinik, an der zum Beispiel Felix Mahfoud (6.) forscht.

Das kleine Saarland hält hier also mit der Bundeshauptstadt Schritt, obwohl das gesamte Bundesland nicht mal ein Drittel der Einwohner Berlins vorweisen kann. Unter diesem Gesichtspunkt können wir Homburg eigentlich fast als nephrologische Siegerstadt durchgehen lassen.

Mario Rembold

### Korrektur

*In unserer Publikationsanalyse zur Parasitenforschung (LJ 6/2020: 40-43) war **Martin P. Grobusch** nicht berücksichtigt, da wir ihn mit Adresse an der Uni Amsterdam fanden. Grobusch wies uns aber darauf hin, dass er nach wie vor auch eine Gastprofessur am Institut für Tropenmedizin, Reisemedizin und Humanparasitologie der **Uni Tübingen** innehat.*

*Demnach gehört er mit **4.575 Zitierungen** und **198 Artikeln** unter die meistzitierten Parasitologen unseres Vergleichs und landet auf **Platz 7**.*

*Wir bitten, das Übersehen zu entschuldigen.*

Sämtliche Publikationsvergleiche aller biomedizinischen Disziplinen aus über 20 Jahren *Laborjournal* via [www.laborjournal.de/ranking](http://www.laborjournal.de/ranking)

# Nieren- und Hochdruckforschung

## Die meistzitierten Originalartikel

Zitate

1. Motzer, RJ;...; Gauler, TC;...; Sharma, P  
Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *NEW ENGL J MED* 373(19): 1803-13 (5 NOV 2015) **2.546**
2. Sternberg, CN;...; Kavina, A;...; Hawkins, RE  
Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *J CLIN ONCOL* 28(6): 1061-8 (20 FEB 2010) **1.664**
3. Esler, MD;...; [+43 Koautoren, darunter 16 aus A, CH, D - z.B. Schmieder, RE; Mahfoud, F; Rump, LC]  
Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *LANCET* 376(9756): 1903-9 (4 DEC 2010) **1.461**
4. Krum, H;...; Sievert, H;...; Esler, M  
Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *LANCET* 373(9671): 1275-81 (11 APR 2009) **1.396**
5. Baigent, C;...; Wanner, C; Krane, V;...; Collins, R  
The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *LANCET* 377(9784): 2181-92 (JUN-JUL 2011) **1.366**
6. Ehret, GB;...; [+345 Koautoren, darunter 21 aus D]  
Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *NATURE* 478(7367): 103-9 (6 OCT 2011) **1.248**
7. Wanner, C;...; [+688 Koautoren, darunter 13 aus A, D]  
Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *NEW ENGL J MED* 375(4): 323-34 (28 JUL 2016) **1.228**
8. Fellstrom, BC;...; Schmieder, RE;...; Mayer, G;...; Wüthrich, RP;...; Zannad, F  
Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. *NEW ENGL J MED* 360(14): 1395-407 (2 APR 2009) **1.219**
9. Pfeffer, MA;...; Eckardt, KU;...; Toto, R  
A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *NEW ENGL J MED* 361(21): 2019-32 (19 NOV 2009) **1.218**
10. Motzer, RJ;...; Staehler, M;...; Choueiri, TK  
Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *NEW ENGL J MED* 369(8): 722-31 (22 AUG 2013) **1.032**



Florian Lang, Tübingen (li., 1.),  
Roland E. Schmieder, Erlangen (re., 2.)



Hermann Haller, Hannover (li., 5.),  
Felix Mahfoud, Homburg/Saar (re., 6.)



Franz Schaefer, Heidelberg (li., 12.),  
Kerstin U. Amann, Erlangen (re., 16.)

## Die meistzitierten Reviews et al.

Zitate

1. Mancia, G;...; Böhm, M;...; Schmieder, RE;...; Wood, DA  
2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J HYPERTENS* 31(7): 1281-357 (JUL 2013) **4.023**
2. Mancia, G;...; Böhm, M;...; Kirchhof, P;...; Schmieder, RE;...; Zannad, F  
2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *EUR HEART J* 34(28): 2159-219 (JUL 2013) **2.319**
3. Ljungberg, B;...; Kuczyk, MA;...; Merseburger, AS;...; Staehler, M;...; Bex, A  
EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: 2014 Update. *EUR UROL* 67(5): 913-24 (MAY 2015) **1.267**



Hans-Joachim Anders, München (li., 20.),  
Danilo Fliser, Homburg/Saar (re., 24.)

# Publikationsanalyse 2009 – 2018

Von Mario Rembold



**Christoph Wanner**, Würzburg (li., 3.),



**Holger Moch**, Zürich (re., 4.)



**Dominik N. Müller**, Berlin (li., 10.),



**Friedrich C. Luft**, Berlin (re., 11.)



**Hermann Pavenstädt**, Münster (li., 18.),



**Harald Mischak**, Hannover & Glasgow (re., 19.)



**Tobias B. Huber**, Hamburg (li., 25.),



**Josef Pfeilschifter**, Frankfurt (re., 30.)

## Die meistzitierten Köpfe

Zitate | Artikel

1. <b>Florian Lang</b> , Physiol. Univ. Tübingen	<b>16.718</b>	<b>656</b>
2. <b>Roland E. Schmieder</b> , Nephrol. Univ.-klin. Erlangen	<b>15.860</b>	<b>226</b>
3. <b>Christoph Wanner</b> , Nephrol. Med. Klin. Univ. Würzburg	<b>15.813</b>	<b>275</b>
4. <b>Holger Moch</b> , Pathol. & Mol.-pathol. Univ.-spital Zürich	13.135	278
5. <b>Hermann Haller</b> , Nieren- & Hochdruckerkr. MH Hannover	12.854	276
6. <b>Felix Mahfoud</b> , Innere Med. III Univ.-klin. d. Saarlandes Homburg	9.026	147
7. <b>Jürgen Floege</b> , Klin. f. Nieren- & Hochdruckkrankh. RWTH Aachen	8.374	206
8. <b>Kai-Uwe Eckardt</b> , Nephrol. & Intensivmed. Charité Berlin (bis 2017 Univ. Erlangen)	7.496	152
9. <b>Hermann-Josef Gröne</b> , Zell. & Mol. Pathol. DKFZ Heidelberg	7.266	157
10. <b>Dominik N. Müller</b> , Exp. & Klin. Forsch.-zentr. MDC & Charité Berlin	7.235	134
11. <b>Friedrich C. Luft</b> , Exp. u. Klin. Forsch.-zentr. MDC & Charité Berlin	7.084	146
12. <b>Franz Schaefer</b> , Pädiatr. Nephrol. Univ.-klin. Heidelberg	6.740	206
13. <b>Michael Staehler</b> , Urol. Klin. & Poliklin. LMU München	6.585	83
14. <b>Johannes F. E. Mann</b> , Nephrol. & Hypertens. Univ.-klin. Erlangen	6.306	59
15. <b>Lars-Christian Rump</b> , Nephrol. Univ.-klin. Düsseldorf	6.247	108
16. <b>Kerstin U. Amann</b> , Nephropatol. Univ.-klin. Erlangen	6.060	236
17. <b>Olivier Devuyst</b> , Physiol. Univ. Zürich	6.053	158
18. <b>Hermann Pavenstädt</b> , Nieren- & Hochdruckkrankh. Univ.-klin. Münster	5.396	147
19. <b>Harald Mischak</b> , mosaïques diagnostics Hannover & Univ. Glasgow	5.336	149
20. <b>Hans-Joachim Anders</b> , Nephrol. & Allg. Innere Med. Klinikum LMU München	5.318	118
21. <b>Klemens Budde</b> , Nephrol. & Internist. Intensivm. Charité Berlin	5.283	164
22. <b>Eberhard Ritz</b> , Nephrol. Med. Klin. Univ. Heidelberg	4.846	115
23. <b>Ciro Tetta</b> , Unicyte AG Oberdorf (CH) (zuvor Fresenius Medical Care Bad Homburg)	4.749	53
24. <b>Danilo Fliser</b> , Nieren- & Hochdruckkrankh. Univ. d. Saarlandes Homburg	4.742	123
25. <b>Tobias B. Huber</b> , Nephrol./Rheumatol./Endokrinol. UKE Hamburg (zuvor Freiburg)	4.477	93
26. <b>Michael Haase</b> , Praxis in Potsdam / Nieren- & Hochdr. Univ.-klin. Magdeburg	4.435	59
27. <b>Christian Ukena</b> , Innere Med. III Univ.-klin. d. Saarlandes Homburg	4.367	72
28. <b>Christian Kurts</b> , Exp. Immunol. Univ. Bonn	4.165	97
29. <b>Martin Zeier</b> , Nierenzentr. Heidelberg & Univ.-klin. Heidelberg	4.136	170
30. <b>Josef M. Pfeilschifter</b> , Pharmazentrum Univ.-klin. Frankfurt	3.974	162

## 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 28. Juli 2020.

Die „Köpfe“ publizierten zwischen 2009 und 2018 bevorzugt in Fachblättern zu Nieren- und Hochdruckforschung oder arbeiteten an einem Institut dieser Ausrichtung. Reviews, Meeting Abstracts oder Ähnliches zählten nicht.

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

Listen: Mario Rembold



# SPECIAL: Archaeen

Foto.: Gerhard Wanner

## Extrem alltäglich: Archaeen im Ökosystem

Nicht nur in kochenden Quellen und Salzseen gibt es Archaeen, sondern auch in „ganz normalen“ Biotopen. Am weitesten verbreitet sind die Thaumarchaeoten, die sogar Sauerstoff atmen und maßgeblich am Kohlen- und Stickstoffkreislauf beteiligt sind.

Mikroorganismen, die in kochend heißem Wasser nicht nur überleben, sondern sich sogar wohlfühlen – das war eine Sensation. Thomas Brock gehörte damals zu den Pionieren, die in den heißen Quellen des Yellowstone Parks hyperthermophilen Prokaryoten auf der Spur waren. In einem Artikel aus dem Jahr 1967 zählt Brock Organismen, die es sich bei mehr als 90 °C gemütlich machen, noch zu den Bakterien (*Science* 158: 1012-19).

1977 schlussfolgern Carl Woese und George Fox dann aus Sequenzanalysen der ribosomalen RNA, dass jene „Urbakterien“ einen eigenständigen Zweig des Lebens bilden und sich nicht sinnvoll in die Schublade der echten Bakterien einsortieren lassen (*PNAS* 74: 5088-90). Die von Woese und Fox vorgeschlagene Einteilung der belebten Welt in drei Domänen ist bis heute anerkannt. Neben Eukaryoten, wie wir es sind, gibt es demnach die Bakterien und eben die Archaeen, die man einst nur aus extremen Habitaten kannte: Extrem heiß, extrem salzig, extrem sauerstoffarm oder auch unter hohem Druck, bei großer Kälte oder in radioaktiven Habitaten.

Nach der Jahrtausendwende aber fanden Forscher die Archaeen außerdem in „sensati-

onell normalen“ Habitaten. Sie entpuppten sich als ganz alltäglich auch dort, wo es Sauerstoff gibt und moderate Bedingungen vorherrschen: in küstennahem Meerwasser, Seen und Böden. So erscheint es rückblickend kurios, dass man erst in siedenden Vulkanschloten und an anderen ungemütlichen Orten suchen musste, bevor man die Archaeen direkt vor der eigenen Nase entdeckte.

### Archaeen aus Aquarium

„Man hat diese Organismen dort nie vermisst“, blickt der Mikrobiologe Martin Könneke fünfzehn Jahre in die Vergangenheit zurück. Vielmehr dürfte es viele Ökologen überrascht haben, dass man auch im wohltemperierten Meerwasser mit Archaeen zu rechnen hatte – zwischen Fischen, Algen und Muscheln. Könneke war zu dieser Zeit Postdoc an der Universität Washington in Seattle. Aus einem Meerwasseraquarium hatte er zusammen mit seinen Kollegen erstmals einen Vertreter einer ganz neuen Archaeen-Gruppe isoliert und kultiviert. Dieses Phylum bezeichnen Taxonomen heute als *Thaumarchaeota*. Und jene erste im Labor gehaltene Art bekam den (damals noch

vorläufigen) Namen *Nitrosopumilus maritimus* (*Nature* 437: 543-6).

Heute leitet Könneke eine Arbeitsgruppe am Marum, dem Zentrum für Marine Umweltwissenschaften der Uni Bremen. Und für die Thaumarchaeoten interessieren sich inzwischen auch Ökologen, die Süßgewässer und Böden untersuchen. „Ich konnte damals mit der Kultivierung zeigen, dass unser Organismus Ammonium nutzt und gemeinsam mit Sauerstoff veratmet, um so Energie zu gewinnen“, erklärt Könneke.

Nach heutigem Kenntnisstand sind die meisten Thaumarchaeoten Ammonium-Oxidierer. Das könnte einer der Gründe sein, warum diese Organismen zuvor „nicht vermisst“ worden waren. Denn eigentlich kannte man die sogenannte Nitrifizierung schon lange von Bakterien. Ammonium entsteht beim Abbau organischen Materials – insbesondere von Proteinen, deren Aminosäuren ja allesamt eine Aminogruppe tragen. „Beim Nitrifizieren recyceln Mikroorganismen das Ammonium über Nitrit wieder zu Nitrat“, beschreibt Könneke den Weg des Stickstoffs.

Dass sich Ammonium nicht im Meerwasser oder in Seen ansammelt, sondern oxidiert

wird – das hatte man einfach den nitrifizierenden Bakterien zugeschrieben.

Dabei gab es schon mindestens seit 1992 Hinweise auf planktonische Archaeen im Meerwasser. Jed Fuhrman von der *University of Southern California* und Kollegen hatten Bakterioplankton über das Sequenzieren ribosomaler Gene analysiert und fanden Nukleotidfolgen, die viel besser zu Archaeen als zu Bakterien passten (*Nature* 356: 148-9). Unabhängig davon berichtete Edward DeLong von der *University of Hawai'i at Manoa* im selben Jahr über die Entdeckung von Archaeen im Meerwasser – ebenfalls nachgewiesen über Sequenzen ribosomaler RNA (*PNAS* 89: 5685-9). DeLong ordnete die Sequenzen neuen Gruppen zu, deren nahesten Verwandte im Stammbaum jeweils nur aus heißen Habitaten bekannt waren.

## Schwer zu erkennen

Es brauchte also die ersten molekularbiologischen Schritte in Richtung Metagenomik, um auf die nicht-extremen Archaeen zu stoßen. Dass sich diese nicht schon vorher den Mikrobiologen offenbart hatten, mag weiterhin an ihrer Größe – oder vielmehr Winzigkeit liegen. Könneke: „Man hat sie sicher häufig im Labor gehabt, aber diese Organismen sind sehr klein: Vielleicht 0,2 Mikrometer. Und unsere Filter hatten 0,22 Mikrometer.“ Lichtmikroskopisch sind sie schwer zu erkennen, und im Vergleich zu Bakterien kommen sie auch in geringeren Zelldichten vor.

Obwohl die Archaeen unter den planktonischen Prokaryoten nach Zellzahl nur einen geringen Anteil ausmachen: Ökologisch spielen sie eine enorme Rolle – denn im Meerwasser sind nicht in erster Linie Bakterien, sondern Thaumarchaeoten diejenigen, die Ammonium oxidieren. „Cornelia Wucher und ihre Kollegen haben dazu 2006 eine Schlüsselstudie veröffentlicht“, erinnert sich Könneke. Die niederländische Forschergruppe hatte einerseits Archaeen und andererseits Bakterien aus Nordseewasser angereichert. Nur bei den Archaeen sahen sie einen erhöhten Umsatz von Ammonium zu Nitrit, wenn deren Dichte erhöht war. Außerdem suchten die Wissenschaftler in den Proben nach dem Gen, das eine Untereinheit der archaealen Ammonium-Monooxygenase kodiert. Je mehr Kopien sie von diesem Gen fanden, desto geringer war die Ammoniumkonzentration. Überdies berichteten sie, dass die Archaea-Variante um ein bis zwei Größenordnungen häufiger nachweisbar sei als bakterielle Ammonium-Monooxygenasen (*PNAS* 103: 12317-22)

„Diese Archaeen haben eine sehr hohe Affinität zu Ammonium“, ergänzt Könneke und verweist auf Ergebnisse seiner Weggefährten

aus Seattle aus dem Jahr 2009 (*Nature* 461: 976-9). „Die Ammonium-Konzentrationen im Ozean sind eigentlich sehr gering“, so Könneke, „aber da diese Thaumarchaeoten Ammonium hundert- bis tausendmal effizienter aufnehmen können als Bakterien, sind sie sehr gut an die nährstoffarmen Ozeane angepasst“.

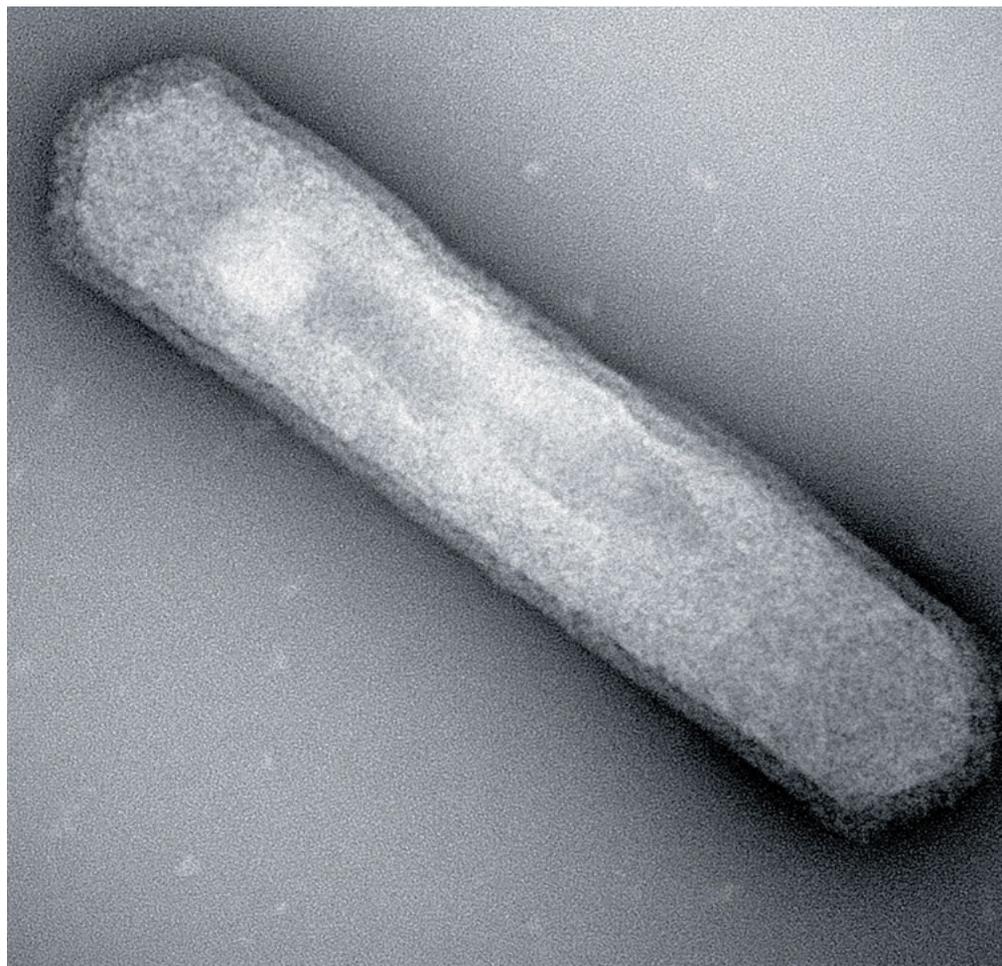
Geringe Abundanz, aber hohe Umsatzraten – das macht die Thaumarchaeoten im Meer so erfolgreich. Indem sie Ammonium mit Hilfe von Sauerstoff veratmen, gewinnen sie Energie und kommen ohne Zucker oder andere organische Reduktionsmittel als „Brennstoffe“ aus. Da sie selber CO<sub>2</sub> fixieren, sind sie komplett unabhängig von organischen Verbindungen. Chemolithotrophie nennt man diese Form der Energiegewinnung. Die Energie wird dabei komplett aus anorganischen Verbindungen gewonnen – dazu im Gegensatz zu Pflanzen, Cyanobakterien und Algen ohne Licht. Daher steht den Thaumarchaeoten auch die dunkle Meereswelt unterhalb von 300 Metern Tiefe offen. Sie agieren dort als Primärproduzenten und stellen so organisches Material für die Nahrungsketten zur Verfügung.

„Wir haben uns zur Aufgabe gemacht, diesen CO<sub>2</sub>-Fixierungsweg biochemisch zu cha-

rakterisieren und uns jedes einzelne Gen für jedes Enzym genau angeschaut“, erzählt Könneke von einem anderen Projekt. „Da sehen wir, dass dieser Weg viel effizienter ist als der von Bakterien.“ Die Ammonium-Oxidation der Archaeen, so schlussfolgerten Könneke und die anderen Autoren schon 2014 in der Überschrift ihres Papers, sei die energieeffizienteste Weise, um aerob CO<sub>2</sub> zu fixieren (*PNAS* 111(22): 8239-44).

## Allein im Bodensee

Auch Michael Pester beeindruckten die Thaumarchaeoten als Nitrifizierer. Und gerade weil man anfangs vor allem in die Ozeane geschaut hatte, fragten sich Pester und seine Kollegen, wie es denn wohl im Süßwasser um die Archaeen stehe. Pester leitet die Arbeitsgruppe Geomikrobiologie an der DSMZ in Braunschweig – der Deutschen Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen. Die Einrichtung der Leibniz-Gemeinschaft bewahrt Mikroorganismen in Kultur oder tiefgekühlt auf und stellt sie anderen Forschern weltweit zur Verfügung. „Wir forschen aber auch selber“, ergänzt Pester. „Meine Arbeitsgruppe ist spezi-



Thaumarchaeoten erzeugen Energie durch die Veratmung von Ammonium.

Foto: University of Washington

ell an umweltrelevanten Mikroorganismen interessiert, die biogeochemische Kreisläufe antreiben.“ Für die Frage nach Thaumarchaeoten im Süßwasser hatten sich die Braunschweiger zusammen mit Kollegen der Uni Konstanz den Bodensee als Habitat vorgenommen und ihre Ergebnisse im Januar dieses Jahres veröffentlicht (*Environ. Microbiol.* 22: 212-28).

„Wir haben gesehen, dass die Thaumarchaeota bis zu über zwanzig Prozent des prokaryotischen Planktons ausmachen können“, fasst Pester zusammen. Gerade in tiefen und kalten Wassermassen, dem Hypolimnion, seien die Thaumarchaeoten ziemlich häufig. „Wenn man sich mit mikrobieller Ökologie beschäftigt, erwartet man in einem Habitat eigentlich eine hohe Redundanz an Mikroorganismen“, so Pester. Dieselben Stoffwechselfunktionen oder Abbau- und Synthesewege werden also von verschiedenen Organismen realisiert. Doch der Blick auf die Thaumarchaeoten überraschte ihn. „Wir haben hier genau das andere Extrem gefunden, nämlich die Überdominanz einer einzigen Art.“

Hergeleitet haben die Forscher das aus metagenomischen Analysen. Der nachgewiesene Vertreter gilt nicht als Art im Sinne einer anerkannten Spezies – denn dazu müsste er unter anderem in Reinkultur vorliegen, was bislang nur für wenige Thaumarchaeoten gelungen ist. Der dominierende Thaumarchaeot des Bodensees konnte daher bloß als sogenannte *Operational Taxonomic Unit* (OTU) erkannt und der Gattung *Nitrosopumilus* zugeordnet werden. Als weitere Nitrifizierer ermittelte das Team lediglich zwei bakterielle OTUs in nennenswerter Häufigkeit. „Wir möchten jetzt weiter erkunden, was diese geringe Diversität für die Stabilität eines Ökosystems wie dem Bodensee bedeutet“, blickt Pester auf künftige Projekte.

## Mikrobielle Treibhaussünder

Doch nicht nur die Thaumarchaeoten halten Stoffkreisläufe aufrecht und sind wichtige Player im Ökosystem. Zwar sind sie wohl die einzigen Archaeen, die Sauerstoff veratmen können, doch auch sauerstofffreie Habitats sind nicht so exotisch, wie man zunächst denken mag. Im Sediment eines Sees dringt man schon nach wenigen Millimetern in praktisch sauerstofffreie Zonen vor, ebenso gibt es im Erdboden viele anoxische Mikrohabitate. Und auch in Mooren steht im Wasser kaum Sauerstoff zur Verfügung. Doch viele Bakterien sind in der Lage, komplett ohne Sauerstoff zu leben. Sie vergären organisches Material – sind dabei also nicht auf ein äußeres Oxidationsmittel angewiesen.

„Eigentlich müssten die Böden durch die Gärungsprodukte wie Essig oder Milchsäu-

re mit der Zeit versauern, falls kein alternatives Oxidationsmittel zur Verfügung steht“, erklärt Pester. „Diese Intermediate werden dann aber von anderen Bakterien weiter abgebaut“, fährt er fort. Dabei entsteht Wasserstoff. Steigt jedoch der Wasserstoff-Partialdruck im Substrat, wird der Abbau durch Gärungsprozesse mehr und mehr gehemmt. Genau diesen Wasserstoff aber können diverse methanogene Archaeen verwerten, um CO<sub>2</sub> zu Wasser und Methan umzusetzen und daraus Energie zu gewinnen. Sie führen den Wasserstoff also ab und ermöglichen somit den Bakteriengemeinschaften das Überleben.

Bislang findet man Methanbildner nur unter den Archaeen – die meisten aus dem Phylum der Euryarchaeota. Pester: „Damit sind sie auch für den Klimawandel relevant, denn Methan ist das zweitwichtigste Treibhausgas nach CO<sub>2</sub>.“ In funktionierenden Ökosystemen sei das kein Problem. „Dort gibt es sogar verwandte Archaeen, die das Methan wieder abfangen und dieselben Enzyme verwenden, um den Prozess quasi rückwärts laufen zu lassen.“

## Katzengold und Sauerstoff

Offenbar sind die methanogenen Archaeen zudem mitverantwortlich für die hohe Sauerstoffmenge in der Atmosphäre. „Natürlich entsteht der Sauerstoff erst einmal durch die Photosynthese von Pflanzen und Cyanobakterien“, stellt Pester klar. Die photoautotrophen Organismen stellen dann Biomasse her, die von heterotrophen Organismen wieder unter Sauerstoffverbrauch abgebaut wird. „Anoxische Habitats wie marine Sedimente machen aber einen großen Teil der Erdoberfläche aus“, so Pester weiter. Und dort verwenden Mikroorganismen dann alternative Elektronen-Akzeptoren. „Zum Beispiel Sulfat, das zu Schwefelwasserstoff umgesetzt wird und den charakteristischen Geruch fauler Eier hat. Glücklicherweise wird der Schwefelwasserstoff in Sedimenten schnell als Eisen(II)-sulfid gebunden.“

2019 zeigte Pesters Team mit Kollegen aus Konstanz und Tübingen, dass lithotrophe Mikroorganismen unter solchen Bedingungen Eisen(II)-sulfid weiter umwandeln können zu Pyrit, auch bekannt als Katzengold. Dabei verbrauchen sie wiederum Schwefelwasserstoff unter Wasserstoff-Produktion – und dieser Wasserstoff muss auch hier wieder von methanbildenden Archaeen übernommen werden, damit der Prozess am Laufen bleibt (*PNAS* 116: 6897-902).

„Pyrit ist dann das Endprodukt dieser Kette“, so Pester. Lange dachte man, die Pyritbildung sei ein rein geochemischer Prozess. Doch dazu braucht es hohe Temperaturen. „Pyritbildung findet allerdings auch massiv

in ganz normalen Sedimenten statt, und das wird wohl durch diese Mikroorganismen begünstigt.“ Damit tragen die Archaeen in Gemeinschaft mit Bakterien folglich ebenso zu mineralogischen Prozessen auf der Erde bei. Allem, was dabei an Pyrit im Sediment verbleibt, steht gewissermaßen ein eingespartes Äquivalent an Sauerstoff in der Atmosphäre gegenüber. „Man geht davon aus, dass über den Verlauf der Erdgeschichte 25 bis 50 Prozent des Sauerstoffgehalts in der Atmosphäre mit Pyritverklappung in Sedimenten verbunden sind“, fasst Pester zusammen.

## Kühe auf Diät

Problematisch werden methanogene Archaeen, wenn sie nicht in funktionierenden Ökosystemen wachsen, sondern der Mensch sie ungewollt mit vermehrt – zum Beispiel beim Reisanbau oder bei der Rinderzucht. „In dem Fall stehen die Archaeen nicht auf der guten Seite“, scherzt Christa Schleper, Leiterin der Einheit Archaea-Ökologie und -Evolution an der Universität Wien. „Global stellt der Methanausstoß durch Rinder mittlerweile mindestens vierzig Prozent aller anthropogenen Quellen dar“, fügt sie dann ernst hinzu. Doch die Biologie des Kuhmagens sei nun mal so, dass sich dort auch Archaeen ansiedeln. „Man kann jedoch versuchen, diese Organismen zu hemmen“, so Schleper. „Auch wir sind der Frage nachgegangen, welchen Diäten man Rinder unterziehen kann, damit sie weniger Methan ausstoßen.“

2013 zum Beispiel hatten die Wiener unter der Leitung von Tim Ulrich und in Kooperation mit dänischen Forschern Euryarchaeoten der Klasse Thermoplasmata im Pansen von Milchkühen gefunden. Ernährten sich die Rinder mit einer rapsölichen Kost, entstand weniger Methan. Und aus Meta-Transkriptomanalysen schloss das Team auf einen Rückgang der methanbildenden Archaeen im Pansen (*Nat. Commun.* 4: 1428). Umgekehrt lässt sich Methanbildung durch Archaeen aber auch gezielt nutzen, um Biogas zu erzeugen.

Schleper interessiert sich jedoch hauptsächlich für die sauerstoffliebenden Archaeen: Entsprechend gelang ihrem Labor 2011 die Kultivierung und Erstbeschreibung einer neuen Thaumarchaeota-Spezies. „Dieser Organismus kommt aus dem Garten unserer Abteilung, wir haben ihn in Reinkultur“, freut sich Schleper. *Nitrososphaera viennensis* heißt dieser zweite jemals in Reinkultur gebrachte Thaumarchaeot. „Der ist heute die typisierende Spezies für die gesamte Gruppe“, so Schleper. Mit auf der Autorenliste steht auch Martin Könneke (*PNAS* 108: 8420-5).

Auch in Böden sind die Thaumarchaeoten also verbreitet. Und dort sei deren Artenviel-



Perfektes Habitat für extremophile methanogene Archaeen: In den Washburn Hot Springs in Montana blubbert bei 65 bis 70 °C und pH 6,4 eine wilde Mischung aus Wasserstoff, Methan, Schwefelwasserstoff und Kohlendioxid.

Foto: Bill Inskeep

falt sogar höher als in einer Wasserprobe aus einem See oder dem Meer. „Böden sind per se diverser“, meint Schleper, „da gibt es tausende verschiedener Spezies auf engstem Raum“.

Den heute als Thaumarchaeoten bekannten Archaeen war Schleper ebenfalls schon 2005 auf der Spur (*Environ. Microbiol.* 7: 1985-95). „Durch molekulare Techniken hatten wir damals schon Hinweise, dass sie in Böden Stickstoff umsetzen können und dort enorm verbreitet sein müssen.“ Dank Metagenomik sind nun jede Menge Sequenzen von archaealen Ammonium-Monooxygenasen hinterlegt – genauer gesagt des Gens *amoA*, das für die Untereinheit A des Enzyms codiert. „Es ist nach den 16S-rRNA-Genen das häufigste Gen in diesen Datenbanken“, schwärmt Schleper. „Da macht Ökologie heute richtig Spaß.“

Schlepers Team hat kürzlich eine Inventur dieser *amoA*-Gene vorgenommen und dabei nicht nur einen phylogenetischen Stammbaum erstellt, sondern die Sequenzen auch dem jeweiligen Biotop zugeordnet, dem sie entnommen wurden. „Mein Mitarbeiter und Erstautor Ricardo Alves hat mehr als 30.000 Sequenzen aus den Datenbanken gezogen“, so Schleper über den Umfang der Analyse (*Nat. Commun.* 9(1): 1517).

Die errechneten Stammbäume zeigen große Abzweigungen, aus denen entweder hauptsächlich Gruppen hervorgegangen sind, die an Böden und Süßgewässer angepasst sind – oder solche, die im Meer leben. Offenbar

existiert ein gewisser Trend, einmal gewählte Habitate beizubehalten – auch wenn in dem Cluster der Boden-Süßwasser-Thaumarchaeoten immer wieder mal welche auftauchen, die im Meer oder in heißen Quellen leben, und umgekehrt auch die marinen Archaeen den einen oder anderen nahe Verwandten in Böden und Süßgewässern haben.

### Rätselhafte Delta-Gruppe

Schleper ist sich sicher, dass die Archaeen in den „normalen“ Habitaten noch weitere Überraschungen bereithalten. „Da gibt es zum Beispiel ein Cluster, das wir die Delta-Gruppe nennen“, geht sie näher auf ihre Stammbaum-Analyse ein. 23 Prozent der *amoA*-Sequenzen gehören in diese Gruppe, die hauptsächlich in Böden vorkommt. Bislang ist aber noch keiner dieser Thaumarchaeoten kultiviert worden. „Die sind die häufigste Gruppe, aber wir wissen nicht, was sie tun“, wundert sich Schleper. Dabei stellt sie in Frage, ob wirklich alle Thaumarchaeoten autotroph leben oder einige nicht doch auch organische Biomasse verwerten. „Genetisch haben die Organismen aus der Delta-Gruppe das Zeug dazu und müssten es eigentlich können, doch bislang hat das noch niemand nachgewiesen.“

Während vermutlich jeder dritte Mensch methanbildende Archaeen im Darm beherbergt, sind auch Thaumarchaeoten Teil des menschlichen Mikrobioms – konkret siedeln

sie auf der Haut. „Hierzu bearbeiten wir derzeit ein Projekt mit Christine Moissl-Eichinger aus Graz, die Archaeen am menschlichen Körper erforscht.“ So konnte Moissl-Eichingers Team Archaeen überdies auch in der Lunge und der Nase nachweisen (*Front. Microbiol.* 10: 2796). Welche Rolle das menschliche „Archaeom“ für unser Wohlbefinden spielt, ist indes noch völlig unklar. Zumindest sind unter den Archaeen bislang keine Krankheitserreger bekannt. „Mich erstaunt das auch nicht“, ordnet Schleper diese Beobachtung ein. „Denn die Archaeen-Diversität ist ja gar nicht so hoch – es gibt nur diese zwei Gruppen in den nicht-extremen Habitaten, und die haben halt ihre begrenzten Metabolismen.“

Womöglich könnten Thaumarchaeoten auf der Haut aber durchaus nützlich sein, kann sich Schleper vorstellen. „Indem sie Ammoniak oder Harnstoff verwerten, würden sie ja den pH-Wert der Haut senken und könnten somit für unseren Säureschutzmantel mitverantwortlich sein.“ Das sei aber wirklich nur eine Vermutung, stellt Schleper gleich darauf klar.

Verglichen mit Bakterien haben die Archaeen also eine deutlich geringere Diversität, tragen aber trotzdem wesentlich zu den Stoffkreisläufen bei. Und metagenomische Daten verraten uns bereits, dass wir bei weitem noch nicht alle von ihnen entdeckt haben. Wer weiß, warum wir sie diesmal nicht finden – oder einfach „noch nicht vermissen“.

Mario Rembold

## NOMENKLATUR UND TAXONOMIE DER ARCHAEN

# Wie im Wilden Westen

*Ganze Gruppen von Mikroorganismen kennt man nur anhand ihrer Genomsequenz, während nicht ein einziger Vertreter als Belegprobe in Reinkultur gebracht werden konnte. Besonders betroffen sind naheliegenderweise die Archaeen. Einen offiziellen Namen dürfen diese Organismen laut globaler Richtlinie jedoch nur erhalten, wenn eine Kultivierung gelingt. Jetzt schlagen betroffene Forscher einen Kompromiss vor.*

DNA-Sequenzierung in Hochgeschwindigkeit samt Bioinformatik machen es möglich, auch aus dem Metagenom komplexer Proben neue Mikroorganismen anhand ihrer DNA-Sequenzen zu identifizieren. Bisher konnten Forscher allerdings nur für sechs der 27 bekannten Archaeen-Phyla Belegproben kultivieren. Wenn sich neuentdeckte Organismen aber nicht kultivieren lassen, können sie bisher nicht nach klaren Regeln endgültig benannt und taxonomisch eingeordnet werden sowie Eingang in eine konsolidierte Liste finden. So ist es im *International Code of Nomenclature of Prokaryotes* (ICNP) von 2019 vereinbart. Organismen, von denen nur DNA-Sequenzen bekannt sind, sollen demnach nicht einmal provisorisch als Kandidat (*Candidatus*) benannt werden. Kein Wunder, hat das angesichts der großen Zahl an neuen, genetisch nachgewiesenen Organismen zu einem Benennungschauchaos geführt.

Zusammen mit über sechzig Koautoren schlägt der Archaeenforscher Alexander Probst von der Universität Duisburg-Essen in *Nature Microbiology* (5: 987-94) deshalb in einer *Roadmap* Lösungen für die endgültige Benennung und taxonomische Einordnung nicht-kultivierter Mikroorganismen vor.

## Wie kam es zum Roadmap-Vorschlag?

**Alexander Probst** » Leider sind über 99 Prozent der Mikroorganismen bisher nicht in Reinkultur züchtbar. Bei einem Großteil wird das wohl auch so bleiben. Von ihnen können somit keine reinen Belegproben als Typenmaterial hinterlegt werden. Wir können sie daher häufig nur mit einem vorläufigen Namen benennen und gegebenenfalls als *Candidatus* kennzeichnen. Seit 2013 wurden sehr viele Mikroorganismen anhand ihrer Genomsequenzen mit neuen Namen versehen, allerdings nicht auf eine einheitliche Weise. Hin und wieder haben Forscher Organismen benannt, die sie gar nicht entdeckt haben, teilweise wurde auch die Kennzeichnung als *Candidatus* vergessen. Überdies gibt es bei der Genomrekonstruktion immer wieder kleinere Fehler. Man kommt anhand einer Mischung von Genomen aus der Umwelt, also eines Metagenoms, nicht unbedingt zum Genom eines Stammes. Metagenome repräsentieren eher Populationsgenome, die viele Punktmutationen wiederge-

ben. Man sollte daher besser zirkuläre, nahezu vollständige Einzelgenome oder zusätzliche Informationen wie ökophysiologische Daten vorliegen haben, bevor man zur Benennung schreitet und einen Organismus in den Stammbaum des Lebens einordnet.

## Welche Probleme gibt es bei der taxonomischen Einordnung von Mikroorganismen noch?

**Probst** » Derzeit gibt es drei große Taxonomien für Mikroorganismen, was für zusätzliche Verwirrung sorgt. Für die Taxonomie des *National Center for Biotechnology Information*

## »Leider sind über 99 Prozent der Mikroorganismen bisher nicht in Reinkultur züchtbar.«

(NCBI) kann jeder eine neue Taxonomie für eine Klade – das heißt für einen Evolutionszweig – vorschlagen, wenn diese in einem begutachteten Artikel erwähnt wird. Die von Phil Hugenholtz initiierte *Genome Taxonomy Database* (GTDB) am *Australian Centre for Ecogenomics* in Brisbane beruht auf reinen Genomdaten. Die dritte Taxonomie liegt in der SILVA-Datenbank des Max-Planck-Instituts für Marine Mikrobiologie in Bremen vor. Durch das gleichzeitige Vorhandensein von mehreren Taxonomien kommt es zu Doppelbenennungen und Wiederverwendungen von Namen. Deshalb benötigen wir ein Komitee, das die Namen für unkultivierte Mikroorganismen validiert und überprüft, ob die taxonomische Einordnung korrekt ist.

*Die drei Lösungsvorschläge Ihrer Roadmap sind nun: Modifizierung der bestehenden Richtlinien, sodass auch DNA als Typenmaterial anerkannt wird; die Erstellung eines separaten Kodex für die Nomenklatur von bisher nicht-kultivierten Bakterien und Archaeen; und die Vereinigung beider Kodizes zu einer neuen Richtlinie. Welchen der Lösungsvorschläge würden Sie bevorzugen?*

**Probst** » Ich würde die Listen für kultivierbare und nicht-kultivierte Mikroorganismen

getrennt halten. Wenn es keinen kultivierten Vertreter gibt, sollte DNA als Typenmaterial für die taxonomische Einordnung entscheidend sein. Sobald man einen Organismus kultivieren kann, sollte er in die validierte Liste aufgenommen und entsprechend eingeordnet werden. Forscher, die einen Mikroorganismus in Kultur gebracht haben, sollten ihn auch benennen dürfen – unabhängig davon, ob es bereits einen *Candidatus*-Namen gibt oder nicht. Physiologische Daten haben zum Beispiel auch in der Medizin einen höheren Stellenwert als genomische.

Die Liste mit kultivierten Vertretern sollte daher der Liste mit unkultivierten Vertretern übergeordnet sein. Zumal die genauere Kenntnis eines Mikroorganismus anhand physiologischer Daten auch eine passendere Namensgebung erlaubt. Der erste Lösungsvorschlag, also die Zulassung von DNA als Typenmaterial, ist ja bereits bei einer Abstimmung des *International Committee on Systematics of Prokaryotes* (ICSP) abgelehnt worden. Die anderen Koautoren der *Roadmap* haben zu diesem Thema aber sicherlich unterschiedliche Meinungen.

## Wie gehen Sie die Problematik der schwierigen Kultivierbarkeit der Archaeen an?

**Probst** » Unser Ansatz ist, die *In-Situ*-Bedingungen draußen in der Natur im Labor zu reproduzieren. Ich erforsche Mikroorganismen aus der Erdkruste sowie ihre Interaktionen untereinander und mit neuartigen Viren. Wir lagern unsere Proben unter geeigneter Begasung bei zwanzig Bar Druck und entnehmen immer wieder Mikroorganismen, an denen wir

## »Ich würde die Listen für kultivierbare und nicht-kultivierte Mikroorganismen getrennt halten.«

die Kulturbedingungen austesten. So müssen wir nicht ständig neue Proben durch aufwendige Bohrungen gewinnen. Die Altiarchaeota versucht man ja seit zwanzig Jahren zu kultivieren – bislang erfolglos. Eine japanische Gruppe hat kürzlich einen Vertreter der Lokiarchaeota nach mehreren Jahren endlich



Alexander Probst

Foto: Universität Duisburg

in Kultur gebracht. Ungeachtet der schwierigen Kultivierbarkeit faszinieren mich Archaeen einfach durch ihre physiologischen und ultrastrukturellen Besonderheiten. Das kann schon viel Entdeckerdrang befriedigen.

*Welche Arten von Belegen sollten demnach für Neuentdeckungen aus Metagenomen hinterlegt werden?*

**Probst** » Meiner Ansicht nach sollte für einen neuen Organismus idealerweise ein komplettes Genom hinterlegt werden. Bisher gibt es hierzu keine strengen Regeln. Die Sequenz-

*»Daher finde ich es verfrüht, die Taxonomie der tiefen Abzweige jetzt schon in Stein zu meißeln.«*

daten könnten bei der *International Nucleotide Sequence Database Collaboration* (INSDC) hinterlegt werden, wozu auch die NCBI GenBank oder das *European Nucleotide Archive* (ENA) des Europäischen Bioinformatik-Instituts EMBL-EBI gehören.

*Gibt es zu Archaeen überhaupt genug genomische und andere Daten, um sie endgültig taxonomisch einzuordnen?*

**Probst** » Wir haben noch nicht genügend Proben aus allen Bereichen des Lebensbaumes der Archaeen, um alle Abzweigungen genügend aufzulösen. Es gibt hierbei noch andere Probleme. 2014 haben wir beispielsweise die *Altiarchaeales* als Ordnung innerhalb der Eury-

archaeota mit dem provisorischen *Candidatus*-Status benannt. Wir hatten neben Genomsequenzen auch physiologische Daten wie Proteinstabilitäten, Ultrastruktur, Membranstruktur und Teilungsstadien vorliegen. Inzwischen weiß man aufgrund weiterer Daten, dass es sich um ein eigenes Phylum, die sogenannten Altiarchaeota, handelt. Das NCBI hat die revidierte Einordnung leider nicht mehr angenommen, obwohl wir diese veröffentlicht haben. Die GTDB hat das Phylum in ihrer neuesten Ausgabe sogar umbenannt – in Altiarchaeota. Da verliert man leicht den Überblick. Daher finde ich es verfrüht, die Taxonomie der tiefen Abzweige jetzt schon in Stein zu meißeln.

Eine verbindliche und zurückverfolgbare Namensgebung ist für die Kommunikation in der Wissenschaft allerdings dringend notwendig – beispielsweise für das Literaturstudium und für das Unterrichten junger Wissenschaftler. Das derzeitige System der Namensgebung sollten wir beibehalten, bis wir eine stabile Phylogenie aufgebaut haben, um davon dann eine Taxonomie der Unkultivierten abzuleiten.

*Welche Änderungen des phylogenetischen Stammbaums der Archaeen erwarten Sie in den kommenden Jahren?*

**Probst** » Wir sind gerade einmal am Anfang der Umweltgenomik. Die Phylogenie der Archaeen wird in den nächsten Jahren noch mindestens fünf- bis sechsmal umgekrempelt werden, bis wir eine Sättigung bei der Beprobung erreicht haben und der Baum des Lebens einigermaßen stabil sein wird.

*In der Roadmap schlagen Sie und Ihre Koautoren ein automatisiertes System für die Benennung und taxonomische Einordnung nicht-kultivierter Prokaryoten vor. Gibt es Überlegungen, wie dieses aussehen könnte?*

**Probst** » Die GTDB errechnet den phylogenetischen Baum, platziert einen neuen Organismus und ordnet ihn taxonomisch ein. Ich finde, eine attraktive Möglichkeit für eine Standardisierung wäre die Verwendung der Nukleotid-Distanz anhand des Vergleichs ganzer Genome. Bei 95 Prozent Übereinstimmung könnte man zum Beispiel einen neuen Organismus einer Spezies, bei 80 Prozent Übereinstimmung einer Gattung zuordnen. Es gibt bereits Plattformen zur Berechnung der durchschnittlichen Nukleotid-Identität, zum Beispiel aus dem Labor von Kostas Konstantinidis am *Georgia Institute of Technology*. Bisher wird diese Methode jedoch wenig angewendet.

*Welche Probleme lässt die Roadmap offen, die noch zu lösen wären?*

**Probst** » Es gibt es vor allem technische Fragen, zum Beispiel wie man die Genomqualität bei Archaeen einschätzt. Wie komplett liegt ein Genom vor? Wie viele kontaminierende Sequenzen sind enthalten? Für diese

*»Die bisherigen Taxonomien füllen zwar eine Lücke, führen aber zu einem Benennungschaos.«*

Analysen benötigt man Gene, die in einer einzelnen Kopie im Genom vorkommen. Diese sind aber bei Archaeen seltener als bei Bakterien. Bei den Haloarchaeen gibt es beispielsweise ausgeprägten horizontalen Gentransfer. Dadurch ist es manchmal schwierig, Metagenome zusammensetzen und letztlich auf eine Art zu schließen.

*Wann wird es Ihrer Meinung nach Zeit für die nächste Roadmap?*

**Probst** » Nach dem Scheitern des Vorschlags, DNA als Typenmaterial anzuerkennen, muss sich ein internationales Konsortium zur Benennung von unkultivierten Archaeen und Bakterien finden. Sollte auch dieser Prozess fehlschlagen, benötigen wir neue Pläne, wie wir weiter vorgehen. Die bisherigen Taxonomien füllen zwar eine Lücke, führen aber zu einem Benennungschaos. Es kann auch nicht sein, dass einzelne Wissenschaftler ihre private Taxonomie einführen, ohne die *Scientific Community* einzubeziehen, um einen Konsens zur Vorgehensweise zu suchen.

Das Gespräch führte Bettina Dupont



Foto: Stefan Kolbe

## Komplexe Kulturbedingungen

Ruth Schmitz-Streit ist Direktorin des Instituts für Allgemeine Mikrobiologie an der Universität Kiel. Mit ihrem Team erforscht sie die Regulation des Stickstoff-Metabolismus bei Archaeen und Bakterien, marine Stickstoffzyklen, die Interaktion von Archaeen mit dem angeborenen Immunsystem des Menschen – sowie die Bildung von Biofilmen auf lebenden und nichtlebenden Oberflächen. Dazu werden die Archaeen auch gezüchtet und genetisch manipuliert.

**Wieso sind Archaeen so schwer zu kultivieren?**

**Ruth Schmitz-Streit** » Archaeen können in der Natur unter extremen Bedingungen existieren, zum Beispiel bei hohen Temperaturen, bei hohem Salzgehalt oder unter Sauerstoffabschluss. Die Ausstattung für solche Kulturbedingungen gehört nicht gerade zum Standard eines Labors.

Zudem kommen Archaeen oft in Vergesellschaftungen vor, so zum Beispiel in gemischten Biofilmen mit anderen Mikroorganismen. In diesen Konsortien können die vorhandenen Substrate in einer Art Teamarbeit besser verwertet und entsprechende Prozesse bioenergetisch optimiert werden.

**Welche weiteren Gründe gibt es für die schlechte Kultivierbarkeit?**

**Schmitz-Streit** » Archaeen sind stark an ihre Lebensbedingungen und an das Zusammenleben mit anderen Organismen in Konsortien angepasst beziehungsweise abhängig von deren Produkten und sind deshalb oft nicht separat zu kultivieren. Sie haben teilweise ein reduziertes Genom und lassen sich deshalb unter den für andere Mikroorganismen opti-

mierten Kulturbedingungen schwer züchten. Zudem benötigen sie zum Teil spezielle Medienzusätze wie Vitamine, die sie aus den üblichen Kulturmedien nicht aufnehmen können.

**Gibt es unter den Archaeen Krankheitserreger?**

**Schmitz-Streit** » Anhand der molekularen Daten können wir abschätzen, dass es mindestens so viele verschiedene Archaeen wie Bakterien geben muss – wenn nicht noch mehr.

*»In der Medizin finden die Archaeen allerdings bisher zu wenig Beachtung. Hier würde ich mir mehr Forschung wünschen.«*

Bisher hat man aber keine Pathogene unter den Archaeen entdeckt, die die Kochschen Postulate erfüllen würden.

Andererseits nimmt beispielsweise bei Darmentzündungen die Häufigkeit des Methanproduzierenden Archaeons *Methanospiraera stadtmaniae* im Darm oft zu. Wir haben kürzlich gezeigt, dass unser Immunsys-

tem auf dieses Archaeon sehr stark reagiert. In der Medizin finden die Archaeen allerdings bisher zu wenig Beachtung. Hier würde ich mir mehr Forschung wünschen.

**Welche wissenschaftlichen Fragestellungen lassen sich mit Archaeen untersuchen?**

**Schmitz-Streit** » Wir arbeiten biochemisch und interessieren uns für neue Enzyme, die sich biotechnologisch einsetzen lassen, zum Beispiel beim Plastikabbau. Wir möchten Archaeen auch für die Proteinproduktion benutzen, was ihre Kultivierbarkeit voraussetzt. Durch ihren besonderen Stoffwechsel erhoffen wir uns neue Ansätze für biotechnologische Prozesse. Archaeen können zum Beispiel in Form von Pyrolysin eine weitere Aminosäure herstellen, die bei der katalytischen Aktivität von Methyltransferasen eine Rolle spielt. Diese Aminosäure könnte man in rekombinante Proteine einbauen. Außerdem wachsen manche Archaeen sogar bei pH 0 – das lässt auf neue, spannende Enzyme hoffen.

Die Fragen stellte Bettina Dupont



# Vorsicht! Heiß und exotisch – Kultivierung von Archaeen

*In einem Keller der Universität Regensburg steht ein weltweit einzigartiges Zuchtlabor für Archaeen. Forscher aus der ganzen Welt bestellen dort Untersuchungsmaterial. Ein Blick hinter die Kulissen.*

Über vierzig Jahre nach der Entdeckung der Archaeen ist es immer noch ganz große Laborkunst, diese Organismen zu vermehren. Kapriös sind nicht nur diejenigen Spezies, die unter extremen Bedingungen leben, welche sich im Labor nicht so einfach in den Griff kriegen lassen. Nein, selbst Arten mit anscheinend sehr gewöhnlicher Lebensweise entpuppen sich als echt widerspenstig. Ein Beispiel: „Jeder Mensch hat auf seiner Haut Archaeen, aber es ist trotzdem noch niemandem geglückt, diese Organismen zu kultivieren“, sagt Harald Huber. Auch ihm ist es bisher nicht gelungen. Dabei ist der leitende Wissenschaftler des Archaeen-Biotechnikums der Universität Regensburg ein echter Künstler in dieser Disziplin.

Huber schaut auf vier Jahrzehnte Archaeen-Kultivierung zurück. Anfang der Achtzigerjahre suchte Karl Stetter, bis 2002 Professor für Mikrobiologie in Regensburg, nach Mikroorganismen, die bei extremen Temperaturen über hundert Grad Celsius leben und gedeihen. Er fand tatsächlich entsprechende Lebensformen in den von Vulkanen erhitzten Gewässern auf Island wie auch um die liparischen Inseln im Mittelmeer. Es gelang ihm, „ungewöhnliche, scheibenförmige prokaryotische Organismen“ zu isolieren und im Labor zu kultivieren, wie er 1982 in *Nature* schrieb (300: 258-60). Die Kulturbedingungen waren ziemlich exotisch: hundert Grad Celsius, strikt sauerstofffrei in einer Atmosphäre von Wasserstoff und Kohlendioxid in einer Mischung von 80 zu 20, zwei Bar Druck und 15 Gramm Schwefel pro Liter Kulturmedium. Nach einer Woche war der Schwefel weg, die Organismen verbrauchten ihn ganz offensichtlich. 220 Minuten, also knapp vier Stunden, benötigten sie für eine Verdopplung bei hundert Grad Celsius; fünf Grad mehr und sie waren doppelt so schnell. Bei 110 Grad Celsius war allerdings Schluss mit dem Wachstum. 105 Grad Celsius war demnach ihre optimale Wachstumstemperatur.

*Harald Huber hinter der Gegenstromanlage, in der die Archaeen innerhalb von fünf Minuten auf vier Grad Celsius abgekühlt werden.*

*Foto: Hollricher*



Damals dachte Stetter vielleicht noch, seine Organismen seien ungewöhnliche Bakterien. Mit dieser Fehleinschätzung räumten Carl Woese und George Fox letztlich gründlich auf. Ihr Artikel „*Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: The primary kingdoms*“ (PNAS 764: 5088-90) holte die Archaeen aus der Tiefe des Unbekannten empor, und seither bereichern sie den Stammbaum des Lebendigen als dritte Domäne des Lebens oder auch als „*Urkingdom*“.

Huber wirkt nachdenklich, als er sich an Woese und den Beginn der Archaeenforschung erinnert. Woese habe damals sehr viel Widerstand seitens seiner Forscherkollegen aushalten müssen. Er habe es nicht einfach gehabt und sei eher verschlossen denn redselig gewesen. Der Regensburger ist dagegen ein sehr eloquenter Erzähler, seine mit Fakten gespickten Anekdoten sind ausgesprochen unterhaltsam. Auch Dina Grohmann, Inhaberin des Lehrstuhls Mikrobiologie & Archaeenzentrum, hört gerne zu – obwohl sie die meisten Storys schon kennt. Als das Gespräch auf die ersten Untersuchungen von Stetter kommt, zieht sie einen Ordner heraus. „Mein Schätzchen hier enthält Laboraufzeichnungen von Karl Stetter aus dem Jahr 1979. Eigentlich unglaublich: 1979 war ich erst ein Jahr alt – die von ihm isolierten Organismen können wir aber immer noch kultivieren, und sie sind weiterhin Mittelpunkt unserer Forschung. Denn über die unterschiedlichen Archaeen weiß man einfach immer noch nicht genug.“ Im Gegensatz zu damals nutzt Grohmann hierfür heute unter anderem neueste Methoden der Molekularbiologie, wie zum Beispiel die Nanoporen-basierte Sequenziermethode.

## Beinahe dicht gemacht

Die Regensburger Mikrobiologen arbeiten heute in einem schicken, neuen Gebäude. Das Biotechnikum steht allerdings in der benachbarten Physik. Grohmann berichtet, dass der Fortbestand des Biotechnikums lange Zeit zur Disposition gestanden habe. „Bei der Planung des neuen Gebäudes wurde es nicht berücksichtigt – und somit ist hier weder Platz noch sind die räumlichen Gegebenheiten passend. Dann wollte die Universitätsleitung die Anlage schließen. Aber nachdem die weltweite Archaeen-Community die Bedeutung des Biotechnikums bekundete, erinnerte man sich an den Physikkeller“, erzählt Grohmann. Und ein bisschen verschmitzt fügt sie hinzu: „Und ja, ich habe das Biotechnikum auch in meinen Berufungsverhandlungen thematisiert.“

Was auch immer den Ausschlag gab – das Ergebnis zählt. Bevor die sechs Fermenter und der dreißig Jahre alte Dampferzeuger in die Katakomben der Physik umziehen konnten,



Dina Grohmann nennt sie ihr „Schätzchen“: Die Laboraufzeichnungen von Karl Stetter aus dem Jahr 1979. Foto: Hollricher

mussten erst die Presslufthammer anrücken. Das Fundament wurde aufgestemmt, um mehr Raum zwischen Decke und Boden zu schaffen. Hunderte Meter Edelstahlleitungen wurden installiert, für Wasser, Wasserdampf, Medien und Gase.  $H_2$ ,  $CO_2$ ,  $N_2$  sowie Gemische strömen von den Gastanks außerhalb des Gebäudes in die Fermenter. Auch eine Hochleistungsbelüftung wurde installiert. Man kann ihr Zischen nicht überhören: Neuntausend Kubikmeter Luft bläst sie pro Stunde ins Biotechnikum und tauscht dabei zwanzigmal pro Stunde die Luft komplett aus.

In den frühen Tagen der Archaeenforschung war die Kultivierung der exotischen Organismen ein zentrales Thema. „Wir haben zu Beginn mehr Materialforschung als Biologie gemacht“, flachst Huber. Niemand wusste, wie man Organismen wie beispielsweise

*Sulfolobus acidocaldarius* kultivieren kann, der bei pH 2 und Temperaturen von achtzig Grad lebt. „pH 2 ist echt extrem. Ich habe mal mit einer Pinzette ein Stückchen Fleisch reingesteckt. Das war nach drei Minuten aufgelöst.“

Edelstahl hielt die Säure zwar etwas länger aus – aber nach nur einem Monat waren Kulturgefäße und Rührwerk bis zur Unbrauchbarkeit korrodiert. Deshalb mussten die Forscher Metalle, Legierungen und Beschichtungen finden, die diesen extremen Bedingungen länger standhalten. „Wir haben die Edelstahlteile mit Kunststoff beschichten lassen. Das war sehr teuer: eine Rührwelle zu beschichten, kostete damals 5.000 DM. Aber die Teile haben immerhin ein Jahr gehalten“, erinnert sich Huber. Als ultimative Lösung des Problems entpuppte sich Titan. Das Material ist zwar sehr teuer, aber auch extrem belastbar. „Alle Rührwellen und Begasungsventile, die sie hier an den Fermentern sehen, sind aus Titan. Und wir haben in den letzten 25 Jahren nicht ein Teil verloren, nicht mal bei unserem ältesten Fermenter.“

## Robuste Fermenter

In Reih und Glied stehen die Kulturgefäße im Technikum und fassen zwischen 16 bis 300 Liter. Alle sind doppelwandig, damit heißer Wasserdampf die Kulturflüssigkeit auf Temperaturen bis zu 120 Grad Celsius bringen kann.

Die massiven Verschlüsse am Deckel halten bis zu fünf Bar stand. Einen Tag bevor ein Fermenter über eine spezielle Öffnung angeimpft wird, rührt Ingenieur Thomas Hader das Medium zusammen und startet das Gerät. Innerhalb von rund drei Stunden autoklaviert sich der Fermenter quasi selber. Dann beimpfen die Regensburger das Medium mit einer 200-Milliliter-Vorkultur, die sie zuvor aus fünf Mikroliter Ausgangsmaterial über mehrere Vermehrungsschritte in kleinen Druckflaschen aufgepöppelt haben.

„Manche Archaeen wachsen sehr schnell, andere unendlich langsam. Und wir wissen nicht, warum das so ist“, sagt Huber. Je nach Spezies schwankt die Ausbeute aus einem Dreihundert-Liter-Ansatz zwischen 400 mg und eineinhalb Kilo. Irgendwann – nach zwei Tagen oder erst nach zwei Monaten – ist Ernte-

zeit. Dann öffnet Hader, der technische Leiter der Anlage, den Hahn am Boden des Kulturgefäßes und lässt das Medium samt Archaeen zur Gegenstromanlage laufen. Hier kühlt es innerhalb von fünf Minuten auf vier Grad Celsius ab. Bei langsamerer Abkühlung würden sich die Archaeen verändern, ihren Metabolismus umstellen und mitunter sogar absterben.

Nach dem Temperatursturz wird die Flüssigkeit in eine Durchlaufzentrifuge gesprüht. Die Organismen setzen sich an einer außen liegenden Teflonfolie ab. Sind auch die letzten hundert Milliliter Kulturmedium in der Zentrifuge herumgewirbelt worden, nimmt Hader die Teflonfolie heraus, friert sie in flüssigem Stickstoff ein, schabt die Archaeen bröckchenweise herunter und lagert sie bei minus achtzig Grad Celsius in der Tiefkühltruhe bis zur Auslieferung. Im Keller wird nämlich nicht nur für den Eigenbedarf produziert, sondern auch auf Bestellung. „Das hier“, sagt Hader und hält einen Beutel mit einigen Fünzig-Milliliter-Falcon-Röhrchen hoch, „ist eine sehr wertvolle Auftragsarbeit, weil die Archaeen für NMR-Untersuchungen speziell markiert werden mussten.“ Na, dann besser schnell wieder ab in die Tiefkühltruhe.

## Heikle Kultur

Nicht nur Massenproduktion, auch die Archivierung reiner Kulturen zählt zu den Aufgaben des Instituts. Weder technisch noch biologisch ist eine Reinkultur eine triviale Angelegenheit. In den „wilden Zeiten“ der Archaeenforschung zogen die Wissenschaftler Kultivate aus den Umweltproben. Dabei haben sich, das weiß man heute, die am wenigsten empfindlichen Spezies durchgesetzt. Vermutlich gingen etliche Arten verloren.

Da die Organismen nicht auf festen Nährböden wachsen, mussten einzelne Zellen aus Flüssigkeitskulturen isoliert werden. Dafür wurde am Institut eine „optische Pinzette“ gebaut, bestehend aus einem invertierten Mikroskop, einem Laser sowie einem Computer. Der HP-Vectra-Computer hat noch Diskettenlaufwerke, und der Bildschirm trägt das rundliche Design der Achtzigerjahre.

Auch wenn dieses Ensemble eher museal anmutet, funktioniert es noch und wird auch benutzt. Huber führt es vor. Unter dem Mikroskop saugt er etwas Kulturmedium in eine Kapillare. Mit dem Laser schiebt er eine Zelle etwas weiter hoch hinter eine Sollbruchstelle in dem Glas. Aber wie vermeidet er, dass giftiger Sauerstoff ins Glasröhrchen gelangt? Grinsend zeigt der Forscher auf eine Kerze, die in einem oben offenen Glas hängt. „Unter Argon,



Ohne das Kraftwerk der Archaeen-Kultivierung ginge gar nichts: Sechs Fermenter...

das sich unten im Glas sammelt, breche ich die Kapillare ab, ziehe dann etwas Argon in das Röhrchen und beimpfe damit eine Kulturflasche mit dieser einzelnen Zelle unter Sauerstoffausschluss. Wenn sie sich vermehrt, sind wir sicher, dass es sich um eine Reinkultur handelt. Aus diesen Kulturen werden dann Dauerkonserven in Kapillaren angelegt.“

## Lagerung in der Schatzkammer

Die Kapillaren wandern dann in die Schatztruhe der Abteilung – ein mannshohes Kühlgefäß, in dem die Reinkulturen, aufbewahrt in der Gasphase von flüssigem Stickstoff bei minus 196 Grad Celsius, auf weitere Verwendung warten. Hier lagert auch der „Methusalem“ der Abteilung, den Stetter 1978

aus Island mitbrachte: *Methanothermus fervidus*, der sich bei kuscheligen 97 Grad Celsius am wohlsten fühlt. Heute umfasst die weltweit einzigartige Regensburger Sammlung rund 1.600 Spezies.

„Reinkulturen von Archaeen anzulegen, ist für die Forschung sehr wichtig. Mitunter ist das aber gar nicht möglich, denn in vielen Fällen benötigen sie Partner, um zu wachsen“, gibt Huber zu bedenken. Tatsächlich fanden die Forscher vor vielen Jahren auch in ihrem Schatzkästchen Mischkulturen. Die hatten sie durch damals noch sehr teures Sequenzieren identifiziert und anschließend neu aufgereinigt.

Manchmal ist das aber nicht möglich. Spezies, die zu dem sogenannten DPANN-Superphylum gehören, können beispielsweise nur



...und ein dreißig Jahre alter Dampferzeuger.

Foto: Hollricher

in Co-Kultur vermehrt werden. In der Abkürzung steht ein N für Nanoarchaeota. Den ersten bekannten Vertreter dieses Phylums namens *Nanoarchaeum equitans* hatten Huber und Kollegen vor rund zwanzig Jahren an unterseeischen Vulkanen entdeckt. Kultivieren konnten sie den winzigen „reitenden Urzweig“ nur in Anwesenheit einer weiteren Archaeen-Spezies namens *Ignicoccus hospitalis* (*Nature* 417: 63-7). „Diese Symbiosen sind ganz fragile Systeme, an deren Kultivierung viele andere Arbeitsgruppen gescheitert sind.“

Das Wort „unkultivierbar“ mag der Forscher trotzdem nicht benutzen. „Unkultivierbare Archaeen gibt es nicht. Wenn wir sie nicht vermehren können, heißt das nur, dass wir die Kulturbedingungen noch nicht kennen.“ Sie zu identifizieren, kann zur Lebensaufga-

be werden. So brauchte eine Gruppe japanischer Forscher zwölf (!) Jahre, um eine Spezies aus dem erstmals 2010 beschriebenen Superphylum Asgard zu vermehren (*Nature* 577: 519-25; siehe auch Stichwort des Monats „Asgard Archaeen“ in LJ 5/20, S.30, oder Online). Um diese Leistung würdigen zu können, muss man die Publikation im Original lesen:

„Through subsequent transfers, we were able to eliminate the *Halodesulfobrio population*, enabling us to obtain a pure co-culture of the target archaeon MK-D1 and *Methanogenium* after a 12-year study – from bioreactor-based pre-enrichment of deep-sea sediments to a final 7 years of in vitro enrichment. We here propose the name ‘Candidatus Prometheoarchaeum syntrophicum’ strain MK-D1 for the isolated archaeon.“

Alle Achtung, das zeugt von Durchhaltevermögen – und passt in keinen Dreijahres-Plan der aktuell favorisierten Programmforschung.

Gibt es aber statt *Trial-and-Error* nicht womöglich eine stärker zielgerichtete, hypothesenbasierte Methode? Vielleicht doch, mutmaßt Grohmann. „Das Berkeley-Labor von Jill Banfield hat vor kurzem in Zusammenarbeit mit der Gruppe von Jennifer Doudna eine neue Strategie auf *bioRxiv* publiziert, wie man mithilfe des als Genscherer bekannten Cas9-Proteins das genetische Material von Bakterien in Original-Isolaten verändern kann, ohne dass man den betreffenden Stamm isolieren muss [*doi* 10.1101/2020.05.14.094862v1]. Das könnte meiner Meinung nach ein *Landmark-Paper* werden und auch die Isolation von Bakterienstämmen erleichtern.“

Darüber hinaus ließen sich auf Basis von Sequenzdaten von Genomen und Metagenomen begründete Vorhersagen über die Archaeen-Gesellschaften treffen. Und schließlich könne man womöglich anhand der Gene auf den Metabolismus des Organismus schließen und damit die Medien anpassen.

## Archaeen sind überall

Die guten alten Zeiten, in denen die Archaeen-Forscher in der ganzen Welt herumgerast sind und Proben genommen haben, sind allerdings vorbei. Huber berichtet, dass manche Länder den Umgang mit Proben derart strikt regulieren, dass sie dort nicht mehr sammeln können. Das haben sie aber eigentlich auch gar nicht nötig, denn inzwischen scheint klar, dass es diese Organismen offenbar überall gibt, auch in Deutschland. Hier fanden die Wissenschaftler neue Spezies beispielsweise in den heißen Quellen bei Baden-Baden wie auch im kühlen Sippenauer Moor in der Nähe von Regensburg. Ja, tatsächlich – das Bild von den Extremisten unter den Lebensformen relativiert sich gerade. Es gibt Archaeen-Arten, die sich auch bei 10 oder 37 Grad in Anwesenheit von Sauerstoff wohl fühlen.

Im nächsten Jahr wird Huber zum letzten Mal die Tür des Biotechnikums hinter sich schließen – jedenfalls in offizieller Funktion. Damit hört die Kultivierung der Archaeen im Großmaßstab aber nicht auf, denn das über die Jahrzehnte angesammelte Know-how wird ständig weitergegeben. Womit sichergestellt ist, dass das Archaeenzentrum mit seiner Stammsammlung und dem Biotechnikum auch in Zukunft ein Alleinstellungsmerkmal der Universität in Regensburg sein wird.

Karin Hollricher

## FIRMENPORTRÄT ELECTROCHAEA, PLANEGG

# Echt elektrisierend

*Speicherfähiges Biomethan CO<sub>2</sub>-neutral aus Ökostrom herstellen – das geht nicht? Geht doch, zeigt das Planegger Cleantech-Unternehmen Electrochaea. Dazu nutzen die Technologen den unstillbaren Wasserstoff-Hunger methanogener Archaeen.*

Methan ist nicht überall beliebt. Neben Kohlenstoffdioxid ist das farb- und geruchlose Alkan eines der wirkungsstärksten Treibhausgase – und damit Motor des menschengemachten Klimawandels. Gleichzeitig ist das Gas als Biomethan zum Heizen und Betreiben von Verbrennungsmotoren eine willkommene Alternative zum fossilen Erdgas.

Ob hop oder top, hängt von der Quelle ab. Methan entsteht überall dort, wo Mikroorganismen in sauerstofffreier Umgebung Pflanzenmaterial zersetzen. Sitzen diese Mikroorganismen in der Kuh, ist das in die Troposphäre flatulierte Methan Klimakiller. In der Biogasanlage des gleichen Landwirts hingegen entsteht feinstes Biomethan, welches – nach Reinigung – ins Gasnetz eingespeist werden kann. Dummerweise entsteht in Biogasanlagen neben Methan auch noch bis zu fünfzig Prozent Kohlenstoffdioxid, und davon ist bekanntermaßen sowieso schon viel zu viel unterwegs.

## Optimierte Biogasproduktion

Das muss doch besser gehen, dachte sich vor einiger Zeit wohl auch ein Forscher an der Universität Chicago. „Laurens Mets ist Photosynthese-Experte und wurde vom *Department of Energy* in den USA gefragt, wie man das Energieproblem der Welt lösen könne“, sagt Doris Hafenbradl, technische Leiterin und Geschäftsführerin des Planegger Biotech-Unternehmens Electrochaea. Bei Algen und anderen photosynthetisch aktiven Organismen sei

Mets nicht fündig geworden, erzählt Hafenbradl weiter, denn für eine einigermaßen passable Energieausbeute benötige man Unmengen an Platz und Rohstoffen wie etwa Wasser.

Auf der Suche nach Alternativen stieß Mets schließlich auf methanbildende Archaeen. Die produzieren auch im Kuhpannen sowie im gärenden Biogasanlagenschlamm Methan. Der Clou aber: Der von Mets und Co. letztlich optimierte Prozess entledigte sich mit einem Schlag vieler unerwünschter Nebenwirkungen der Biogasproduktion. „Damit war die Firmenidee für Electrochaea geboren“, sagt Hafenbradl.

Archaeen sind zellkernlose Prokaryoten, wie Bakterien auch. Neben diesen und den Eukaryoten sind sie damit die dritte Domäne aller Lebewesen. Viele Archaeen sind extremophil, mögen's also zum Beispiel extrem heiß, salzig oder sauer. Das macht sie oftmals zu Bewohnern außergewöhnlicher Habitats, etwa heißer Quellen oder mariner Solen. Die im Labor zur PCR genutzte, hitzestabile Pfu-Polymerase etwa stammt aus thermophilen Archaeen.

Außergewöhnlich sind ebenso die methanogenen Archaeen, mit klangvollen Namen wie *Methanothermobacter* oder *Methanococcus*. „Die können eigentlich nur eine Sache, die aber besonders gut“, schwärmt Hafenbradl. „Konkret ist dies, unter anaeroben Bedingun-

gen aus Wasserstoff und CO<sub>2</sub> Methan herzustellen – und zwar eine ganze Menge.“ Die Mikrobiologin hat am Archaeenzentrum der Universität Regensburg (siehe Werkstatt-Bericht auf S. 46-49) promoviert und dort zahlreiche der speziellen Organismen isoliert und beschrieben. Bis vor sechs Jahren arbeitete sie dann bei verschiedenen Biotech- und Pharma-Unternehmen. Seitdem kümmert sie sich wieder um Archaeen.

Bei Electrochaea strampeln sich diese Tag für Tag in riesigen Bioreaktoren ab. Bei 65 °C Wohlfühltemperatur katalysieren sie dort die folgende Reaktion:  $\text{CO}_2 + 4 \text{H}_2 \rightarrow \text{CH}_4 + 2 \text{H}_2\text{O}$ , nach ihrem Entdecker Sabatier-Prozess genannt. Paul Sabatier erhielt für die Beschreibung katalytischer Hydrierungen 1912 den Nobelpreis für Chemie.

## Umgängliche Archaeen

Statt sich aber angesichts dieser noblen Historie divenhaft hervorzutun, geben sich die Archaeen recht umgänglich. Das überraschte anfangs auch Hafenbradl: „Bei meiner Arbeit an der Uni hatte ich eigentlich gelernt, dass Archaeen sehr heikel sind und jedes Molekül Sauerstoff sie umbringt.“ Dabei handelt es sich bei dem Stamm von Electrochaea mitnichten um entsprechend gentechnisch optimierte Organismen. Stattdessen hatten die Forscher um Mets vielmehr via Gewöhnung – beispielsweise an hohe Gasflüsse – besonders robuste Archaeen selektiert und somit den Weg zur industriellen Anwendung geebnet.

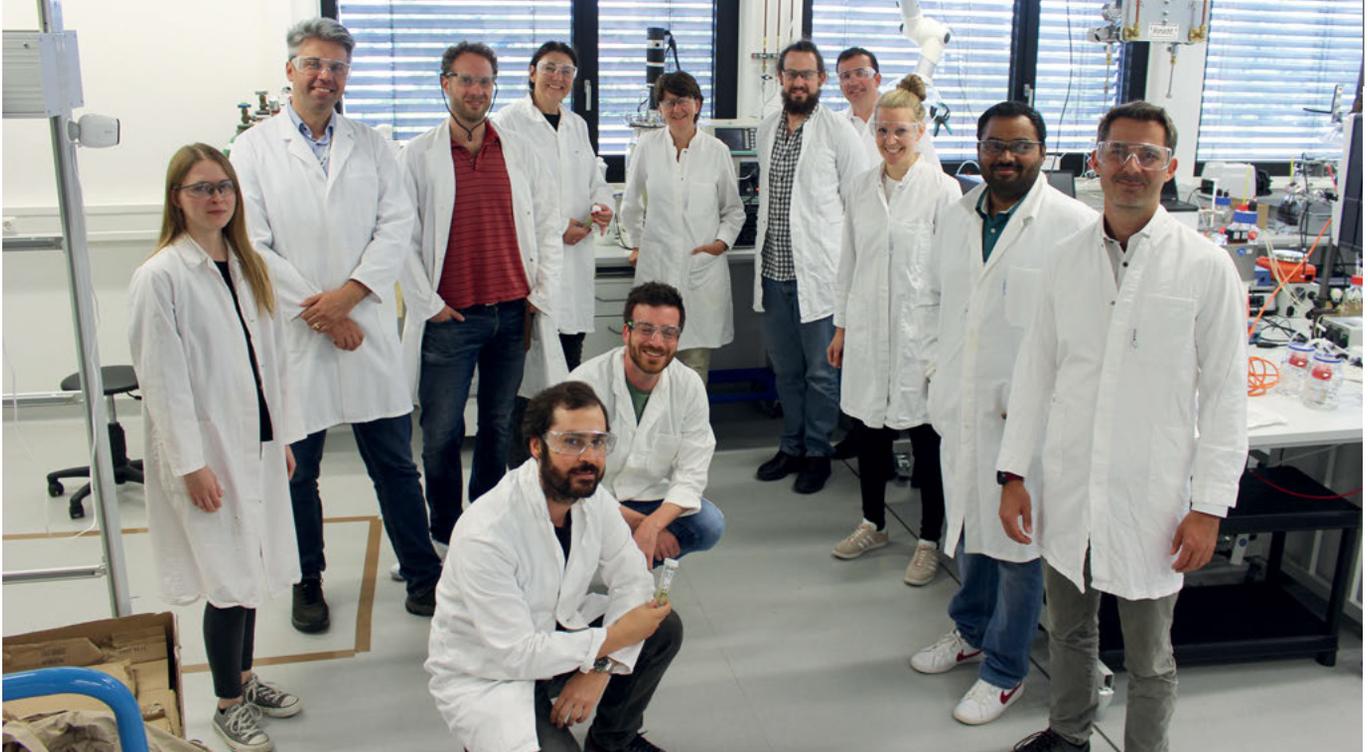
Woher stammt aber eigentlich der Wasserstoff für die Reaktion? Die Antwort darauf ist der eigentliche Clou der Electrochaea-Geschäftsidee. „Die ursprüngliche Idee von *Power-to-Gas* kommt aus der Energiespeicherung“, weiß Hafenbradl. Ökostrom – also Strom aus erneuerbaren Quellen wie Sonne, Wind oder Wasser – hat den großen Haken, dass davon kaum steuerbar mal zu viel und mal zu wenig vorhanden ist. Diese Schwankungen lassen sich nur schwer abpuffern; Batterien zum Beispiel können Energie nur kurzzeitig verlustfrei speichern.

Was wäre aber, wenn man überproduzierten Strom in Form von Gas speichern könnte? In einem ersten Schritt elektrolysieren die Electrochaea-Technologen also Wasser zu Sauerstoff und Wasserstoff. Letzteres verstoffwechseln



Foto: Sigrid März

*Die Kultur methanogener Archaeen ist relativ unkompliziert. Werden sie mit Wasserstoff und Kohlendioxid „gefüttert“, produzieren sie in großen Mengen reines Methan.*



Das Team von Electrochaea. Hinten in der Mitte Doris Hafenbradl, technische Leiterin und Geschäftsführerin des Planegger Unternehmens.

Foto: Sigrid März

dann deren Archaeen mit CO<sub>2</sub> zu Methan, welches sich wiederum hervorragend speichern lässt. Aus grünem Strom wird auf diese Weise Biomethan, und das mit einer erstaunlichen Effizienz. „Nur 1,4 Prozent CO<sub>2</sub> verbrauchen die Zellen für Stoffwechsel und Wachstum, der Rest wird zu Methan“, sagt Hafenbradl. Um zu überleben, müssen die Archaeen deshalb sehr viel Methan produzieren.

Da die Reaktion keine Zwischenprodukte hat, gibt es auch keine Rezirkulation. Was das bedeutet, erklärt Hafenbradl folgendermaßen: „Wir geben unten in den Reaktor die Ausgangsgase hinein, die werden mit den Archaeen gerührt – und oben kommt zu mindestens 97 Prozent reines Methan an.“ Dies kann ohne Umwege ins Gasnetz eingespeist werden. Die entstehende Abwärme – Methanogenese verläuft exotherm – nutzen die Biotechnologen überdies zum Heizen des Gebäudes.

## Archaeen im Winterschlaf

Was passiert aber mit den Zellen, wenn mal kein grüner Strom zur Verfügung steht? Muss der Reaktor dann mit konventionellem Strom am Laufen gehalten werden? „Nein, und das ist wirklich fantastisch“, erklärt die Mikrobiologin. „Wenn Archaeen gefüttert werden, fressen sie wie wild und machen Methan. Ist kein Futter vorhanden, dann gehen sie in eine Art Winterschlaf – für Stunden, Tage oder Monate.“ Selbst mit sieben Jahre alten Kulturen, luftdicht aufbewahrt in Benzinkanistern, können die Forscher erfolgreich einen Fermenter animpfen. Damit stellt der Gesamtprozess ein nachhaltiges, CO<sub>2</sub>-neutrales und perfekt gepuffertes System dar, das sich Stromschwankungen in Wind- und Solarparks anpasst. 2019 wurde Electrochaea deshalb aus knapp 14.000 Vorschlägen unter die Top 100 Cleantechs gewählt.

Aber natürlich ist noch Raum für Optimierung. Die reine Biomethanisierung glänzt zwar mit einem Wirkungsgrad von knapp neunzig Prozent. Den Elektrolyseur mit eingerechnet sind es netto allerdings nur etwa fünfzig bis sechzig Prozent. Aus zehn Kilowattstunden Strom entstehen demnach fünf bis sechs Kilowattstunden Methan. Auf Dauer sollen deshalb Elektrolyse und Methanogenese in einem gemeinsamen System ablaufen. Der Vorteil wäre, dass der bei der Elektrolyse entstandene Wasserstoff im Bioreaktor nicht erst wieder aufwendig in Lösung gebracht werden müsste – was er ungern macht –, sondern direkt nach der Entstehung von den Archaeen aufgenommen werden könnte. Das ist aber knifflig – oder wie Hafenbradl sagt: „Wir müssen sehen, wie gut das wirklich funktioniert.“

Offenbar glauben aber Investoren durchaus an das Potenzial der Technologie, schließlich holten sie Electrochaea von Chicago nach Planegg. Und das kam so: Nach Fördergeld-finanzierten Machbarkeitsstudien in den USA war die Technologie bereits 2010 so robust, dass die noch junge Firma nach Geldgebern für größere Pilotanlagen Ausschau hielt. „In dieser Zeit wurde *Fracking* populär und das Produkt Gas kostete praktisch nichts mehr. Es gab in den USA also keinen Bedarf für erneuerbares Gas“, erinnert sich Hafenbradl.

Auf dem europäischen Markt hingegen fand die Energiewende bereits statt und Munich Venture Partners zeigten Interesse an Electrochaea. Einzige Bedingung: Die Firma muss sich im Süden Deutschlands niederlassen. Und so packte Firmen-Gründer und CEO Mich Hein 2015 seine sieben Sachen, zog nach München und holte sich mit Doris Hafenbradl eine *Archaea*-Expertin ins Haus.

Inzwischen arbeiten 26 Angestellte für das deutsche Unternehmen, drei davon in Dänemark. Denn dort entstand die erste industri-

elle Anlage, die laut Hafenbradl bis heute eine der größten Biomethanisierungs-Anlagen weltweit ist. Bei einer Eingangskapazität von einem Megawatt Strom verlassen pro Stunde 50 Normkubikmeter Methan das Werk in Richtung Gasherd und Heizung. Ein zweiter Forschungsreaktor in der Schweiz läuft sogar voll automatisiert.

## Bisher nur zum Vorführen

Deutschland hinkt dagegen anlagentechnisch hinterher. Denn während zum Beispiel Dänemark die Erforschung und Umsetzung erneuerbarer Energiestrategien fördert, sind in Deutschland der Strompreis zu hoch und fossiles Gas zu günstig. „Mit diesem Preisunterschied können wir eine Anlage in Deutschland nicht profitabel betreiben“, sagt Hafenbradl. Momentan bleibt deshalb nur die Installation von Demonstrationsanlagen. Eine solche wird es demnächst womöglich im bayrischen Pfaffenhofen geben, wo eine Biomethanisierungs-Anlage in eine Kläranlage implementiert und so das dort ausgestoßene CO<sub>2</sub> direkt verwertet werden soll.

Selbst die USA sind da schon weiter. Denn seit kurzem regt sich wieder Interesse von jenseits des Atlantiks. „Der amerikanische Markt hat sich, zumindest regional, in den letzten Jahren komplett gewandelt“, sagt Hafenbradl. Gemeinsam mit dem kalifornischen Gasnetz-Betreiber SoCalGas (*Southern California Gas*) und dem *National Renewable Energy Laboratory* (NREL) – ein Institut zur Validierung von Technologien rund um erneuerbare Energien – betreibt Electrochaea nun Forschungsprojekte an der ersten US-amerikanischen Biomethanisierungs-Anlage in Colorado.

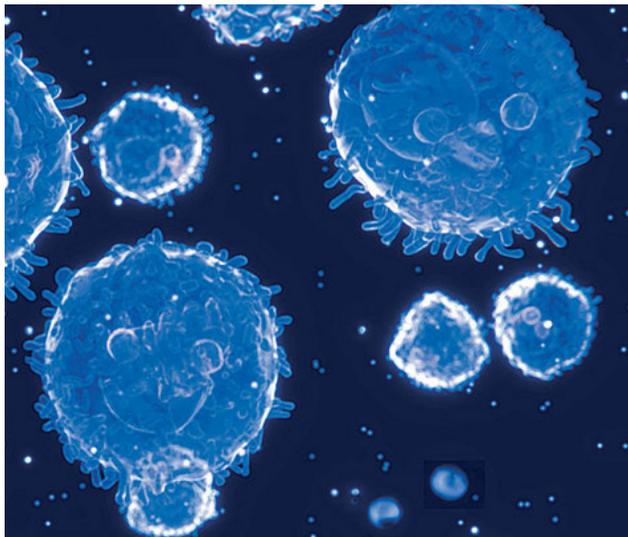
Sigrid März

IRUBIS GmbH, München

## Optimal kontrolliert

Für die Weiterentwicklung ihres Infrarot(IR)-Spektroskopie-basierenden Messsystems hat das Münchner Start-up IRUBIS 1,3 Millionen Euro aus dem EU-Fördertopf *Horizon 2020* erhalten. Das „Monipa“ getaufte Monitoring-System misst an bis zu vier Bioreaktoren gleichzeitig Stoffwechselfparameter eukaryotischer Zellkulturen – und das kontaminationsfrei, schnell und günstig.

Biopharmazeutische Wirkstoffe werden in Bioreaktoren hergestellt, in denen die produzierenden Zellen in einer Nährstofflösung schwimmen. Damit es den Zellen stets gut geht, müssen Parameter wie Glucose (Nährstoff) und Lactat (Abfallprodukt) überwacht werden. Das kann man zum Beispiel mittels IR-Spektroskopie machen. Im Fall der IRUBIS-Technologie wird Licht an einem speziell geformten ATR (*Attenuated Total Reflection*)-Kristall totalreflektiert. Durch das so entstehende evaneszente Feld wird eine Probe des Mediums geleitet und dessen Absorption



Ob's meinen Zellen wohl gut geht?...

Illustr.: iStock/selvanegra

gemessen. Wellenlängen-abhängig entsteht so ein charakteristisches Spektrum, das Auskunft über die Zusammensetzung der Probe gibt.

Kernstück von „Monipa“ ist die Einweg-Flusskammer mit dem speziellen ATR-Kristall.

Dieser besteht nicht wie sonst üblich aus Diamant oder Germanium, sondern aus einem Silizium-Wafer – und ist damit in der Herstellung erheblich günstiger. So lassen sich in einem geschlossenen System „online“ Glucose- und Lactat-Gehalt messen sowie die Glucose-Zugabe regulieren.

Für die Biopharmaindustrie dürfte ein solches System von großem Interesse sein, verspricht es durch eine kontinuierliche Überwachung der Zellen optimale Ausbeute und Qualität der produzierten Wirkstoffe. Dieses Potenzial fördern die EU-Geldgeber nun im Rahmen des *Horizon-2020*-Förderprogramms *European Innovation Council (EIC) Accelerator Pilot*, welches speziell der Finanzierung von Forschungsprojekten kleiner und mittelgroßer Firmen dient, mit denen sie ihre Technologien und Produkte zur Marktreife bringen wollen.

-SM-

Spindiag GmbH, Freiburg

## Flott getestet

Mit 16,3 Millionen Euro schloss das junge Freiburger MedTech-Unternehmen Spindiag seine Serie-B-Finanzierungsrunde ab. Damit soll der firmeneigene SARS-CoV-2-Schnelltest Rhonda zügig auf den Markt gebracht werden.

Das *Point-of-Care*-System Rhonda basiert auf einer *nested PCR*-Testplattform, die ursprünglich zur Detektion von multiresistenten Bakterien entwickelt wurde. In den letzten Monaten wurde sie entsprechend erweitert, um auch Virus-RNA aus SARS-CoV-2 in Patientenproben entdecken zu können. Hierzu werden Abstrichproben aus Nase oder Rachen in eine mit allen relevanten Reagenzien befüllten Testkartusche gegeben, die wiederum in das Analysegerät verfrachtet wird. Nach dreißig bis vierzig Minuten liegt das Ergebnis vor.

Erst im April hatte die 2016 gegründete Spindiag GmbH gemeinsam mit dem Freiburger Hahn-Schickard-Institut für Mikroanalytische Systeme sechs Millionen Euro Förderung vom Land Baden-Württemberg erhalten, wie schon zuvor vier Millionen Euro in einer Finanzierungsrunde im August 2019. Zu den bisherigen Kapitalgebern gesellt sich nun *Think.Health Ventures* als neuer Investor.

-SM-

CORAT Therapeutics GmbH und YUMAB GmbH, Braunschweig

## Abgespalten

Mitte Mai verlautbarte der niedersächsische Antikörper-Entwickler YUMAB die Isolierung erster vielversprechender Anti-SARS-CoV-2-Kandidaten. Die Antikörper neutralisierten aus Patientematerial gewonnene Coronaviren, sodass sie keine weiteren Zellen infizieren konnten.

Um ihre weitere Entwicklung kümmert sich ab jetzt das YUMAB-Spin-off CORAT Therapeutics. Finanzielle Unterstützung bekommt das junge Biotech-Unternehmen von der Beteiligungsgesellschaft NBank-Capital des Landes Niedersachsen sowie einer Braunschweiger Investorengruppe.

CORAT Therapeutics entstand aus dem gleichnamigen Konsortium, welches Antikörper-Urgestein und YUMAB-Mitgründer Stefan Dübel gemeinsam mit Gundram Jung von der Universität Tübingen bereits kurz nach Ausbruch der Pandemie ins Leben gerufen hatte. Das Start-up soll nun Sicherheit, Wirksamkeit und Verträglichkeit der potenziellen SARS-CoV-2-Antikörper abklären, um sie zügig in klinischen Studien testen zu können. Letztere sind bereits für dieses Jahr geplant.

YUMAB wurde 2012 gegründet und entwickelt mithilfe ihrer proprietären Technologie-Plattform humane, therapeutische Antikörper für Biotech- und Pharmakunden. Basis sind eine mehr als hundert Milliarden Antikörper umfassende Bibliothek sowie eine spezielle Phagendisplay-Selektionsmethode.

-SM-

Kumovis GmbH, München

## Heiß gedruckt

Das Münchner Start-up Kumovis hat erfolgreich ihre Serie-A-Finanzierungsrunde abgeschlossen und kann nun mit 3,6 Millionen Euro Kapital in der Tasche ihren Kunststoffdrucker weiterentwickeln und weltweit vermarkten.

Der Kühlschrank-große 3D-Drucker Kumovis R1 ist seit August 2019 auf dem Markt und verarbeitet beispielsweise medizinisch zugelassene Hochleistungskunststoffe zu Implantaten. Besondere Herausforderung war, dass die häufig genutzten thermoplastischen Polymere wie Polyactid (PLA) oder Polyetheretherketon (PEEK) unterschiedliche Verarbeitungsanforderungen haben. Nur optimale Temperaturbedingungen beim Druck gewährleisten gleichbleibende Qualität wie mechani-

sche Stabilität und Langlebigkeit. Bei Kumovis R1 heizt ein zirkulierender Luftstrom sowohl den partikelarmen Druckraum wie auch das Material gleichmäßig auf bis zu 250 Grad Celsius auf. Schicht für Schicht entsteht dann das gewünschte Produkt.

Das System ist als relativ kompakte und eigenständige Einheit geplant. So kann theoretisch jeder Medizintechniker vor Ort ohne lange Lieferwege und -zeiten Patientenspezifische Implantate oder Kleinserien drucken.

In diese Idee finanzierten neben High-Tech Gründerfonds und Filipa Venture Capital, die 2018 bereits die Seed-Finanzierung stemmten, auch die Wormser Kunststoff-Fachfirma Renolit SE sowie der belgische Risikokapital-

Investor Solvay Ventures. Kumovis entstand 2017 um ein Gründer-Team der Technischen Universität München.

-SM-

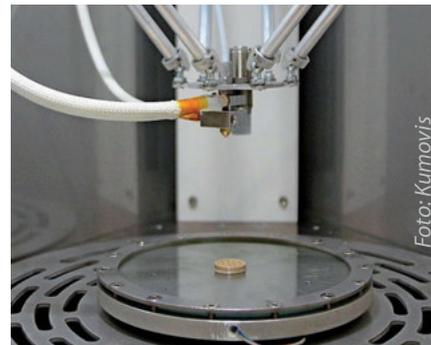
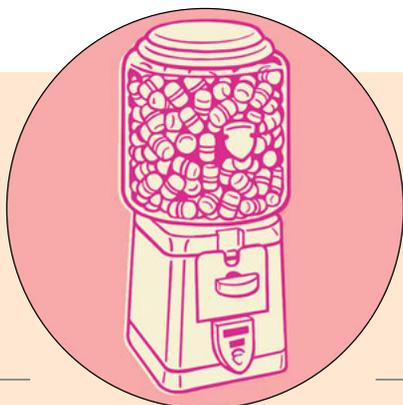


Foto: Kumovis



## Wirkstoff des Monats

# Givlaari (Givosiran)

Für Patienten mit akuter hepatischer Porphyrie entwickelte die US-Firma Alnylam das Medikament Givlaari mit dem auf small interfering RNAs (siRNAs) basierenden Wirkstoff Givosiran. Im April wurde Givlaari in der EU zugelassen.

Akute hepatische Porphyrien sind seltene vererbte Stoffwechselkrankheiten, die durch den Ausfall eines der Enzyme aus dem Biosyntheseweg des Häm verursacht werden. Aufgrund dessen reichern sich in der Folge Häm-Vorläufermoleküle an, was zu Krankheitssymptomen und in schweren Fällen auch zum Tod führen kann.

Das limitierende Enzym der Häm-Synthese ist die in der Leber aktive 5-Aminolävulinat-Synthase (ALAS-1) beziehungsweise ihr Äquivalent ALAS-2, das in Vorläuferzellen der Erythrozyten arbeitet. Die in Givlaari enthaltenen siRNA-Moleküle inhibieren nur die Translation der ALAS-1-mRNAs, die Synthese des Häm in den Vorläufern der roten Blutkörperchen via ALAS-2 wird nicht beeinträchtigt.

### Problem der siRNA-Stabilisierung

Folglich senkt Givlaari auf diese Weise die Häm-Synthese in der Leber und somit auch die Rate der Häm-Vorläuferprodukte Aminolävulinat und Porphobilinogen, die bei Betroffenen die Krankheitssymptome auslösen. In einer sechsmonatigen Studie reduzierte der Wirkstoff die hepatischen Porphyrie-Anfälle gegenüber einem Placebo um siebzig Prozent.

Über viele Jahre bestand die größte Schwierigkeit bei der Entwicklung von RNA-Interferenz-Medikamenten darin, die siRNA-Moleküle zu stabilisieren und sie in ausreichender Menge in die Zielzellen zu bringen. Das von Alnylam verwendete Konzept basiert auf der Kopplung der siRNAs an mehrere N-Acetylgalactosamine. Diese Zuckermoleküle werden von dem 1965 entdeckten, vorwiegend in Leberzellen exprimierten Asialoglykoprotein-Rezeptor (ASGPR) erkannt und in die Zellen eingeschleust.

Auf diese Weise „mitgenommen“ gelangen die kleinen RNAs auf noch unbekannte Weise ins Zytosol. Dort wird jede siRNA in einen RNA-Induced Silencing Complex (RISC) verpackt, der die Ziel-mRNAs abfängt und inaktiviert.

Givlaari ist das weltweit erst zweite zugelassene siRNA-Medikament. Das erste seiner Klasse, Onpattro (Patisiran) zur Behandlung der erblichen hATTR-Amyloidose, wurde ebenfalls von Alnylam entwickelt.

Und nach eigenen Angaben hat die Firma noch weitere Wirkstoffe in Entwicklung und klinischer Prüfung. Zwei davon hat sie bereits auslizenzieren lassen: Inclisiran an Novartis und Fitusiran an Sanofi Genzyme. Inclisiran, dessen siRNA die PCSK9-mRNA herunterreguliert und damit zur Senkung des Cholesterinspiegels beiträgt, könnte noch in diesem Jahr zugelassen werden. Fitusiran zur Behandlung von Hämophilien wird aktuell in einer Phase-3-Studie getestet.

Karin Hollricher



## START-UPS & BIOTECH-ZOMBIES

# Start(-up)-Schwierigkeiten in der Biotech-Branche

*Preiswürdiges Gründen oder Gründen um jeden Preis? Unterfördert oder verhätschelt? Mickrig vor sich hindümpelnd oder strahlender Leuchtturm? Die Meinungen zu deutschen Biotech-Start-ups gehen auseinander. Einigkeit herrscht aber in einem Punkt: Da geht noch was. Ein Überblick rund um Spin-offs, Transferstellen, staatliche Förderung, (nicht oder nur wenig vorhandenes) Risikokapital und – Biotech-Zombies.*

Wissen Sie noch – damals? Der Wissenschaftler im Elfenbeinturm? Grundlagenforschung um des Forschens Willen, allein für den Erkenntnisgewinn? Die Zeiten haben sich geändert. Nicht nur, dass Forscher heute einen Großteil ihrer Zeit damit verbringen, Drittmittelanträge zu stellen, um ihre eigene Stelle und die von Mitarbeitern zu sichern. Nein, seit vielen Jahren müssen Forscher auch etwas Konkretes und Greifbares für die Gesellschaft tun: anwendbare Technologien hervorbringen und diese in Form von Spin-offs und Start-ups auf den Markt schmeißen. Das ist (auch) der Wunsch der Bundesregierung, die für angehende und junge Biotech-Unternehmen ein Förderkonstrukt nach dem anderen aus dem Hut zaubert, zum Beispiel GO-Bio oder KMU-Innovativ des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) sowie High-Tech-Gründerfonds, EXIST-Gründerstipendium oder Zentrales Innovationsprogramm Mittelstand (ZIM)

des Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie (BMWi).

Das BMWi zeigt sich zufrieden: 668 Biotech-Unternehmen ergab die letzte Zählung in Deutschland, 23 davon börsennotiert, sowie fast eine Verdopplung der Beschäftigtenzahl seit 2015 auf mittlerweile mehr als 33.000. Dem „Biotechnologie-Report 2020“ zufolge stiegen zuletzt auch Umsatz (plus zehn Prozent im Vergleich zum Vorjahr) sowie Forschungs- und Entwicklungsausgaben (plus 21 Prozent) erneut. Allerdings geht das Gros dieser Zuwächse auf das Konto großer Unternehmen wie Qiagen, Evotec oder BioNTech. Etwa neunzig Prozent der deutschen Biotech-Unternehmen aber haben weniger als fünfzig Angestellte, fast jede zweite Firma beschäftigt sogar weniger als zehn Mitarbeiter. Hier dürften Millionen-Umsätze und ebensolche Investitionen in Forschung und Entwicklung utopisch sein.

Woran liegt's? Forschen die Wissenschaftler nicht anwendungsorientiert genug? Der Leiter des Ernst & Young Life Sciences Centers für Deutschland, Schweiz und Österreich, Siegfried Bialojan, kritisierte im April 2020: „[Es] kommen zu wenig PS der Forschungsaktivität effektiv auf die Straße. Und das nicht, weil die Branche zu wenig Gas gibt – im Gegenteil, die hiesige naturwissenschaftliche Forschung genießt ihren ausgezeichneten Ruf zu Recht. Doch was nützen die besten Ideen, wenn sie im Verborgenen bleiben?“

Es wird also nicht genug gegründet; 2019 waren es 29 Firmen. Geld sei genug da, schreibt Bialojan, aber es finde seinen Weg nicht an die richtige Stelle. Abhilfe könne eine professionelle Translation bieten. Ziel sei die Begleitung grundlagenwissenschaftlicher Forschungsprojekte aus dem Labor bis zur Ausgründungsreife beziehungsweise bis zu dem Zeitpunkt, an dem die Technologie oder



Illustr.: Adobe Stock/peterschreiber.media

das Start-up attraktiv für größere Investoren geworden sei.

Generell ist es für Forschungsinstitute einfacher geworden, Technologien zu kommerzialisieren. 2002 wurde das sogenannte Hochschullehrerprivileg gekippt: Erfindungen von Universitätsangestellten waren bis dahin „frei“, konnten also nicht von der Hochschule patentiert werden. Allerdings zeigten die „privilegierten Hochschulbeschäftigten“ nur bedingt Interesse an einer Verwertung ihrer Erfindungen, sodass Patentpotenzial verpuffte. Deshalb wurde der Paragraph 42 des Arbeitnehmer-Erfindungsgesetzes angepasst. Fortan war es Hochschulen erlaubt, wirtschaftlich nutzbare Erfindungen auf ihren Namen schützen zu lassen und Technologien auszulizenzieren. Das bedeutet: Eine Idee ist so gut, dass ein Unternehmen für die Nutzung zahlt. Dafür erhält der Forscher beziehungsweise seine Alma mater Lizenzgebühren. Alternativ wird die Technologie in ein Start-up gepackt und mitsamt Forschern ausgegründet.

## Der Ernst des Unternehmens

Für Wissenschaftler ist der Weg vom Labor in ein Unternehmen unbekanntes Terrain. Wenn die Gründungswilligen nicht mehr weiter wissen, helfen Instituts-eigene und externe Transferstellen und Fördersysteme weiter: Inkubatoren, Validierungsstellen, Akzeleratoren, Technologie- und Gründerzentren mit *Maker Labs* und *Co-Working-Spaces* sowie Gründerbeziehungsweise Business-Plan-Wettbewer-

be. Sie alle haben nur ein Ziel: Wissenschaftler auf das Leben außerhalb des Labors vorzubereiten. Denn Start-ups sind keine Spielwiese für großartige wissenschaftliche Ideen, sie sind Unternehmen. Deshalb lernen Gründer in Workshops Dinge wie Etablierung eines Managementsystems, unternehmerisches Denken, *Fundraising* oder Kommunikation. Nicht nur für anwendungsorientierte Forschung bekannte Forschungsinstitutionen wie die Fraunhofer-Gesellschaft oder Helmholtz- und Leibniz-Gemeinschaften transferieren fleißig, auch zahlreiche Hochschulen und selbst die altherwürdige Max-Planck-Gesellschaft leisten sich inzwischen Gründungsberatungen und Transferstellen. Knapp 370 Hochschulen und Forschungseinrichtungen unterhalten bereits Zentren zur Betreuung ihrer Gründer. Mit so viel Transfer-Power sollte es sich doch in Deutschland gut (aus)gründen lassen, oder?

2017 mahnte der Biotech-Branchenverband BIO Deutschland in einem Positionspapier, dass „ein effektiver Technologietransfer von zentraler Bedeutung“ sei. Offenbar läuft es noch nicht rund, das Biotech-Gründungskarussell. Vor allem die Validierung der Technologien sei nach wie vor unzureichend, schreibt BIO Deutschland. Nach der Gründung ist vor dem Ruin, wenn es die Idee oder das Produkt nicht über die ersten Jahre schaffen. Aber wo genau hakt's? Unwillige oder unfähige Gründer? Vorschnelle Ausgründung? Zu wenig Geld?

Deutsche Biotechs konnten 2019 auf 856 Millionen Euro Eigenkapital zurückgreifen, mehr als die Hälfte Risikokapital. Das klingt doch ganz ordentlich. Allerdings: In die Biotechnologie flossen 2019 nur 1,5 Prozent der 6,2 Milliarden Euro Risikokapital für deutsche Start-ups. Lange Entwicklungszeiten und große Unsicherheiten schrecken die Geldgeber ab. Umgerechnet auf das Bruttoinlandsprodukt (BIP) sind das nur schlappe 0,025 Prozent. In Europa liegt der Wert mit 10,2 Milliarden Euro und 0,6 Prozent des BIP schon deutlich höher, aber immer noch niedrig im Vergleich zu den USA. Dort flossen 46,3 Milliarden US-Dollar (entspricht allerdings nur 0,2 Prozent des BIP) in etwa 3.000 Biotech-Firmen. Und in Übersee sprießen die neuen Firmen aus dem Boden wie Pilze. Also sind wieder einmal die USA das große Vorbild für die deutsche Biotech-Landschaft?

Eine Studie offenbarte Anfang 2020 ein grundsätzliches Manko US-amerikanischer Biotech-Start-ups, genauer sogenannter ULS (*University-Licensed Startups*). Das sind Firmen, die zwecks Kommerzialisierung einer an der Universität entwickelten Technologie gegründet wurden. Die US-Amerikaner Paul Godfrey, Gove Allen und David Benson werteten über acht Jahre hinweg Unternehmensdaten von 1980 bis 2013 aus und fassten die Erkenntnis-

se in *Nature Biotechnology* unter dem Titel „*The biotech living and the walking dead*“ zusammen (38: 132-41). Fazit: Verdammt viel heiße Luft!

Konkret hatten sich die Autoren die fünfzig „produktivsten“ Unis (die etwa siebzig Prozent aller Patente eingereicht hatten) angeschaut: Sind Ausgründungen aktiv, waren sie es überhaupt jemals? Gibt es eine DUNS-Nummer (*Data Universal Numbering System*), ähnlich der deutschen Handelsregisternummer? Haben die Firmen Umsätze erzeugt oder Steuern gezahlt? Wie viele Beschäftigte haben sie? Daten sammelten die Studienautoren im Handelsregister, auf Firmen-Webseiten, LinkedIn-Profilen, Pressemitteilungen und Wirtschaftsnachrichten. Dann teilten sie die Firmen in sechs Kategorien ein, von *Non-Starters* (Technologie wurde ausgegründet, das Start-up hat aber nie eine DUNS-Nummer erhalten oder sonstige Aktivitäten gezeigt) über *False Starters* (DUNS-Nummer, Beschäftigte und Geschäftsaktivität, aber nie mehr als zwei Angestellte, einer davon der CEO), *Failed Firms* (drei oder mehr Beschäftigte und Geschäftsaktivität, aber gescheitert), *Going Concerns* (operativ tätig und gesund) bis hin zu Akquisitionen (Firmenübernahme) und IPOs (Börsengänge).

Bis zu vierzig Prozent der Firmen – je nach beobachtetem Zeitraum und Stichprobe – fielen in die Kategorien *Non-* oder *False Starters*. Diese Ausgründungen existierten zwar auf dem Papier, waren aber nie gewachsen und hatten nie Arbeitsplätze geschaffen. Viele der Start-ups hatten nicht einmal eine eigene Adresse, führten die Technologie-Transferstelle als Firmensitz und deren Direktor als Firmenvertreter auf. Der älteste dieser Biotech-„Zombies“ dümpelte seit immerhin 21 Jahren auf dem Markt vor sich hin.

## Wandelnde Tote

Schuld an dieser Misere – so die Schlussfolgerung – sei das Ausgründungssystem in den USA, welches eigentlich wirtschaftliche Entwicklung und wissenschaftliche Innovationen anstrebt, aber nur Ausgründungen an sich belohnt. Denn: Die Leistung der Universitäts-eigenen *Technology Transfer Offices* (TTOs) wird anhand ihrer Transfereffizienz bewertet. Wenig überraschend nahm zwischen 1990 und 2005 die Zahl der Auslizenzierungen und Gründungen um das Zehnfache zu. Die Autoren stellten fest, dass 87 Prozent der TTOs nicht in der Lage waren, ihre eigenen operativen Kosten abzudecken. Deshalb schreiben sich die Unis hohe Start-up-Zahlen auf die Fahnen und streichen dafür staatliche Fördermittel und sonstige finanzielle Zuwendungen ein. Was danach mit den „wandelnden Toten“ geschieht – egal.

In deutschen Transferstellen scheint dieser symbolische Ausgründungshype noch nicht

angekommen zu sein. Max-Planck-Innovation erhält laut Gründungsleiter Ulrich Mahr eine Grundfinanzierung der Max-Planck-Gesellschaft und erwirtschaftet zusätzlich über Lizenzen und Beteiligungsverkäufe weitere Einnahmen. Eine numerische Vorgabe, wie viele Firmen ausgründen seien, gebe es nicht, sagt der Diplom-Kaufmann. „Aber es existiert natürlich die Erwartung, dass wir das Ausgründungspotenzial voll ausschöpfen und qualitativ hochwertige Start-ups produzieren“ – und das, betont Mahr, obwohl die Max-Planck-Institute ja Grundlagenforschung-Einrichtungen seien und das Gros der Forschung nicht gezielt marktnah sei. Seit 1990 gab es 117 Ausgründungen, die von Max-Planck-Innovation aktiv betreut wurden. „Es gibt keine konkrete Zahl, keine Vorgabe. Aber tatsächlich ist die Zahl der Ausgründungen ein Maß für das Leistungsvermögen im Wissenschaftsbetrieb“, bestätigt auch Thorsten Lambertus. Der Wirtschaftsingenieur ist Leiter des Technologietransfer-Programms AHEAD der Fraunhofer-Gesellschaft. Die 72 Fraunhofer-Institute mit insgesamt 18.000 Forschenden verbuchen seit 2001 über 500 Spin-offs. Dennoch

gibt es ein Ziel: „Wir haben vor einigen Jahren die Ambition formuliert, zum MIT [Massachusetts Institute of Technology; Anm. d. Red.] aufzuschließen, also zwei Ausgründungen pro 1.000 Mitarbeiter pro Jahr.“ Das wären 36 statt der bisherigen im Schnitt etwa 26 Ausgründungen pro Jahr. Allerdings ist auch Fraunhofer Venture nicht finanziell abhängig vom Ausgründungserfolg, denn die Transferstelle ist eine Abteilung der Fraunhofer-Zentrale und über sie finanziert.

### Quantität vor Qualität

Anders ist dies bei den Transferstellen der Helmholtz-Gemeinschaft, die sowohl mit grundfinanzierten Stellen als auch Drittmittelstellen besetzt sind. Das berichtet Barbara Diehl, gelernte Historikerin und jetzt Bereichsleiterin „Transfer und Innovation“ der Helmholtz-Gemeinschaft. Etwa zwanzig Ausgründungen pro Jahr produzieren die 19 Helmholtz-Zentren, zu denen etwa das Alfred-Wegener-Institut in Bremerhaven oder das Deutsche Krebsforschungszentrum in Heidelberg gehören. Das machen sie mit ihren eigenen

Transferstellen, die laut Diehl mal gut, mal weniger gut ausgestattet sind, oder sie greifen auf Dienstleister zurück – wie Ascenion in München. Das unabhängige Wissens- und Technologietransfer-Unternehmen unterstützt Universitäten, Unikliniken und eben Institute der Helmholtz- und Leibniz-Gemeinschaften auf dem Weg in den Markt. „Es gibt beispielsweise in außeruniversitären Forschungseinrichtungen durchaus Zielvorgaben, bestimmte Zahlen an Start-ups zu produzieren“, sagt Ascenion-Geschäftsführer Christian Stein. Er hält die Fokussierung auf Quantität für nicht nachhaltig: „Wenn man sich einige der Start-ups ansieht, ihr Wachstumspotenzial und ihre Eignung am Markt, dann halten sie einer nüchternen Analyse nicht immer stand.“ Manche gute Idee sei einfach noch nicht marktfähig, aber es werde um des Ausgründens Willen trotzdem gegründet. Diese Meinung vertritt auch Mahr: „Viele Dinge werden auf den Weg gebracht, um regionalpolitisch glänzen zu können.“

Aber was ist denn ein qualitativ hochwertiges, erfolgreiches Start-up? „Gute Indikatoren für Erfolg sind die Anzahl der Beschäftig-

## Gibt es auch deutsche Biotech-Zombies?

*Da wir keine acht Jahre Zeit haben, um die Biotech-Landschaft akribisch zu durchforsten, haben wir uns – absolut unrepräsentativ – die seit 2007 in der Print-Ausgabe von Laborjournal vorgestellten Unternehmen angeschaut.*

*Von den 151 Firmen sind 107, also 71 Prozent, aktiv. Das bedeutet: Es lassen sich geschäftliche Aktivitäten nachweisen, sei es in Form von Unternehmens- und Pressemeldungen, Meldungen auf Biotech-News-Seiten sowie aktive Webseiten und/oder LinkedIn-Profilen. Zusammengenommen ergibt sich so für jede Firma ein mehr oder weniger umfassendes Bild.*

*Beispiel gefällig? Abberior Instruments erblickte mit seinem Geschäftsmodell „Hochauflösende Mikroskopie“ 2012 in Göttingen und Heidelberg das Licht der Welt und wurde nur zwei Jahre später von LJ porträtiert (09/2014). Im gleichen Jahr erhielt Abberior-Mitgründer und STED-Erfinder Stefan Hell den Nobelpreis in Chemie für die supraauflösende Mikroskopie (gemeinsam mit Eric Betzig und William Moerner). Bei North Data finden sich Eintragungen zu diversen Förderungen, aktuellen Patenten und Marken. Auf der Webseite verrät ein Teamfoto, dass inzwischen wohl mehr als die sieben Mann starke Gründungsriege in der Göttinger Firma beschäftigt ist. Aktuell wird ein Patentmanager gesucht.*

*Und sonst?*

*Für 18 Firmen (12 Prozent) fanden wir Nachweise für deren (bevorstehendes) Ende. Die Firma Imvision aus Hannover zum Beispiel wurde 2005 gegründet und mit ihrer Hyposensibilisierungstherapie gegen Allergien in der LJ-Ausgabe 09/2009 vorgestellt. Nach vier Jahren Betrieb forschten fünf Beschäftigte mit immerhin insgesamt 8,5 Millionen Euro Startkapital – aber ohne Umsatz oder Gewinn. Das allerdings ist in der entwicklungsintensiven Biotech-Branche nicht ungewöhnlich. Dennoch wurde Imvision im Jahr 2012 liquidiert und 2015 aus dem Unternehmensregister*

*gelöscht. Horst Rose, Mitgründer und Ex-Geschäftsführer von Imvision, arbeitet seit 2013 bei Boehringer Ingelheim.*

*14 weitere Firmen (9,3 Prozent) wurden geschluckt oder verschmolzen zu neuen Unternehmen (Akquisitionen/Merger). Die Kölner Stammzellexperten von Axiogenesis trauten sich 2001 in die freie Wirtschaft. Immerhin 35 Mitarbeiter zählte das Unternehmen beim LJ-Gespräch (11/2015) sowie einen Umsatz von 1,5 Millionen Euro. 2018 fusionierte Axiogenesis mit Pluriomics (Niederlande) zu Ncardia, die aber bereits Anfang 2019 einen Insolvenzantrag stellen musste. Wenige Monate später kaufte der Hamburger Wirkstoffentwickler Evotec Teile von Ncardia und übernahm das gesamte Kölner Team.*

*Bei acht Firmen (5,2 Prozent) ist unklar, was genau sie aktuell machen. Darunter könnten einige „Zombies“ sein, die nur noch vor sich hindümpeln. Es fehlen aktuelle Informationen auf den Webseiten oder sie sind laut North Data in Liquidation.*

*Bleiben noch vier Unternehmen (knapp drei Prozent) für die Kategorien Non- oder False Starters, also Firmen, die nach der Gründung keinerlei Aktivität zeigten oder zumindest sehr, sehr still sind. Beispiele sind Mellitouch aus Berlin (vorgestellt 09/2008), die 2003 mit ihrem Diabetes-Dokumentationssystem den fünften Platz beim Science4Life-Wettbewerb ergatterten, dann aber nie aktiv wurden. Oder Explosys aus Leinfelden-Echterdingen: Einzelkämpfer Markus Schwemh verkauft Pandemie-Vorhersagen. 2005 taucht die Firma im Handelsregister auf, alles deutet darauf hin, dass der Mathematiker der einzige Angestellte ist. Seit 2012 finden sich keine Aktualisierungen mehr im Unternehmensregister, die Webseite wurde offenbar 2016 zuletzt aktualisiert, eine E-Mail-Anfrage blieb unbeantwortet. Am Ende des LJ-Interviews (04/2009) sagte Schwemh noch: „Ich blicke optimistisch in die Zukunft.“ Explosys erlebte diese Zukunft vermutlich nicht.*

-SM-

ten als Wachstumskomponente sowie eingeworbenes Kapital. Denn Investoren investieren nicht in ‚Zombies‘, sondern in Firmen, bei denen sie erhebliches Wachstumspotenzial erwarten“, sagt Mahr. Die Max-Planck-Ausgründungen warben seit 1990 immerhin mehr als zwei Milliarden Euro Kapital ein, und sieben Ausgründungen schafften es gar an die Börse. Zu den bekanntesten Spin-offs dürften wohl Morphosys und Evotec gehören. 77 Prozent der auf den Weg gebrachten Firmen existieren laut Webseite noch. Die anderen 23 Prozent seien aber, so Mahr, nicht alle gescheitert. Einige wurden auch verkauft, und das ist durchaus positiv. Max-Planck-Innovation geht offen mit ihren Kennzahlen um, berichtet von Lizenzeinnahmen, Beteiligungen und Liquidationen.

Mehr Offenheit und eine Änderung des Meldesystems fordern auch Godfrey *et al.* in ihrer Publikation. Die TTOs sollten nicht nur die Start-up-Zahlen veröffentlichen, sondern auch den ökonomischen Nutzen der Firmen über einen längeren Zeitraum, beispielsweise anhand der Gesamthöhe der Gehälter oder des eingeworbenen *Venture Capitals*. Allerdings sind Firmen nicht auskunftspflichtig, weder in den USA noch in Deutschland. Ausnahmen sind Aktiengesellschaften, die jährliche Berichte verfassen. Das dürften allerdings die wenigsten deutschen Biotech-Firmen sein. Wir erinnern uns: nur 23 der 668 Biotechs – also gut drei Prozent – sind börsennotiert.

Auch die Gesprächspartner in den einzelnen Transferstellen bestätigen, dass es nicht immer einfach sei, den Werdegang der Start-ups nachzuvollziehen. „Wir versuchen über eigene Recherche aus Handelsregister, Kontakte bei den Firmen und involvierten Transferstellen nachzuvollziehen, wie es den Firmen geht“, sagt Diehl. Aber je länger die Gründung her ist, umso schwieriger wird es, an valide Daten zu gelangen. Und so sind Erfolgsquoten und Überlebenszahlen vielleicht doch nur Schätzungen?

„Es gibt auch bei uns diese wandelnden Leichen“, ist Lambertus sicher. „Aber das ist nichts, was vorher geplant wird. Es gibt Unternehmen, und das liegt in der Natur jedes Start-ups, die funktionieren am Ende des Tages nicht so, wie man sich das gedacht hat.“ Woran das liegen könnte, haben Christian Rammer und Kollegen vom Zentrum für Europäische Wirtschaftsforschung (ZEW) 2006 in einer Studie mit dem unverfänglichen Titel „Unternehmensgründungen in der Biotechnologie in Deutschland 1991 bis 2004“ veröffentlicht. Die Autoren schauten sich Erfolgsfaktoren von Biotechnologie-Gründungen in Bezug auf Überleben und Beschäftigungswachstum an. Danach waren Ende 2004 noch 72 Prozent der untersuchten Firmen aktiv. Etwa drei Viertel der Unternehmen waren jünger als zehn Jah-

re, ein Zeichen der hohen Gründungsdynamik im Biotech-Sektor. Hatten Biotech-Firmen die magische Zehn-Jahres-Grenze erst einmal erreicht, hielten sie sich mit größerer Wahrscheinlichkeit auf dem Markt als jüngere Firmen. Für letztere ermittelten die Autoren eine Scheiterwahrscheinlichkeit von bis zu 35 Prozent. Interessanterweise hatten Unternehmen mit einer *Venture-Capital*-Beteiligung ein deutlich höheres Risiko, schon kurz nach der Gründung wieder von der Bildfläche zu verschwinden. Ihre Überlebenswahrscheinlichkeit lag um etwa 15 Prozent niedriger als die vergleichbarer Firmen. Im Gegensatz dazu erhöhten Projektförderungen des Bundes die Überlebenswahrscheinlichkeit um ebenfalls etwa 15 Prozent. Als Grund geben die Studienautoren das raschere Wachstum kapitalgepushter Unternehmen an: Sie wachsen schneller, werden aber – wenn sich die Erwartungen nicht erfüllen – ebenso schnell wieder fallengelassen.

## Fehler im System?

Ist das viel gelobte Risikokapital etwa gar nicht so gut, wie immer gedacht, und müssen stattdessen doch mehr staatliche Förderprogramme her? Stein sieht durchaus Vorteile der deutschen Gründungs-Förderlandschaft, merkt aber an: „Wenn man sieht, wie viel Geld in Förderungen wie VIP+ [BMBF-Fördermaßnahme „Validierung des technologischen und gesellschaftlichen Innovationspotenzials wissenschaftlicher Forschung“; *Anm. d. Red.*], EXIST oder Validierungsfonds gepumpt wird und was dann an Biotechs herauskommt, wird klar, dass dieses System nicht optimal ist, um wirtschaftlich gute und solide Wachstumsunternehmen aufzustellen.“ Wichtiger, als die Existenzgründung einer Handvoll Leute zu fördern, sei die Gründung von Firmen mit hohem Wachstumspotenzial, die eigene Produkte hervorbringen oder deren Entwicklungen in Produkten bei Unternehmen wie Evotec, Roche, Bayer oder Boehringer aufgehen. Und dafür brauche es Risikokapital. Sonst entstünden lauter kleine Firmen, die sich von Förderung zu Förderung hangeln. „Der Druck auf die Einrichtungen – insbesondere durch die Politik –, ihre Patente möglichst billig in Start-ups zu



Illustr.: JM

geben, führt dazu, dass sich am Schluss oft Käufer im Ausland freuen, weil sie deutsche Start-ups samt Technologie und Lizenzen unter Wert erwerben können.“ Aber genau dieser Trend, ist Stein überzeugt, würde im jetzigen System beschleunigt. Und er geht sogar noch einen Schritt weiter. Stein sieht Deutschland darauf zusteuern, dass Forschungseinrichtungen und deren Transferstellen in erster Linie danach bemessen werden, wie viele Start-ups sie auf den Weg gebracht haben. Die Qualität sei zweitrangig. Er sieht Parallelen zu Beginn der 1990er-Jahre, als Patente gezählt wurden, um die Innovationskraft von Universitäten und Forschungseinrichtungen zu messen. Auch hier stellte sich bald heraus, dass das ein Irrweg war. Im letzten *Knowledge Transfer Metrics Report* der EU taucht laut Stein die Anzahl der Patente als Hauptparameter nicht mal mehr auf.

Hat also auch Deutschland bald Biotech-Zombies? Für Stein ist die Studie aus den USA ein Augenöffner und eine Chance. Er appelliert, von den amerikanischen Erfahrungen zu lernen, um nicht die gleichen Fehler zu machen. Noch sei es nicht zu spät. Und so fordert er für die Messung des Erfolges staatlicher Gründungsprogramme die Einführung nicht nur quantitativer, sondern vor allem qualifizierender Parameter: Kapitalisierung, Größe, Anzahl der Arbeitsplätze und Überlebensrate nach mehreren Jahren.

Ob diese ersten Jahre nun mit oder ohne Risikokapital und Bundesförderprogrammen „überlebt“ werden, scheint dabei nebensächlich zu sein. Am Ende zählt eben doch (fast) nur die Idee.

Sigrid März



PRODUKTÜBERSICHT: ANTIKÖRPERREINIGUNGS-KITS

## Säulenfreie Alternativen



In akademischen Forschungslaboren werden Antikörper häufig mit Affinitätsäulen gereinigt.

Foto: University of Florida

*Antikörperreinigungs-Kits basieren meist auf kleinen Spinsäulen oder Kügelchen, die mit Protein A oder G bestückt sind. Eine interessante chromatographiefreie Alternative entwickelte eine israelische Gruppe.*

Was wäre die moderne biowissenschaftliche Forschung ohne polyklonale (pAb) oder monoklonale Antikörper (mAb)? Allzu viel würde von ihr nicht mehr übrigbleiben, sieht man vielleicht mal von der ebenfalls omnipräsenten PCR ab. Kaum ein Versuch oder Assay, bei dem die kleinen Helferlein nicht mit von der Partie sind und den Forschern das Leben erleichtern oder ihre Experimente erst ermöglichen. Antikörper sind aber nicht nur in der Grundlagenforschung unverzichtbar für unzählige Methoden und Protokolle, die von Immunoassays, Western Blots, ELISAs und Im-

munhistochemie über Mikroskopie und Bildgebung bis hin zur Durchflusszytometrie reichen. Sie sind auch wichtige Werkzeuge in der klinischen Diagnostik und werden zunehmend als Wirkstoffe beziehungsweise therapeutische Antikörper für die Behandlung verschiedener Krankheiten eingesetzt.

### Im Labor fast nur IgG und IgM

Eine der wichtigsten Quellen für polyklonale Antikörper beziehungsweise Immunglobuline (Ig) ist das Blutplasma von Säugetieren. Auf das Gewicht bezogen sind etwa zwanzig Prozent der darin enthaltenen Proteine Antikörper, die in fünf verschiedene Klassen eingeteilt werden: IgA, IgD, IgE, IgG und IgM. Die ersten drei spielen zwar auch wichtige Rollen innerhalb des Immunsystems, für Forschungszwecke werden aber meist IgGs und IgMs verwendet. IgMs tauchen bereits in der frühen

Phase der primären Immunantwort auf ein Antigen auf, während IgGs in der darauf folgenden sekundären Immunantwort in großen Mengen synthetisiert werden.

Forscher machen sich dies zunutze, indem sie Kaninchen, Ziegen, Schafen oder anderen Säugern ein Antigen injizieren und danach in der Regel die während der Immunantwort gebildeten IgGs aus dem Plasma beziehungsweise Antiserum der Tiere isolieren und reinigen. Im Vor-Kit-Zeitalter fällten sie hierzu zunächst die Plasma-Proteine mit Ammoniumsulfat, das sie bis zu einer Endkonzentration von 25 Prozent zugaben. Nachdem sie die Proteine zentrifugiert und entfernt hatten, kamen die IgGs an die Reihe, die mit fünfzigprozentigem Ammoniumsulfat präzipitiert wurden.

Die beiden Fällungsschritte sowie die anschließende Dialyse der erhaltenen Antikörperlösung, um das Ammoniumsulfat wieder loszuwerden, erfordern jedoch viel Hand-

arbeit und dauern mehrere Tage. Deutlich schneller und einfacher lassen sich IgGs mit Antikörperreinigungskits isolieren, die fast durch die Bank auf kleinen Affinitätsäulen oder Kügelchen (*Beads*) basieren, die mit Protein A oder Protein G bestückt sind. Diese ursprünglich von *Staphylococcus aureus* (Protein A) und *Streptococcus sp.* (Protein G) stammenden Oberflächenproteine binden mit hoher Spezifität an den Fc-Teil vieler IgGs.

Während Protein G eine hohe Affinität zu den meisten IgGs hat, ist Protein A etwas wählerischer und wird zum Beispiel von IgGs aus Hamstern, Ratten oder Schafen kaum angezogen. Für die Affinitäts-Reinigung werden rekombinant exprimierte Varianten von Protein A und G entweder separat oder manchmal auch in Kombination an Chromatographie-Harze geheftet, oder mit dem Oberflächenmaterial magnetischer *Beads* verknüpft. Oft genügt mit diesen ein einziger Chromatographie-Schritt, um Reinheiten der isolierten Antikörper von mehr als 98 Prozent zu erzielen.

In Forschungslaboren werden auch die deutlich instabileren und zur Aggregation neigenden IgMs häufig mit Affinitätsäulen geputzt. Als Bindematrix dienen hier aber nicht Protein A oder G, sondern das Mannose-bindende Protein beziehungsweise Mannose-bindende Lektin (MBL), das zumeist auf Agarose immobilisiert ist.

Für die Reinigung im größeren Maßstab sind Protein A und G oder auch andere spezifische Liganden für die Affinitäts-Chromatographie ein ziemlich teurer Spaß. Antikörperproduzenten und Pharmalabore weichen deshalb meist auf die klassische Ionenaustausch-Chromatographie aus und füllen die Säulen zum Beispiel mit weitaus günstigeren Anionentauschern wie Diethylaminoethyl-(DEAE)-Agarose, um saubere IgGs, IgMs und insbesondere auch monoklonale Antikörper (mAb) zu erhalten. Aber auch diese Techniken haben mit den generellen Nachteilen chromatographischer Reinigungsmethoden zu kämpfen – etwa begrenzten Bindungskapazitäten, hohem Zeitaufwand und teurem Unterhalt der Geräte.

## Alles außer Chromatographie

Einige Gruppen arbeiten deshalb hartnäckig an Alternativen zu chromatographischen Verfahren und folgen dabei dem immer öfter zu hörenden Slogan: Alles, nur keine Chromatographie (*Anything but Chromatography*, ABC). Eines dieser chromatographiefreien Reinigungskonzepte für Antikörper präsentierte im letzten Jahr Guy Patchorniks Gruppe von der *Ariel University* in Israel, zusammen mit Kollegen aus Indien (*MABS* 11 (3): 583-92). Da sich Antikörper auch mit der Hydrophoben-Interaktions-Chromatographie (HIC) reinigen las-

sen, ging Patchornik davon aus, dass Antikörper offensichtlich etwas stärker an hydrophobe Harze binden als andere wasserlösliche Proteine. Also müssten sie sich, so seine Idee, auch mit hydrophoben Detergenzien-Aggregaten einfangen lassen.

Die Aggregate generierten Patchorniks Mitarbeiter, indem sie zunächst den hydrophoben Chelator Bathophenanthrolin (Batho) zu einer wässrigen Tween-20-Lösung gaben und die Mischung vortexten. Hierdurch erhielten sie Tween-20-Mizellen, deren Oberflächen mit dem hydrophoben Teil der Batho-Moleküle dekoriert waren. Diese sogenannten *Engineered Micells* mischten sie anschließend mit einer Eisensulfatlösung und vortexten erneut. Die weitere Reaktion lief dann praktisch automatisch ab: Die  $Fe^{2+}$ -Ionen bildeten mit den an der Phasengrenze zwischen Mizellen und Wasser positionierten Batho-Molekülen hydrophobe ( $Batho$ )<sub>3</sub>: $Fe^{2+}$ -Komplexe, die zu einer Vernetzung der Mizellen zu hydrophoben Tween-20-Aggregaten führen.

## Tween-20-Aggregate

Ob die Aggregate für die Reinigung von Antikörpern taugen, testeten die Israelis mit einer Mischung aus polyklonalen humanen IgGs, die als künstliche Kontamination *E. coli*-Lysat enthielt. Die Reinigungsprozedur, die sie hierzu verwendeten, ist denkbar einfach: Die Antikörpermischung wird fünf Minuten mit den vorgefertigten Tween-20-Aggregaten inkubiert und danach zwei Minuten zentrifugiert. Mit einer 50-millimolaren Isoleucin-Lösung (pH 3,8) lassen sich die IgGs anschließend in wenigen Minuten aus den Aggregaten isolieren. Das Ganze funktioniert auch in Serum-freiem Hybridoma-Medium, das in der Regel für die Herstellung monoklonaler Antikörper eingesetzt wird – ebenso wie in Gegenwart von Rinderserumalbumin (BSA), das in Zellkulturmedien für die Antikörperproduktion ebenfalls häufig zu finden ist.

Da sowohl die Reinheit der mit den Tween-20-Aggregaten isolierten IgGs als auch die Ausbeute nur unwesentlich schlechter sind als mit der Protein-A-Affinitätschromatographie, ist Patchornik überzeugt, dass seine Methode eine echte Alternative zur klassischen Reinigung darstellt. Er könnte sich sogar vorstellen, dass sie Protein-A-Säulen bei der Reinigung therapeutischer Antikörper ablöst.

Mit einer Kombination aus Affinitäts-Ligand, Präzipitation sowie magnetischen Nanopartikeln umgeht Ana Cecília A. Roques Gruppe an der *Universidade Nova* in Lissabon die chromatographische Antikörperreinigung (*Biotechnol. J.* DOI:10.1002/biot.202000151).

Die drei einzelnen Techniken sind natürlich nicht neu. Neu ist aber ihre Verschmel-

zung zur sogenannten *Affinity Magnetic Precipitation*. Im Grunde ist diese äußerst simpel – der komplizierteste Schritt ist die Herstellung magnetischer Nanopartikel, die mit einem Triazin-Liganden bestückt sind, der spezifisch an Antikörper bindet.

## Einfaches Reinigungsprotokoll

Die Partikel werden danach mit 20-prozentigem PEG3350 vermischt, das als Fällungsmittel dient. Bei 4°C wird der Rohextrakt eine Stunde mit der Mischung inkubiert und auf einem Orbitalschüttler geschüttelt. Anschließend legt man für fünfzehn Minuten ein magnetisches Feld an, um die gefällten magnetischen Partikel mit den daran haftenden Antikörpern vom Überstand abzutrennen. Mit einer neutralen PBS-Lösung werden die Antikörper schließlich schonend von den Nanopartikeln abgelöst.

Roques Team isolierte mit der Methode polyklonale Antikörper aus humanem Serum mit 50-prozentiger Ausbeute und einer Reinheit von achtzig Prozent. Noch deutlich bessere Werte erzielten die Portugiesen bei der Reinigung monoklonaler Antikörper.

Harald Zähringer

## SO KOMMEN SIE AN IHR LABORJOURNAL

Auf unserer Homepage «[www.laborjournal.de](http://www.laborjournal.de)» können Sie sich Ihr Laborjournal direkt bestellen. Wenn Sie in einem «Non-Profit-Institut» in Deutschland, Österreich oder der Schweiz tätig sind, können wir Ihnen Laborjournal kostenlos ins Institut schicken (z.B. Unis, MPis, Leibniz-Institute, Bundesanstalten, Krankenhäuser...). Wenn Sie Laborjournal in Ihre Firma, nach Hause oder ins Ausland geschickt haben möchten, können Sie ein Abo bestellen. Wir stehen Ihnen bei Fragen hierzu auch gerne telefonisch zur Verfügung: +49-761-28 68 69. Per E-Mail erreichen Sie uns unter «[verlag@laborjournal.de](mailto:verlag@laborjournal.de)». Die folgenden Preise gelten für ein Jahresabo (10 Ausgaben).

Non-Profit-Institut in D/CH/A: kostenlos  
Non-Profit-Institut in Europa: 35,- €  
Non-Profit-Institut außerhalb Europas: 39,- €

Bitte bestellen Sie arbeitsgruppenweise, oder noch besser, institutsweise.

Privat/Firma in Deutschland: 29,- €  
Privat/Firma in Europa: 35,- €  
Privat/Firma außerhalb Europas: 39,- €

Die Rechnung kommt mit der ersten Ausgabe. Das Abo gilt für ein Jahr. Wird nach einem Jahr die neue Rechnung nicht bezahlt, erlischt das Abo. Sie haben also keine Probleme mit Kündigungsfristen!

# Antikörperreinigungskits

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	GEEIGNETE ANTIKÖRPER	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>AMSBIO</b> www.amsbio.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 69 779099 info@amsbio.com	MagSi-protein A oder MagSi-protein G	IgG	Magnetische Beads   Einfache Arbeitsschritte   Schnell und rein	Ab 135,-
	Protein A Antibody Purification Kit	IgG	Einfach und effizient   Hohe Bindungskapazität	350,-
	Protein A Spin Antibody Purification Kit	IgG	Einfach und effizient   Hohe Bindungskapazität   Spin-Säulen	415,-
	Protein G Spin Antibody Purification Kit	IgG	s.o.	430,-
	Protein A (Sephacrose) oder Protein G (Sephacrose) Spin Antibody Purification Kit	IgG	Endotoxin-freie Antikörperreinigung   Spin-Säulen   Einfach und schnell	700,-
<b>Bio-Rad Laboratories</b> Feldkirchen www.bio-rad.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 89 31884 177 info.sales.lsg@bio-rad.com	SureBeads Protein A and G Magnetic Beads and Magnetic Racks	Poly- und monoklonale Antikörper, Immunopräzipitation, Protein-Pulldown, Isolation spezifischer Zielproteine	Starter-Kit   3 ml Protein-G-Bead-Suspension, 3 ml Protein-A-Bead-Suspension (10 mg Beads/ml Suspension)   Magnetisches Rack für 16 Tubes	634,-
	SureBeads Protein A / SureBeads Protein G Magnetic beads, 3 ml	s.o.	Suspension Protein-A-konjugierter magnetischer Beads / Suspension Protein-G-konjugierter magnetischer Beads (je 10 mg Beads/ml)	162,-
	SureBeads Protein A / SureBeads Protein G Magnetic Beads, 1 ml	s.o.	Suspension Protein-A-konjugierter magnetischer Beads / Suspension Protein-G-konjugierter magnetischer Beads (je 10 mg Beads/ml)	82,- 104,-
	16-Tube SureBeads Magnetic Rack	s.o.	Magnetisches Rack für 16 x 1,5 ml oder 2 x 15 ml Tubes	338,-
	4-Tube SureBeads Magnetic Rack	s.o.	Magnetisches Rack für 4 x 1,5 ml oder 2 x 15 ml Tubes	115,-
<b>Biozol Diagnostica</b> Eching www.biozol.de <b>Kontakt:</b> Tel. +49 89 3799666 6 info@biozol.de	Protein A Antibody Purification Kit	Zur Reinigung von Antikörpern in Serum, Aszites und Zellkulturmedium von verschiedenen Spezies wie Mensch, Maus, Ratte, Ziege und Kaninchen	Hi-Bind-Protein-Säulen, Binde-Puffer (10X), Elutions-Puffer (10X) und Neutralisierungs-Puffer   Bindung von über 30 mg Human- oder Kaninchen-IgG/ml Protein-A-Agarose   Bis zu zehnmal wiederwendbar ohne signifikanten Verlust der Bindungskapazität	349,- (10 Reinigungen)
	Protein A Spin Antibody Purification Kit	s.o.	Hi-Bind-Protein-A-Spin-Säulen, Äquilibrierungs-Puffer, Binde-Puffer (10X), Elutions-Puffer (10X) und Neutralisierungs-Puffer   Bindung von über 30 mg Human-, Maus- oder Kaninchen-IgG/ml Protein-A-Agarose	412,- (10 Säulen)
	Protein G Spin Antibody Purification Kit	Reinigung von Antikörpern aus Serum, Aszites und Zellkulturmedium von verschiedenen Spezies	Hi-Bind-Protein-G-Spin-Säulen, Äquilibrierungs-Puffer, Elutions-Puffer (10X) und Neutralisierungs-Puffer   Bindung von über 30 mg Human-, Maus- oder Kaninchen-IgG/ml Protein-G-Agarose	431,- (10 Säulen)
	ToxOut Protein A (Sephacrose) Spin Antibody Purification Kit	Endotoxinfreie IgG-Reinigung und Immunpräzipitation aus Serum, Aszites und Zellkulturmedium von verschiedenen Spezies	ToxOut-Protein-A-(Sephacrose)-Spin-Säulen, ToxOut-Binde-Puffer, ToxOut-Aufnahmeröhrchen, ToxOut-Elutions-Puffer, ToxOut-Neutralisierungs-Puffer   Kapazität: ~2 mg/Säule	640,- (5 Säulen)
	ToxOut Protein G (Sephacrose) Spin Antibody Purification Kit	s.o.	ToxOut-Protein-G-(Sephacrose)-Spin-Säulen, ToxOut-Binde-Puffer, ToxOut-Aufnahmeröhrchen, ToxOut-Elutions- und Neutralisierungs-Puffer   Kapazität: ~2 mg/Säule	640,- (5 Säulen)
	ToxOut Protein A (Sephacrose) Antibody Purification Kit	s.o.	ToxOut-Protein-A-(Sephacrose)-Säulen, ToxOut-Binde-Puffer, ToxOut-Aufnahmeröhrchen, ToxOut-Elutions-Puffer, ToxOut-Neutralisierungs-Puffer   Kapazität: ~20 mg   Mehr als 96 % Endotoxin-Reduktion / 91,5 % IgG-Recovery	571,- (1 Säule)
	ToxOut Protein G (Sephacrose) Antibody Purification Kit	s.o.	ToxOut-Protein-G-(Sephacrose)-Säulen, ToxOut-Binde-Puffer, ToxOut-Aufnahmeröhrchen, ToxOut-Elutions-Puffer, ToxOut-Neutralisierungs-Puffer   Kapazität: ~20 mg   Mehr als 98 % Endotoxin-Reduktion / 97 % IgG-Recovery	571,- (1 Säule)
	Protein A IgG Purification Puffer Kit	Reinigung monoklonaler und polyklonaler Antikörper aus Kulturmedien, Serum, Aszitesflüssigkeit oder Hybridom-Überständen	Protein-A-IgG-Reinigungspuffer-Kit mit Protein-A-IgG-Binde-Puffer, IgG-Elutions-Puffer und Neutralisierungs-Puffer	197,-

## Produktübersicht

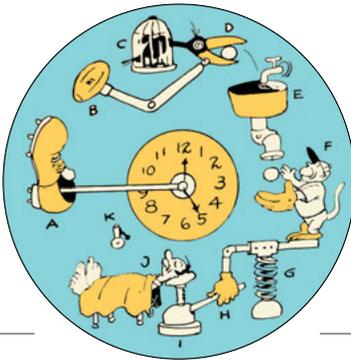
ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	GEEIGNETE ANTIKÖRPER	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO	
<b>Dalex Biotech</b> Rheinbach www.dalex-biotech.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 2226 8839958 info@dalex-biotech.com	ChroDrip Protein A	Antikörper aus Mensch, Maus, Rind, Schaf, Ziege, Pferd, Kaninchen	Autoklavierbar   Gravity flow   Trocken lagerbar	Ab 88,-	
	ChroDrip Protein G, ChroDrip Protein A/G	s.o.	Gravity flow   Trocken lagerbar	Ab 98,-	
	ChroSpin Protein A ChroSpin Protein G ChroSpin Protein A/G	s.o.	Zur Zentrifugation   Trocken lagerbar	Ab 140,- Ab 165,- Ab 165,-	
	ChroPack Protein A ChroPack Protein G ChroPack Protein A/G	s.o.	Autoklavierbar   Für FPLC Für FPLC Für FPLC	Ab 112,- Ab 123,- Ab 123,-	
	ChroPlate Protein A ChroPlate Protein G ChroPlate Protein A/G	s.o.	Filtrationsplatte zum Zentrifugieren, trocken lagerbar	Ab 329,- Ab 389,- Ab 389,-	
<b>Dianova</b> Hamburg www.dianova.de <b>Kontakt:</b> Tel. +49 40 45067 0 info@dianova.de Hersteller: <i>LigaTrap Technologies</i>	LigaTrap Antikörperaufreinigung IgM, IgG, IgY Kits / Microspin IgM, IgG, IgY Kits	Klassenspezifische Aufreinigungskits: IgM (Human, Maus, Ratte) IgG (Ziege, Human, Lama, Maus, Kaninchen, Ratte, Schaf) IgA (Human) IgY (Huhn)	Kits mit besonderer Eignung für IgM-Antikörper   Mildere Elutionsbedingungen (pH 4,0) als bei herkömmlichen Verfahren   Hochspezifische, Peptid-/Peptoid-Ligandenpatentierte Technologie	IgM-Kits (1 x 1 ml): IgG-Kits (1 x 1,0 ml): Huhn-IgY (1 x 1,0 ml): Microspin-IgM-Kits (10 x 0,1 ml): Microspin-IgG-Kits (10 x 0,1 ml): Microspin-Huhn-IgY (10 x 0,1 ml):	Ab 437,- Ab 329,- 402,- Ab 480,- Ab 397,- 451,-
<b>IBA Lifesciences</b> Göttingen www.iba-lifesciences.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 551 506720 info@iba-lifesciences.com	Protein A Agarose 50% Suspension	Mono- sowie polyklonale IgG-Antikörper	Durchschnittliche Bindungskapazität von mehr als 70 mg humanem IgG/ml Suspension bei einer Einwirkzeit von 6 Minuten (DBC 10%)   Hohe NaOH-Stabilität	39,- (1 ml) 89,- (3 ml) 229,- (10 ml) 909,- (50 ml) 2.909,- (200 ml)	
	Gravity Flow Protein A Agarose Column	s.o.	s.o.	29,- (1 x 0,5 ml)	
	Protein A Agarose Cartridge	s.o.	Durchschnittliche Bindungskapazität von mehr als 70 mg humanem IgG/ml Suspension bei einer Einwirkzeit von 6 Minuten (DBC 10%)   Hohe NaOH-Stabilität   Zur Verwendung für 10-32-Verbindungen oder über gängige Adapter mit anderen Apparaturen	139,- (1 x 1 ml) 549,- (1 x 5 ml)	
<b>MoBiTec</b> Göttingen www.mobitec.com <b>Kontakt:</b> Arne Schulz Tel. +49 551 707220 info@mobitec.com	MagSi-Protein A	IgG-Aufreinigung (Mensch, Maus, Hamster, Kaninchen, Schwein)	Magnetische Beads mit kovalent gebundenem, rekombinantem Protein A   Immobilisierte Immunglobuline können für die Immunpräzipitation verwendet oder in einem nativen oder denaturierten Zustand eluiert werden	Ab 121,- (erhältlich in unterschiedlichen Formaten)	
	MagSi-Protein G	IgG-Aufreinigung (Mensch, Maus, Ratte, Kaninchen, Kuh)	Magnetische Beads mit kovalent gebundenem, rekombinantem Protein G   Immobilisierte Immunglobuline können für die Immunpräzipitation verwendet oder in einem nativen oder denaturierten Zustand eluiert werden	Ab 121,-	
	Protein A Xpure Agarose Resin	IgG-Aufreinigung	Rekombinantes Protein A, kovalent an vernetzte Agarosekügelchen gebunden   Wiederverwendbar   Aufreinigung via Batch oder FPLC-Säulen	Ab 86,-	
	Protein G XPure Agarose Resin	IgG-Aufreinigung	Rekombinantes Protein G, kovalent an hochvernetzte Agarosekügelchen gebunden   Wiederverwendbar   Aufreinigung via HPLC	Ab 111,-	
	Protein A/G Xpure Agarose Resin	IgG-Aufreinigung	Rekombinantes Protein A und Protein G, kovalent an vernetzte Agarosekügelchen gebunden   Wiederverwendbar   Aufreinigung via Batch oder FPLC-Säulen	Ab 111,-	
	Protein A/G Magnetic Polymer Resin	IgG-Aufreinigung, Isolierung von Antikörpern aus Serum, Zellkulturüberständen oder Aszites sowie zur Immunpräzipitation und Co-Immunpräzipitation von Antigenen	Rekombinantes Protein A und G, kovalent an nicht poröse magnetische Polymerharze gekoppelt   Kaum unspezifische Bindungen   Schnelles Verfahren	Ab 148,-	
<b>New England Biolabs</b> Frankfurt am Main www.neb-online.de <b>Kontakt:</b> siehe nächste Seite	Protein A Magnetic Beads	IgG-Subklassen, Spezies u.a.: Human, Kaninchen, Maus, Schaf	Schnelle Antikörperreinigung in kleinem Maßstab für hohen Durchsatz   Bindekapazität: mehr als 280 µg humanes IgG pro 1 ml Bead-Suspension   Matrix kann ohne Kapazitätsverlust regeneriert werden	180,- (1 ml)	

## Antikörperreinigungs-Kits

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	GEEIGNETE ANTIKÖRPER	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>New England Biolabs (Fortsetzung)</b> Kontakt: Tel. +49 69 305 23140   0800 BIOLABS (246-5227) info.de@neb.com	Protein G Magnetic Beads	s.o.	Schnelle Antikörperreinigung in kleinem Maßstab für hohen Durchsatz   Bindekapazität: mehr als 280 µg humanes IgG pro 1 ml Bead-Suspension   Matrix kann ohne Kapazitätsverlust regeneriert werden	202,- (1 ml)
	Magne Protein G/A Beads	IgGs aus verschiedenen Spezies	Magnetische Reinigung von Antikörpern   Hohe Bindekapazität: 25 mg/ml   Beads sind HTS-geeignet	Ab 92,-
<b>Promega</b> Walldorf www.promega.com Kontakt: Tel. +49 6227 6906 290 de_techserv@promega.com	High Capacity Magne Streptavidin Beads	Alle Antikörper, da der biotinylierte „Köderantikörper“ die Bindungsspezifität bestimmt	Antikörper-Anreicherung aus Serum und Plasma   Geeignet für pharmakokinetische Studien   Bindungskapazität: 200 µg Antikörper pro 50 µl Bead-Volumen   HTS-geeignet	Ab 413,-
	Xpress Dialyzer MD100 Kits	Alle Antikörpertypen und Antigene mit Molekulargewichten größer als 15 kDa	Entfernung kleiner Verbindungen   Cut Offs: 3.5, 7, 13 kDa, Probenvolumen: 10–100 µl, skalierbare Probenzahl: 1–96 für Mikroplattenformat   Wiederfindungsraten bis zu 98 %	43,09 bis 367,96
<b>Scienova</b> Jena www.scienova.com Kontakt: Tel.+49 3641 504586 info@scienova.com	Xpress Dialyzer MD300 Kits	s.o.	Entfernung kleiner Verbindungen   Cut Offs: 3.5, 7, 13 kDa, Probenvolumen: 50–300 µl, skalierbare Probenzahl: 1–96 für Mikroplattenformat   Wiederfindungsraten bis zu 95 %	48,38 bis 404,75
	Xpress Dialyzer ED300 Kits	s.o.	Entfernung kleiner Verbindungen   Cut Offs: 3.5, 7, 13 kDa, Probenvolumen: 50–300 µl, skalierbare Probenzahl: 1–96 für Mikroplattenformat   Wiederfindungsraten bis zu 96 %	32,65 bis 367,96
	Xpress Dialyzer MD1000 Kits	s.o.	Entfernung kleiner Verbindungen   Cut Offs: 3.5, 7, 13 kDa, Probenvolumen: 100–1.000 µl, skalierbare Probenzahl: 1–96 für Mikroplattenformat   Wiederfindungsraten bis zu 98 %	44,16 bis 353,18
	Magnetic Mixing Box Kit MD100	s.o.	Entfernung kleiner Verbindungen   Cut Offs: 3.5, 7, 13 kDa, Probenvolumen: 10–1.000 µl, skalierbare Probenzahl: 1–96 für Mikroplattenformat   Wiederfindungsraten bis zu 98 %	417,95
	Magnetic Mixing Box Kit MD300	s.o.	Entfernung kleiner Verbindungen   Cut Offs: 3.5, 7, 13 kDa, Probenvolumen: 50–300 µl, skalierbare Probenzahl: 1–96 für Mikroplattenformat   Wiederfindungsraten bis zu 95 %	457,09
	<b>Serva Electrophoresis</b> Heidelberg www.serva.de Kontakt: Judith Koch Tel. +49 6221 13840 44 info@serva.de	Recombinant Protein A Sepharose FF Resin	Protein-A-affine poly-/monoklonale Antikörper	Bindungskapazität: 30 mg/ml   Max. Druck: 0,8–1,0 MPa (120–140 psi)   Für FPLC geeignet
Recombinant Protein G Sepharose FF Resin		Protein-G-affine poly-/monoklonale Antikörper	Bindungskapazität: 20 mg/ml   Max. Druck: 0,8–1,0 MPa (120–140 psi)   Für FPLC geeignet	
1 ml HiFliQ Protein A FPLC Column		Protein-A-affine poly-/monoklonale Antikörper	Bindungskapazität: 30 mg/ml   Max. Druck: 0,5 MPa (72 psi)   Kompatibel mit allen gängigen HPLC- und FPLC-Anlagen, inkl. ÄKTA	141,- (1 Säule) 530,- (5 Säulen)
5 ml HiFliQ Protein A FPLC Column		Protein-A-affine poly-/monoklonale Antikörper	s.o.	489,- (1 Säule) 2.110,- (5 Säul.)
1 ml HiFliQ Protein G FPLC Column		Protein-G-affine poly-/monoklonale Antikörper	Bindungskapazität: 20 mg/ml   Max. Druck: 0,5 MPa (72 psi)   Kompatibel mit allen gängigen HPLC- und FPLC-Anlagen, inkl. ÄKTA	153,- (1 Säule) 597,- (5 Säulen)
5 ml HiFliQ Protein G FPLC Column		Protein-G-affine poly-/monoklonale Antikörper	s.o.	575,- (1 Säule) 2.318,- (5 Säul.)
Protein A Mini Kit		Protein-A-affine poly-/monoklonale Antikörper	16 x 0,23 ml Protein-A-Mini-Zentrifugationssäulen inkl. Puffer und 16 Vivaspin-500-UF-Konzentratoren   48 Aufreinigungen (mind.)	566,-
Protein A Mini Bulk Pack		Protein-A-affine poly-/monoklonale Antikörper	48 x 0,23 ml Protein-A-Mini-Zentrifugationssäulen   144 Aufreinigungen (mind.)	922,-
Protein A Mini Sample Kit		Protein-A-affine A poly-/monoklonale Antikörper	2 x 0,23 ml Protein-A-Mini-Zentrifugationssäulen inkl. Puffer und 2 Vivaspin-500-UF-Konzentratoren   6 Aufreinigungen (mind.)	130,-
Protein A Mini Sample Pack		Protein-A-affine poly-/monoklonale Antikörper	1 x 0,23 ml Protein-A-Mini-Zentrifugationssäulen   3 Aufreinigungen (mind.)	33,-
Protein A Midi Kit		Protein A-affine poly-/monoklonale Antikörper	4 x 1,6 ml Protein-A-Mini-Zentrifugationssäulen inkl. Puffer und 4 Vivaspin-20-UF-Konzentratoren   20 Aufreinigungen (mind.)	525,-
Protein A Midi Bulk Pack		Protein-A-affine poly-/monoklonale Antikörper	12 x 1,6 ml Protein-A-Mini-Zentrifugationssäulen   60 Aufreinigungen (mind.)	897,-
Protein G Mini Kit		Protein G-affine Antikörper	16 x 0,23 ml Protein-G-Mini-Zentrifugationssäulen inkl. Puffer und 16 Vivaspin-500-UF-Konzentratoren   48 Aufreinigungen (mind.)	603,-

## Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	GEEIGNETE ANTIKÖRPER	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>Serva Electrophoresis</b> <b>(Fortsetzung)</b>	Protein G Mini Bulk Pack	Protein-G-affine poly-/mono- klonale Antikörper	48 x 0,23 ml Protein-G-Mini-Zentrifugationssäulen   144 Aufreinigungen (mind.)	1.020,-
	Protein G Mini Sample Kit	Protein-G-affine poly-/mono- klonale Antikörper	2 x 0,23 ml Protein-G-Mini-Zentrifugationssäulen inkl. Puffer und 2 Vivaspin-500-UF-Konzentratoren   6 Aufreinigungen (mind.)	134,-
	Protein G Mini Sample Pack	Protein-G-affine poly-/mono- klonale Antikörper	1 x 0,23 ml Protein-G-Mini-Zentrifugationssäulen   3 Aufreinigungen (mind.)	33,-
	Protein G Midi Kit	Protein-G-affine poly-/mono- klonale Antikörper	4 x 1,6 ml Protein-G-Mini-Zentrifugationssäulen inkl. Puffer und 4 Vivaspin-20-UF-Konzentratoren   20 Aufreinigungen	525,-
	Protein G Midi Bulk Pack	Protein-G-affine poly-/mono- klonale Antikörper	12 x 1,6 ml Protein-G-Mini-Zentrifugationssäulen   60 Aufreinigungen (mind.)	1.065,-
<b>Takara Bio Europe</b> Saint-Germain-en-Laye (FRA) www.takarabio.com <b>Kontakt:</b> Judith Koch Tel. +33 139 046 880 techeu@takarabio.com	Capturem Protein A Kits Miniprep Kit, Maxiprep Kit, 1x 96-Well Plate, 1x 24-Well Plate HC, 4x 24-Well Plate HC	IgG (mono- und polyklonal)	Aufreinigung von konzentrierten und reinen Antikörpern (ohne Albumin!) mit Spin-Säulen/Platten   Schnelles Protokoll: 5-15 Mi- nuten bei Raumtemperatur   Kurze Verweilzeit auf der Membran 1x 96-Well Plate: 1x 24-Well Plate HC: 4x 24-Well Plate HC:	215,- (12 Rxns) 317,- (6 Rxns) 467,- 490,- 1.780,-
	Capturem Protein G Kits Miniprep Kit, Maxiprep Kit, 1x 96-Well Plate. 1x 24-Well Plate HC, 4x 24-Well Plate HC	IgG (mono- und polyklonal)	s.o.	213,- (10 Rxns) 323,- (6 Rxns) 467,- 490,- 1.780,-
<b>Thermo Fisher Scientific</b> www.thermofisher.com <b>Kontakt:</b> Tel. 0800 083 0902 orders_germany@ thermofisher.com	Dynabeads Protein A magnetic beads	IgG	25–30 µg humane IgG/mg Beads	188,-
	Pierce Hochkapazitäts- Protein-A-Agarose & Kits	IgG	34 mg humane IgG/ml Harz Harz: Spin-Platten:	129,- 286,-
	Poros MabCapture A Select Resin	IgG	Mehr als 37 mg/ml humane IgG/ml Harz Beads:	445,-
	Dynabeads Protein G magnetic beads	IgG	25–30 µg humane IgG/mg Beads	187,-
	Pierce Protein G Agarose	IgG	11-15 mg humane IgG/ml Harz Harz: Kartusche (1 ml): Spin-Platten:	317,- 253,- 510,-
	Poros MabCapture G Select Resin	IgG	Mehr als 13 mg/ml humane IgG/ml Harz Beads:	580,-
	Pierce Protein A/G Magnetic Beads	IgG	Mehr als 55–85 µg humane IgG/mg Beads	200,-
	Pierce Protein A/G Magnetic Agarose Beads	IgG	Mehr als 40 mg Kaninchen IgG/ml Beads	410,-
	Pierce Protein A/G Agarose	IgG	Mehr als 7 mg humane IgG/ml Harz Harz: Kartusche (1 ml / 5 ml):	435,- 269,- / 534,-
	Pierce Hochkapazitäts- protein A/G Agarose	IgG	Mehr als 50 mg humane IgG/ml Harz	440,-
	Poros MabCapture A/G Select Resin	IgG	Mehr als 22 mg/ml humane IgG/ml Harz	580,-
	Pierce Protein L Magnetic Beads	IgG	Mehr als 110 µg humane IgG/mg Beads	189,-
	Pierce Protein L Harze und Kits	IgG	5–10 mg humane IgG/ml Harz Harz: Kartusche (1 ml / 5 ml):	331,- 265,- / 528,-
	Pierce Hochkapazitäts- protein-L-Agarose	IgG	10–20 mg humane IgG/ml Harz	462,-
	Pierce Thiophilic Adsorbent Kit	IgG	Schonende Reinigung von etwa 20 mg polyklonalen Antikörpern je Milliliter Adsorbent	588,-
Pierce Mannan Binding Protein Agarose	IgM	k.A.	1.236,-	
Pierce Jacalin Agarose	IgA	1–3 mg humanes IgA1/ml Harz	312,-	



## Neue Produkte

### PIPETTIEREN

#### Variable Pipette

**Name und Hersteller:**  
Move It von Eppendorf

**Technik:** Die Mehrfachpipette mit einstellbarem Spitzenabstand ist für das synchrone Pipettieren mehrerer Proben zwischen unterschiedlichen Gefäß-Formaten, etwa zwischen Tubes und Platten, geeignet. Sie benötigt hierfür keine Schlauchverbindungen zwischen Konus und Kolbenzylindersystem.



**Vorteile:** Die variable Mehrfachpipette beschleunigt und vereinfacht bei häufigen Formatwechseln den Arbeitsablauf signifikant. Sie ist erhältlich mit 4, 6, 8 und 12 Kanälen, mechanisch oder elektronisch.

**Mehr Informationen:**  
Tel. +49 2232 418-0

[www.eppendorf.com/move-it](http://www.eppendorf.com/move-it)



### FILTRATION

#### Zellsiebe

**Name und Hersteller:**  
Easystainer Small von Greiner Bio-One

**Technik:** Die Siebe mit den Maschenweiten 20 µm (rot), 40 µm (grün), 70 µm (blau) und 100 µm (gelb) passen auf alle gängigen 15-ml-Röhrchen und Röhrchen mit kleinerem Volumen. Sie sind stapelbar und gestatten so, Zellen unterschiedlicher Größe in nur einem Arbeitsschritt zu trennen. Darüber hinaus kann das Oberteil des kleinen Zellsiebs umgedreht werden, um zurückgehaltene Zellen für eine weitere Verwendung auszuspülen.

**Vorteile:** Das Design der Siebe verhindert das unbeabsichtigte Berühren des sterilen Filtermaterials. Ein Entlüftungsspalt gewährleistet, dass Luft entweichen kann und Flüssigkeitsansammlungen zwischen Sieb und Röhrchen vermieden werden. Auch ein Überlaufen lässt sich so verhindern.

**Mehr Informationen:**  
Tel. +49 7022 948-0  
[www.gbo.com](http://www.gbo.com)

### MIKROSKOPIE

#### Lichtblattmikroskop

**Name und Hersteller:**  
UltraMicroscope Blaze von Miltenyi Biotec

**Technik:** Das Mikroskop verfügt über eine automatisierte Probenausgabe, die den reibungslosen, automatischen Wechsel zwischen verschiedenen Objektiven und Vergrößerungen ermöglicht. Die Autofokussfunktion sorgt dafür, dass die Aufnahmen jederzeit scharf bleiben. Die große Probenkammer bietet Platz für eine komplette transparente Maus. Alternativ können mehrere kleinere Proben in einem Vorgang abgebildet werden.



**Vorteile:** Die optimierte Proben-Ausleuchtung garantiert eine homogene Fluoreszenzanregung. In Kombination mit dem automatisierten Vergrößerungswechsler erreichen die speziell entwickelten MI-Plan-Objektive eine Gesamtvergrößerung von 0,6× bis 30× für die subzelluläre Bildgebung.

**Mehr Informationen:**  
Tel. +49 2204 8306-0  
[www.miltenyibiotec.com](http://www.miltenyibiotec.com)

### SARS-COV-2

#### LAMP-Assay

**Name und Hersteller:**  
SARS-CoV-2 Rapid Colorimetric LAMP Assay Kit von New England Biolabs

**Technik:** LAMP (*Loop-mediated isothermal amplification*) ist eine sehr gute Alternative zur technisch aufwendigeren PCR. Mit dem *Enhancer Guanidinhydrochlorid* und optimierten *Primern* kann SARS-CoV-2 aus gereinigter RNA oder direkt aus Abstrichen in 30 Minuten bei 65 °C zuverlässig und sensitiv per Farbumschlag detektiert werden.

**Vorteile:** Gut visualisierbarer Farbumschlag von Pink zu Gelb signalisiert erfolgreiche Amplifikation. Exzellente Sensitivität dank optimierter LAMP-*Primer* für die N- und E-Region von SARS-CoV-2. Schutz vor Übertragskontamination durch UDG/dUTP.

**Mehr Informationen:**  
Tel. +49 69 305 23140  
[www.neb-online.de/covid19](http://www.neb-online.de/covid19)



## PFLANZENKULTUR

## Wachstumsschränke

## Name und Hersteller:

Pflanzenwachstumsschränke von Hettich Benelux

**Technik:** Alle Pflanzenwachstumsschränke verfügen über LED-Technologie mit großer Lichtspektralen-Bandbreite. Dunkelrotes (*Far-Red*) LED-Licht kann unabhängig zugeschaltet werden. Die minimale Wärmeentwicklung der Lichteinschübe führt zu einer stabilen Temperaturhomogenität sowie Reduktion der benötigten Kälteleistung.



**Vorteile:** Die Geräte zeichnen sich durch einen niedrigen Energieverbrauch aus. Es können bis zu 70 Prozent der Energiekosten eingespart werden.

## Mehr Informationen:

Tel. +49 7461 705 -0

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

## ZELLKULTUR

## Inkubatoren

## Name und Hersteller:

CO<sub>2</sub>-Inkubatoren von PHC Europe

**Technik:** Die Inkubatoren sind als Medizinprodukt der Klasse IIa (93/42/EWG und 2007/47/ EU) zur Kultivierung von Zellen, Geweben, Organen und Embryonen für medizinische Zwecke zertifiziert. Sie verfügen über eine proaktive Kontaminationskontrolle durch SafeCell-UV-Funktion. Die von den Zellkulturen isolierte UV-Lampe dekontaminiert die zirkulierende Umluft sowie das Wasser in der Wasserwanne, ohne die Zellkulturen zu beschädigen. Die hochsensiblen Infrarot-CO<sub>2</sub>-Sensoren gewährleisten eine präzise Regelung der CO<sub>2</sub>-Konzentration.

**Vorteile:** InCu-safe und SafeCell-UV funktionieren im Zusammenspiel und verhindern dadurch präventiv Kontaminationen (mehr dazu auf [www.phcd.com](http://www.phcd.com)).

## Mehr Informationen:

Tel. + 31 (0) 76 543 3839

[www.phcd.com/de/biomedical](http://www.phcd.com/de/biomedical)



## LIVE-CELL-IMAGING

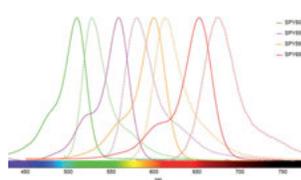
## Farbstoffe

## Name und Hersteller:

SPY probes von Spirochrome

## Vertrieb: Tebu-Bio

**Technik:** Die acht Farbstoffe ermöglichen die intensive Färbung der zellulären Strukturen in lebenden und fixierten Zellen ohne genetische Manipulation oder Überexprimierung fluoreszierender Proteine. Zur Markierung von DNA sind erhältlich: SPY505-DNA, SPY555-DNA, SPY595-DNA, SPY650-DNA, SPY700-DNA. Tubulin kann mit SPY555-tubulin und SPY650-tubulin gefärbt werden, Aktin mit SPY555-actin.



**Vorteile:** Die Farbstoffe sind nicht zytotoxisch, gut zellgängig und spezifisch für die Zielstruktur. Sie sind verwendbar für STED/SIM und für lebende sowie fixierte Zellen. Die Farbstoffe sind mit gängigen Filtersystemen kompatibel.

## Mehr Informationen:

Tel. +49 69 801013-0

[www.tebu-bio.com](http://www.tebu-bio.com)

## REINWASSER

## Destillierapparate

## Name und Hersteller:

Puridest Destillierapparate von Lauda

**Technik:** Die Destillierapparate werden in vier Produktreihen mit 14 Modellvarianten in ein- oder zweistufigen Varianten als Edelstahl- oder Glasdestillatoren angeboten. Je nach Modell verfügen die Geräte über einen Vorrattank und produzieren 2 bis 12 Liter Destillat pro Stunde mit Leitwerten bis unterhalb von 1,6 µS/cm. Sie destillieren auch Rohwasser von niedrigerer Qualität, scheiden Schmutzstoffe ab und töten zuverlässig Keime wie etwa Bakterien oder Viren.

**Vorteile:** Nach dem Anschluss an das Rohwasser und die Stromversorgung kann das hochreine Wasser direkt entnommen werden. Die Geräte sind wartungsfrei, weil die Glasdestillatoren die Reinigung von Schmutzstoffen automatisch übernehmen.

## Mehr Informationen:

Tel. +49 9343 503-0

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





NEULICH AN DER BENCH (199): NATÜRLICHE TRANSFORMATION

## Kompetente Cyanobakterien

Natürlich kompetente Cyanobakterien nehmen fremde DNA ohne viel Federlesen auf und transportieren sie aktiv in das Zytoplasma. Bisher dachte man, dass dies nur für einzellige Cyanobakterien zutrifft, nicht aber für filamentöse.

Beim allseits angestrebten Ausstieg aus fossilen Energieträgern, der mit noch so vielen Windrädern und Photovoltaikanlagen allein wohl kaum zu schaffen sein wird, gelten auch Cyanobakterien als Hoffnungsträger. Die kleinen Photosynthese-Fabriken arbeiten unter optimalen Bedingungen ohne zusätzliche Nährstoffzufuhr tagein tagaus vor sich hin und legen dabei ordentlich an Substanz zu. Entsprechend modifiziert und in Photobioreaktoren gezüchtet, produzieren sie eine immer größer werdende Palette chemischer Verbindungen. Diese reicht von Isobutyraldehyd (Isobutanol), der Vorstufe für viele synthetische Kohlenwasserstoffverbindungen, über Ethanol bis zu dem Benzinersatz Isobutanol.

Um die Biomasse-Produktion in den Cyanobakterien in die gewünschte Richtung zu lenken, müssen sie aber zunächst genetisch manipuliert werden. Eine Grundvoraussetzung hierfür ist, dass sie sich transformieren lassen und fremde DNA aufnehmen. Das ist nicht immer ganz einfach, denn beinahe jeder Stamm hat in dieser Beziehung seine Eigenheiten. Einige Exemplare wehren Fremdgene von vornherein durch extrazelluläre Verbindungen ab oder zerstückeln die aufgenommene DNA sofort durch Nukleasen.

Entsprechend existiert kein Transformations-Protokoll, das für alle Cyanobakterien passt. Hinzu kommt, dass Cyanobakterien zumeist mehrere Chromosomen pro Zelle besitzen. Früher oder später geht das aufgenommene Gen aufgrund der Segregation also wieder verloren. Um homozygote Transformatanten zu erhalten, sind mehrere Reinkultivierungs-Runden nötig, bei denen der Selektionsdruck durch steigende Antibiotika-Konzentrationen sukzessive erhöht wird.

Prinzipiell gibt es drei Methoden, Cyanobakterien zu transformieren: Elektroporation, Konjugation und natürliche Transformation. Letztere macht sich die natürliche Kompetenz von Cyanobakterien zunutze und ist der schonendste und unkomplizierteste Weg. Leider



Wächst nicht einzellig, sondern in langen Fäden: Das 2010 aus Nordsee und Mittelmeer isolierte Cyanobakterium *Phormidium lacuna*.

Foto: KIT

funktioniert er aber nur bei ein paar auserlesenen Stämmen. Bis vor Kurzem gingen viele Mikrobiologen sogar davon aus, dass natürliche Kompetenz bei filamentös wachsenden Vertretern nicht auftritt und nur auf einzellige Cyanobakterien beschränkt ist.

### Mit Cyanobakterien fing es an

Mit diesem empirisch entstandenen Mythos räumt Tilman Lamparters Team am Botanischen Institut des Karlsruher Instituts für Technologie (KIT) auf. Seit über zwanzig Jahren hat sich Lamparter *Agrobacterium*-Spezies wie zum Beispiel *Agrobacterium fabrum* verschrieben und erforscht die Struktur und umweltabhängige Leistungsfähigkeit ihrer Phytochrome. Dennoch fing für Lamparter mit Cyanobakterien alles an: „Tatsächlich habe ich ab 1997 auch mit cyanobakteriellem Phytochrom gearbeitet, dem ersten in Bakterien entdeckten Phytochrom. Die eigene Forschung ging dann aber in Richtung *Agrobacterium* weiter. Cyanobakterien untersuchten wir

„nebenher“ in Praktika und anderen Studentenprojekten, etwa in Diplom-, Bachelor- oder Masterarbeiten. Der Schwerpunkt lag hierbei immer auf *Phormidium lacuna*.“

Vor zehn Jahren hat Lamparters Gruppe fünf Vertreter dieses mehrzelligen, filamentösen Cyanobakteriums aus Mittelmeer und Nordsee (Helgoland) gefischt und anschließend mühevoll kultiviert und charakterisiert (*Process Biochemistry*, 59, B, 194-206). Lamparters Doktorand Fabien Nies entdeckte schließlich, dass *Phormidium lacuna* ohne zu murren Fremdgene schluckt und behält (*PLoS ONE* 15 (6): e0234440).

Für die Transformationsversuche setzten Nies und seine Kollegen Mario Mielke und Janko Porchert die *P. lacuna*-Stämme HE10JO und HE10DO (Helgoland 2010) ein, deren Genome nahezu identisch sind. Zunächst versuchten sie, ein Kanamycin-Resistenzgen mit einem für filamentöse Cyanobakterien entwickelten Elektroporations-Protokoll in *P. lacuna* einzuschleusen. Das Resistenzgen war mit entsprechenden Armsequenzen ausge-

stattet und sollte sich via homologer Rekombination im Genom platzieren. Der anvisierte Integrationsort lag inmitten eines Hydrogenase-Gens, dessen Ausfall sich nicht weiter auf Wachstum und Entwicklung auswirken sollte, da Hydrogenasen nur unter anaeroben Bedingungen benötigt werden.

Dass die Forscher bei den Elektroporations-Versuchen eine Kontrolle mitführten, bei der sie mit DNA inkubierte Zellen direkt ausplattierten, erwies sich als Glücksfall. Denn seltsamerweise war die Transformationsrate in diesen Proben immer höher als bei der Elektroporation. Je nach Länge der homologen Sequenzen lag sie in den Kontrollen bei 67 Prozent (500 bp) sowie 94 Prozent (1.000 bp) – im Gegensatz zu jeweils 44 Prozent bei der Elektroporation. Offenbar ist die Elektroporation

mosomen-Kopien mit einem auf dem Farbstoff DAPI basierenden Fluoreszenz-Assay ab. Laut DNA-Markierung mit DAPI und der anschließenden Fluoreszenzmessung beherbergt *P. lacuna* zwanzig bis neunzig Kopien des Chromosoms. Die Zahl ist vermutlich abhängig von der Wachstumsphase sowie den Kulturbedingungen, beziehungsweise in freier Wildbahn von den Umweltbedingungen.

Würde man Transformanden ohne Selektionsdruck weiterzüchten, würden sie das fremde Gen bald verlieren. Durch Subkultivierung in Gegenwart von Kanamycin verhin-derten Lamparters Mitarbeiter dies und erhielten schließlich homozygote Transformanden. Je höher die Konzentration des Antibiotikums war, desto schneller verschwand die Wildtyp-Bande. Während mit 100 µg/ml Ka-

sen und Verbindungen verschwinden, die als potenzielle Transformations-Barrieren wirken. 100 Mikroliter gewaschene, konzentrierte Zellsuspension aus einer circa sechs Tage alten Kultur werden mit 30 Mikrogramm DNA für 15 Minuten inkubiert, zwei Tage in Flüssigkultur angezogen und dann auf Normal- beziehungsweise Selektionsmedium ausplattiert. Nach zwei bis vier Wochen zeigen sich resistente Filamente auf der Platte, ähnlich einem gut bestückten Haarsieb in der Badewanne, die dann in Flüssigmedium rekultiviert werden.

## Suche nach weiteren Kandidaten

Dieses technische Know-how sollte dabei helfen, weitere Cyanobakterien zu finden, die sich natürlich transformieren lassen. Grundbedingung hierfür ist jedoch, dass die Kandidaten die entsprechenden Protein-Faktoren von Haus aus mitbringen, die für den vielstufigen Transformationsprozess nötig sind. Glücklicherweise sind diese Faktoren allesamt bekannt, genauso wie die Genomsequenzen vieler Cyanobakterien. Lamparters Gruppe suchte deshalb in den Genomsequenzen nach Homologien unter den für die natürliche Transformation nötigen Protein-Faktoren. Von 29 untersuchten repräsentativen Vertretern des Stamms, darunter 14 filamentöse, bringen 19 alle benötigten Gene mit. Besonders heiße filamentöse Vertreter aus bioökonomischer und ökologischer Sicht gehören zur Gattung *Spirulina* beziehungsweise *Trichodesmium*. Versteckt sich unter diesen vielleicht ein Cyanobakterium, das mithelfen könnte, unser Energieproblem zu lösen?

„Für uns war es tatsächlich ein wichtiger Durchbruch, weil wir jetzt ähnliche Experimente mit *Phormidium* machen können, die bisher ausschließlich mit einzelligen Cyanobakterien durchgeführt wurden. Die US-Firma Algenol stellt zum Beispiel mit einzelligen Cyanobakterien Ethanol her. Das können wir nun auch mit *Phormidium* probieren“, erklärt Lamparter.

An der Kieler Uni untersucht Kirstin Gutekunst's Nachwuchsgruppe am Botanischen Institut die Expression von Hydrogenase sowie die Produktion von Wasserstoff in einzelligen Cyanobakterien. Lamparter könnte sich dies auch mit *Phormidium* vorstellen: „Wir wollen das alles in filamentösen Cyanobakterien probieren. Der Vorteil wäre, dass diese in Biofilmen wachsen. Dadurch könnte man das Medium einfach von den Zellen abtrennen oder schnell sauerstoffarme Bedingungen schaffen. Wenn die natürliche Transformation universeller gültig ist, könnte man zudem eine Methode entwickeln, mit der man neue Stämme schnell isolieren und mit fertigen Konstrukten ausstatten kann.“

Andrea Pitzschke



Tilman Lamparter ist eigentlich Experte für Phytochrome von *Agrobacterium*-Spezies. So „nebenher“ untersuchte er auch *Phormidium lacuna* und entdeckte mit seiner Gruppe, dass sich diese filamentösen Cyanobakterien auf natürlichem Weg transformieren lassen.

Foto: KIT

eher kontraproduktiv und wirkt vor allem als (teils tödlicher) Stress. Das roch nach natürlicher Kompetenz.

Nies und Co. gingen dieser Spur umgehend nach. Zunächst untersuchten sie, ob sich das Resistenzgen tatsächlich in das Genom integriert hatte und zu homozygoten Mutanten führte. Mit einer PCR und Primern, die *upstream* und *downstream* des Integrationsorts hybridisierten, konnte Lamparters Team anhand der Länge der Amplifikationsprodukte zwischen *P. lacuna* mit Wildtypsequenz oder integriertem Fremdgen unterscheiden.

## Möglicherweise Polyploidie?

Dass in den Analysen auch beide Banden auftraten, war nicht weiter verwunderlich. Schließlich enthalten Cyanobakterien häufig mehrere Kopien ihres Chromosoms. Möglicherweise lag also auch bei *P. lacuna* Polyploidie vor. Aber geht's vielleicht auch ein bisschen genauer? Um herauszufinden, ob *Phormidium lacuna*-Zellen polyploid sind, schätzten Lamparters Mitarbeiter die Zahl der Chro-

namycin nach vier Subkultivierungen neben dem Wunschgen noch Spuren des Wildtyps zu erkennen waren, war mit 8.300 µg/ml (das ist kein Druckfehler) ab der dritten Subkultivierung alles homozygot – und noch immer am Leben.

Die Kanamycin-Konzentration übertrifft alles, was bisher für Mikroben als verkraftbar galt, und liegt beispielsweise mehr als 150-mal so hoch wie bei *E. coli*-Transformanden. Gilt dies nur für Kanamycin? Lamparter erklärt: „Wir haben Ampicillin getestet, aber noch kein entsprechendes Gen einkloniert. Das ist ein wichtiges Projekt, da auf diese Weise Doppeltransformationen möglich sind, mit denen wir testen können, ob Piline an der natürlichen Transformation beteiligt sind. Aber wir hatten noch keine Gelegenheit, dieses Experiment durchzuführen.“

Ist die natürliche Kompetenz am Ende gar nicht so selten? Dass die Transformation bei *P. lacuna* so gut funktionierte, könnte teils am Prozedere liegen: Die Zellsuspensionen werden homogenisiert und mehrmals in Wasser gewaschen, wodurch extrazelluläre Nuklea-

## SARS-CoV-2-Methoden: Beschleunigte Testverfahren

# Auf dem Weg zu Massentests

*Isothermale Amplifikationsverfahren machen RT-qPCR-basierten Methoden bei SARS-CoV-2-Tests zunehmend Konkurrenz. In Kombination mit Next Generation Sequencing wären mit ihnen sogar Massentests möglich.*

Die meisten der dreihundert kommerziellen Nachweissysteme zur direkten Detektion von SARS-CoV-2 bestätigen COVID-19-Fälle auf ähnliche Weise ([finddx.org/covid-19/pipeline/](https://finddx.org/covid-19/pipeline/)): Die virale RNA wird aus respiratorischen Proben extrahiert, die entweder aus den oberen Atemwegen als Rachenabstrich oder aus den unteren Atemwegen als Luftröhrenspülung, Sputum oder Trachealsekret entnommen wurden. Anschließend wird die konservierte Region des viralen RNA-Genoms mittels reverse Transkriptase (RT)-quantitativer (q) Echtzeit-PCR (RT-qPCR) detektiert.

Das Detektionslimit dieser Tests liegt zwischen zwei bis dreißig Sequenzkopien pro Mikroliter PCR-Reaktion (*J. Clin. Virol.* doi: 10.1016/j.jcv.2020.104433). Entsprechend gelingt der SARS-CoV-2-Nachweis mit der RT-qPCR etwa drei Tage vor und bis zu einem Monat nach Beginn der ersten COVID-19-Symptome. Als Zielsequenzen dienen die codierenden Gene für die Proteine Spike (S), Nukleokapsid (N), Envelope (E) und RNA-abhängige RNA-Polymerase (RdRp) sowie der offene Leserahmen ORF1a/b von SARS-CoV-2. Für den Nachweis sollten wenigstens zwei Genomsequenzen von Coronaviren gefunden werden, von denen mindestens eine spezifisch für SARS-CoV-2 ist. Ähnliche Nachweissysteme, zum Beispiel für Influenzaviren, existieren im klinischen Alltag seit Jahren.

Bis Mitte Juli 2020 wurden weltweit über 280 Millionen SARS-CoV-2-Verdachtsfälle mit der RT-qPCR getestet. Die meisten der hierzu nötigen Arbeitsschritte mussten von geschulten Fachkräften durchgeführt werden, die hunderttausende Proben auswerteten. RT-qPCR-Reagenzien und qPCR-Thermocycler erreichten schnell ihre Kapazitätsgrenzen. Es zeigte sich, dass weder die Kosten, die das Bundesgesundheitsministerium auf 39,40 Euro pro qPCR-Test taxiert, noch ihr Zeitaufwand auf pandemische Größenordnungen hochskalierbar sind. Herkömmliche Nachweissysteme realisieren nur einen Bruchteil der in Zeiten von SARS-CoV-2 notwendigen Amplifikations- und Sequenzierkapazitäten.

Um die Komplexität der RT-qPCR zu umgehen, kombinierten die Zellbiologen um Christian Kaltschmidt an der Universität Bielefeld einen sogenannten Nextgen-Ther-



*Der superschnelle Thermocycler, den Christian Kaltschmidts Gruppe an der Universität Bielefeld für die SARS-CoV-2-PCR einsetzt, schafft 570 Tests pro Stunde.*

*Foto: Universität Bielefeld/M.-D. Müller*

mocycler mit einer Fluoreszenz-basierten Endpunkt-Messung SARS-CoV-2-spezifischer PCR-Produkte. Der Nextgen-Thermocycler erhitzt PCR-Ansätze auf einer Polypropylen-Folie zwischen Alublöcken, ist also extrem schnell im Vergleich zu klassischen Peltier-basierten PCR-Maschinen. Den Nachweis der E- und N-Gene von SARS-CoV-2 in Rachenabstrichen erledigen die Bielefelder mit ihrer Technik innerhalb von dreißig Minuten (*MedRxiv.* doi: 10.1101/2020.06.25.20137398v1).

### Schneller als die Polymerase

Noch schneller ist der mikrofluidische *Extreme Cycler* von Carl Wittwer, Erfinder des *LightCyclers* und inzwischen Professor Emeritus an der *University of Utah*: Der PCR-Zyklus einer kurzen Sequenz unter hundert Nucleotiden dauert nur noch weniger als eine Sekunde (*Biomol Detect Quantif.* doi: 10.1016/j.bdq.2019.100081). Geschwindigkeits-limitie-

rend sind nicht länger die Heiz- und Kühlraten der PCR-Geräte, sondern die Extensionsraten der DNA-Polymerasen. Für den schnellen SARS-CoV-2-Nachweis ist solch ein Mikrofluidik-System natürlich wie geschaffen.

Das wissen Wittwers ehemalige Mitarbeiter wie etwa Jared S. Farrar an der *Virginia Commonwealth University* am besten und kombinieren die *Extreme-PCR* mit einer optimierten RNA-Extraktion. Von Abstrich bis zum Ergebnis dauert ihr SARS-CoV-2-Test angeblich nur dreieinhalb Minuten. Noch können sich Routinelabore aber nicht selbst davon überzeugen, da eine Publikation sowie die behördliche Zulassung bisher ausstehen.

Die größte Konkurrenz der RT-qPCR im SARS-CoV-2-Nachweis-Wettrennen sind Spielarten der Schleifen-vermittelten isothermalen Amplifikation (LAMP). Das Herzstück von LAMP bildet die DNA-Polymerase aus dem Bakteriophagen  $\phi 29$  oder die *in silico* konstruierten Homologen der *Bacillus stearothermophi-*

*Ius*-DNA-Polymerase. Dank der strangversetzenden Aktivität dieser Polymerasen entfallen bei LAMP jegliche Heiz- und Kühlsschritte. Dadurch ist sie schneller als die qPCR und liefert Ergebnisse binnen Minuten. Darüber hinaus kommt LAMP ohne teure PCR-Cycler aus – die Technik funktioniert isothermal selbst in einfachen Heizgeräten, etwa einem Küchenofen.

Etlliche kolorimetrische RT-LAMP-Verfahren werden zur SARS-CoV-2-Diagnose bereits an Patienten getestet. Das Home-Dip-RT-LAMP-Protokoll von Max Kellner, Andrea Pauli und Julius Brennecke vom Wiener BioCenter beispielsweise erlaubt einen Virusnachweis aus Nasenhöhlen-Abstrichen oder Gurgelproben binnen Minuten selbst in den eigenen vier Wänden und ohne jegliche Laborausstattung (siehe auch *LJ* online [www.laborjournal.de/editorials/2039.php](http://www.laborjournal.de/editorials/2039.php)). Da das Wiener Verfahren virale RNA auf einem Zellulosestreifen nachweist, ist die Skalierung jedoch eine Herausforderung (*BioRxiv* doi: 10.1101/2020.06.23.166397).

Egal welches Detektionsformat letztendlich zum Einsatz kommt, gegenwärtige Pandemiestrategien vertrauen der Testung von COVID-19-Verdachtsfällen. Von einer Untersuchung asymptomatischer Personen rät das Robert-Koch-Institut ab, da bei negativem PCR-Nachweis eine Infektion mit SARS-CoV-2 nicht ausgeschlossen werden kann. Selbst mit allen verfügbaren Nachweis-Kits wäre es zudem kaum möglich, die Ausbreitung von SARS-CoV-2 in der Bevölkerung unabhängig von Covid-19-Symptomen nachzuvollziehen.

## Neue Pooling-Strategien

Eine relativ einfache Möglichkeit, die Probenkapazität zu erhöhen und Tests zu beschleunigen, sind Sammelproben (*Pooling*-Verfahren). Am 18. Juli 2020 segnete die US-amerikanische Arzneimittelbehörde (FDA) erstmals einen diagnostischen SARS-CoV-2-Test von Sammelproben ab. Auf den ersten Blick sieht das neue Testverfahren, das der US-amerikanische Diagnostik-Riese Quest Diagnostics einsetzt, nur nach Arbeitserleichterung aus. Doch es öffnet die Tür zur zeitgleichen Testung ganzer Bevölkerungsgruppen. Vor allem aber ermöglicht es, die SARS-CoV-2-Pandemie ohne Vakzine zu überwinden.

Was ist also der Vorteil von Quest Diagnostics' Teststrategie? Ihr SARS-CoV-2-RT-qPCR-Test darf Abstriche von bis zu vier Personen im selben Röhrchen analysieren. Dieser Sammelansatz punktet in Gegenden geringer Durchseuchung, in denen ein positives Testergebnis nur selten die getrennte Analyse der vier Proben erfordert. So spart der Assay Dreiviertel an Chemikalien, Personal und Zeit ein. In Zeiten einer Ressourcenverknappung

ist das ein entscheidender Vorteil, der auf die meisten Testformate übertragen werden kann.

Bereits im März 2020 wiesen Nasa Sinnott-Armstrong (*Stanford University*), Daniel L. Klein (Oracle Corporation) und Brendan Hickey (Google Inc.) auf das Potenzial von Gruppentests zur Bekämpfung von SARS-CoV-2 hin (*Medrxiv*. doi: 10.1101/2020.03.27.20043968v1). Abhängig von der Virus-Verbreitung und der Skalierung von Einzeltests auf 4-, 96- oder 384-Well-Mikroplatten reduzieren Sammelproben die Anzahl notwendiger Tests auf bis zu ein Achtel. Ein interaktives Web-Tool zu ihrer *Pooling*-Strategie ([technopolymath.shinyapps.io/pooled\\_covid\\_testing/](http://technopolymath.shinyapps.io/pooled_covid_testing/)) verdeutlicht eines ganz klar: Skalierbarkeit ist das Alpha und Omega Pandemie-tauglicher Diagnostikverfahren.

Auch verschiedene deutsche Gruppen und Diagnostiklabore experimentieren mit Sammelproben (siehe hierzu auch *Laborjournal* 5/2020, Seite 62). Jüngstes Beispiel ist die Leipziger Arbeitsgruppe von Svante Pääbo, dem Begründer der Paläogenetik: Über mehrere Wochen testeten die Wahl-Leipziger täglich die Mundspülungen von zweihundert Bewohnern und Mitarbeitern eines Pflegeheims auf Coronaviren. Selbst in Ein-Mikroliter-Aliquots von Zehn-Milliliter-Gurgelproben konnten sie SARS-CoV-2 mittels RT-qPCR detektieren. Der Nachweis gelang ihnen ebenfalls in Sammelproben von bis zu 26 Personen (*MedRxiv*. doi: 10.1101/2020.06.24.20139501v1).

Pääbos Protokoll bietet eine Reihe von Vorteilen: Im Hochdurchsatz-Screening kostet der Test unter vier Euro pro Probe. Gurgelproben können ohne medizinisches Fachpersonal bereitgestellt werden. Knapp fünfzig Institutionen in der Größenordnung des oben erwähnten Pflegeheims können auf einer 96-Well-Mikrotiterplatte in neunzig Minuten für dreihundert Euro getestet werden. Inklusive Transport und Evaluierung vergehen weniger als fünf Stunden, bis die Resultate am Ort der Probenentnahme zur Verfügung stehen.

Eine periodische Testung weiter Kreise der Bevölkerung scheint also machbar. Hans Lehrach, emeritierter Direktor des Berliner MPI für molekulare Genetik und einer der Pioniere in der Entwicklung von Genomanalyse-Techniken, geht noch weiter: „Die populationsweite Testung und Quarantäne Infizierter und eventueller Testverweigerer könnte es uns ermöglichen, SARS-CoV-2 in kurzer Zeit zu eliminieren, und zwar für einen vergleichsweise trivialen Betrag im Vergleich zu den medizinischen und wirtschaftlichen Verlusten durch die SARS-CoV-2-Pandemie. Die Entwicklung eines Impfstoffs, die nicht notwendigerweise Erfolg haben muss, wird mit unglaublichem finanziellen Einsatz weltweit verfolgt. Die weniger riskante Möglichkeit populationsweiter Tests wird von den politischen Entscheidungs-

trägern weitestgehend ignoriert. Bisher hat sich die Bundesregierung nicht für diese Möglichkeit interessiert.“

Deshalb erarbeitet Lehrach in Kooperation mit George Church, dem Initiator des *Personal Genome Project* und Direktor am NIH *Center for Excellence in Genomic Science*, wie Amplifikations- und Sequenzierungs-Techniken zusammen mit Kontaktverfolgungsansätzen vor zukünftigen Pandemien schützen können. Ihr Ziel ist es, landesweite Infrastrukturen zu errichten, mit denen Bevölkerungsgruppen unabhängig von ihrem Symptom- und Kontaktstatus regelmäßig auf Pathogene wie SARS-CoV-2 getestet werden könnten. Denn nur ein Mangel an Wirten kann pathogene Viren und Bakterien ausrotten. Wie diese Mammutaufgabe zu bewältigen ist, beschreiben sie in ihrem *White Paper: alacris.de/wp-content/uploads/2020/05/Der-Ausweg-aus-der-Pandemie.pdf*.

## Keine Utopie mehr

Möglich wäre der Test ganzer Bevölkerungsgruppen mit dem von Jonathan L. Schmid-Burgk in Feng Zhangs Team am *Broad Institute of MIT and Harvard* entwickelten LAMP-Seq-Verfahren, das die isothermale Amplifikation mit der *Short-read-Next-Generation*-Sequenzierung kombiniert (siehe hierzu auch das Interview mit Schmid-Burgk auf der nächsten Seite). LAMP-Seq erweitert die RT-LAMP-Reaktion von Abstrichproben mit SARS-CoV-2-spezifischen Primern um individuelle Nukleotidsequenzen, die als *Barcodes* dienen. Die markierten Proben werden vereinigt und können ressourcenschonend mittels PCR amplifiziert und danach sequenziert werden. Verwechslungen von Proben im gemeinsamen PCR-Gefäß aufgrund von Sequenzierfehlern verhindern speziell designte Barcode-Sequenzen. Mit einem 75 Zyklen umfassenden Sequenzierlauf können laut Schmid-Burgk, der seit Juni 2020 eine Arbeitsgruppe am Bonner Institut für Klinische Chemie und Pharmakologie leitet, an einem halben Tag bis zu 100.000 Proben getestet werden (*BioRxiv* doi: 10.1101/2020.04.06.025635v2).

Einen ähnlichen Ansatz verfolgt auch der englische Hersteller von Nanoporen-Sequenzierern Oxford Nanopore. Das LamPORE-Verfahren der Engländer kombiniert LAMP mit der Nanoporen-Sequenzierung ([nanoporetech.com/covid-19/lampore](http://nanoporetech.com/covid-19/lampore)). Nach Angaben der Firma können mit LamPORE in vier Stunden bis zu 1.152 Proben auf der portablen MinION-Durchflusszelle sequenziert werden. Oxford Nanopores *Benchtop*-Sequenziermaschine GridION schafft in der gleichen Zeit sogar 5.760 Proben. Noch ist LamPORE aber nicht behördlich zugelassen.

Henrik Müller

INTERVIEW: JONATHAN L. SCHMID-BURGK, BONN

# LAMP-Seq rückt Massentests in Reichweite

Als Postdoc in Feng Zhangs Gruppe am Broad Institute of MIT and Harvard entwickelte Jonathan L. Schmid-Burgk die LAMP-Seq-Methode, mit der populationsweite SARS-CoV-2-Tests möglich sind. Inzwischen arbeitet er mit seiner Gruppe an der Universität Bonn an der Automatisierung von LAMP-Seq.



Jonathan L. Schmid-Burgk  
Foto: Universität Bonn

**Laborjournal: Was qualifiziert LAMP-Seq im Vergleich zur herkömmlichen RT-qPCR für SARS-CoV-2-Massentests?**

**Schmid-Burgk** » Die Methode ist hochskalierbar und läuft auf existierender Infrastruktur. Jedes der etwa 190 Illumina-Next-Seq-Geräte in Deutschland könnte mit LAMP-Seq einhunderttausend Proben pro Tag analysieren. Natürlich ist unser Verfahren auch mit größeren und kleineren Geräten kompatibel. Allein hier in Bonn verfügen wir am *West-German Genome Center* über Sequenzierkapazitäten von bis zu zwei Millionen Proben pro Tag.

**LAMP-Seq kommt also ohne PCR aus?**

**Schmid-Burgk** » Nein, die isothermale Amplifikation ersetzt die PCR nicht. Im RT-LAMP-Schritt amplifizieren wir vorhandene virale RNA exponentiell mit strangversetzenden DNA-Polymerasen. Dadurch müssen wir die Doppelstränge nicht immer wieder in einem Thermocycler denaturieren und erzielen einen höheren Durchsatz. Aufgrund des Amplifikations-Mechanismus, der die Verdopplung einer Haarnadelstruktur ausnutzt, entstehen allerdings Concatemere derselben Sequenz jedoch in unterschiedlicher Länge – ein Agarosegel zeigt eine Leiter vieler Banden.

**Für eine Short-read-Sequenzierung benötigen Sie doch aber eine DNA-Bibliothek definierter Länge?**

**Schmid-Burgk** » Genau, und zwar von unter 1.000 Basen. Außerdem müssen die DNA-Fragmente über Adaptersequenzen an ihren Enden verfügen. Deshalb amplifizieren wir die mit LAMP erzeugten Wiederholungseinheiten mit einer PCR und fügen gleichzeitig die notwendigen Adaptersequenzen an.

**Wenn Sie nicht um eine PCR herumkommen, wo liegt der Vorteil?**

**Schmid-Burgk** » Erstens benötigt die isothermale Amplifikation nur einfache Heizgeräte, funktioniert also selbst im Wasserbad. Zweitens muss die virale RNA für den RT-LAMP-Schritt nicht aus Abstrichen gereinigt werden.

Das macht unser Verfahren skalierbar. Wir haben Bedingungen gefunden, die RNA-Genome freisetzen und gleichzeitig Nukleasen inaktivieren. Leider ist die Zusammensetzung unseres besten Lysepuffers ein Betriebsgeheimnis der Lucigen Corporation. Ich wünschte, in Anbetracht der gegenwärtigen Pandemie wäre solches Wissen *Open Source*. Drittens, und das ist unser eigentlicher Entwicklungsschritt, fügen wir mit den LAMP-Primern Barcodes ein. Dadurch kann ein einziger Labormitarbeiter die PCR hunderttausender Proben in nur einem Thermocycler in weniger als einer Stunde durchführen.

**Wie sehen diese Barcode-LAMP-Primer aus?**

**Schmid-Burgk** » Das Besondere an LAMP-Primern sind ihre zwei entgegengesetzt orientierten Bindestellen am 5'- und 3'-Ende, die beide im Verlauf der LAMP-Reaktion mit Teilen der gesuchten Zielsequenz hybridisieren müssen. Unsere Barcodes liegen deshalb in der Primermittte, also zwischen den beiden Bindestellen. Zehn Nukleotide lange Barcodes funktionieren in unseren Händen sehr gut.

**»Dadurch kann ein einziger Labormitarbeiter die PCR hunderttausender Proben in nur einem Thermocycler in weniger als einer Stunde durchführen.«**

**Barcodes dieser Länge erlauben es, etwa eine Million (4<sup>10</sup>) unterschiedliche Sequenzen und somit Proben parallel zu verarbeiten!?**

**Schmid-Burgk** » Theoretisch ja. Natürlich wollen wir aber eine Verwechslung von Proben durch falsch gelesene Basen vermeiden. Deshalb unterscheiden sich alle Barcodes mit einer Levenshtein-Distanz von drei oder mehr Positionen. Für eine Verwechslung müsste ein *Sequencer* also drei Positionen gleichzeitig falsch

lesen. Da wir jede Probe ungefähr eintausend Mal sequenzieren und die Fehlerraten derzeitiger Verfahren des *Next-Generation-Sequencing* bei 0,24 Prozent pro Base liegen, ist das fast ausgeschlossen. Allerdings begrenzen wir uns so auf 9.000 verschiedene Barcodes.

**Sie können also 9.000 Proben parallelisieren?**

**Schmid-Burgk** » Ja, fast. Als wir die ersten 480 Barcodes testeten – eine Notwendigkeit für die Zulassung als Diagnostikverfahren – funktionierten zehn Prozent der LAMP-Primer zu unserer Überraschung nicht. Es dauerte ein wenig, bis wir empirisch herausgefunden hatten, dass sie keine Motive enthalten dürfen, die eine Homologie zu den vier Basen an ihrem 3'-Ende aufweisen. Denn eine inerte Haarnadelstruktur verhindert die isothermale Amplifikation, die Nukleinsäuren ja nicht wie die PCR aufschmilzt. Das ist wahrscheinlich das wissenschaftlich interessanteste Ergebnis unseres *bioRxiv*-Manuskripts.

**Wie viele Barcodes verwenden Sie also?**

**Schmid-Burgk** » Bisher haben wir 7.000 Stück designt, wir können pro LAMP-Schritt folglich 7.000 Proben gleichzeitig bearbeiten. Wenn wir mit den Primern der nachfolgenden PCR aber zum Beispiel zehn weitere Barcodes einführen, analysieren wir schon 70.000 Proben pro Durchlauf und pro Sequenziergerät.

**Bisher sind etwa einhundert Mutationen im SARS-CoV-2-Genom identifiziert. Detektieren Ihre Barcode-Primer alle diese Genomvarianten?**

**Schmid-Burgk** » Erstens wählen wir alle Primer so aus, dass sie mit keinen Mutationen der über viertausend SARS-CoV-2-Genome in der NCBI-Datenbank überlappen. Zweitens verwenden wir zwei Primerpaare, die unterschiedliche Regionen der N- und E-Gene binden. Ich vermute, unsere klinische Validierungsstudie am Uniklinikum Bonn wird zeigen, dass LAMP-Seq selbst bei Proben mit unbekanntem Mutationen nicht ausfällt.

*LAMP wurde bereits vor zwanzig Jahren entwickelt. Warum etabliert es sich erst jetzt als PCR-Ersatz?*

**Schmid-Burgk** » Tut es nicht. Denn es kommt immer darauf an, was Sie wollen. Zwar produziert LAMP keine saubere DNA definierter Länge, ist aber wesentlich einfacher als PCR. Es braucht nur eine Heizquelle, um die exponentielle Amplifikation eines Virusgenoms durchzuführen und etwa durch eine Farbreaktion oder einen Papierstreifentest nachzuweisen. Solch ein SARS-CoV-2-Schnelltest könnte die Pandemiebekämpfung zum Beispiel in Pflegeheimen, an Flughäfen oder in Entwicklungsländern entscheidend unterstützen. Tatsächlich basieren die FDA-zugelassenen SARS-CoV-2-Tests von Abbott Laboratories und Color Genomics bereits auf LAMP.

*Deren Tests sicher weniger sensitiv sind als LAMP-Seq!?*

**Schmid-Burgk** » LAMP-basierte Schnelltests können grundsätzlich ähnlich sensitiv sein. Denn die Sensitivität hängt nur von der Anzahl vorhandener Virusgenome und der ersten Amplifikationsreaktion ab. Unser Detektionslimit mit 95-prozentiger Konfidenz liegt derzeit bei etwa fünfzig RNA-Molekülen, ist somit etwas schlechter als das einer qPCR. Allerdings überführen wir als Ausgleich einfach mehr vom Abstrich in die Reaktion. Unsere Volumina werden ja nicht durch die Gefäßgrößen von Thermocyclern begrenzt. Im Gegensatz zu Farbreaktionen in Schnelltests funktioniert LAMP-Seq aber auch zuverlässig mit ungereinigten Proben und verursacht keine falsch-positiven Ergebnisse.

*Da Sie durch Sequenzierung detektieren?*

**Schmid-Burgk** » Genau. Nur eine Sequenzierung verleiht absolute Gewissheit, dass tatsächlich eine virale Sequenz ein positives Ergebnis ausgelöst hat. Wir sequenzieren jeweils zwanzig Nukleotide des Virusgenoms je eintausend Mal pro Probe. Falsch-positive Ergebnisse durch Zufallsprodukte schließt das nahezu komplett aus. Ein weiterer Vorteil der Sequenzierung besteht darin, die Ergebnisse Hunderttausender Personen direkt digital verfügbar machen zu können. Das ist natürlich die ideale Datengrundlage für Gesundheitsämter und Kontaktverfolgungs-Apps, da es wesentlich skalierbarer ist als Farbreaktionen oder das Ablesen von Papierstreifen.

*Was sind Ihre konkreten Pläne für populationsweite Testungen?*

**Schmid-Burgk** » Aus den epidemiologischen Berechnungen von Sten Linnarsson am Karolinska Institute in Stockholm und anderen wissen wir, dass wir die SARS-CoV-2-Pandemie nur mit Tests und Quarantäne infizieren

ter beenden können. Dafür müssten wir ganz Deutschland alle elf Tage testen. Das wären 7,5 Millionen Proben pro Tag, was an beispielsweise zwanzig teilnehmenden Standorten weniger als 400.000 Proben pro Standort macht. Da LAMP nur Sequenziervorlagen in Gegenwart von SARS-CoV-2 generiert, blieben selbst bei hoher akuter Durchseuchung der Gesamtbevölkerung von, sagen wir, fünf Prozent nur wenige Zehntausend Sequenzierungen pro Standort. Ein Illumina NovaSeq 6000 schafft pro Tag etwa zehn Milliarden Lesevorgänge.

---

*»Um 100.000 Proben pro Tag automatisiert zu prozessieren, müssen wir sechs Roboter im Wert von drei Millionen Euro kombinieren.«*

---

*Pro Land reicht theoretisch also eine einzige Sequenziermaschine, insofern alle Proben am gleichen Standort wären. Scheitert Ihre Eindämmungsstrategie nicht an dieser logistischen Mammutaufgabe?*

**Schmid-Burgk** » Testung und Rückmeldung von Ergebnissen innerhalb von 24 Stunden ab Abstrich sind möglich. Beispielsweise hat die Berliner IT-Firma Healthmetrix bereits digitale Lösungen entwickelt, um Testergebnisse anonymisiert an Smartphones zurückzumelden. Die Logistik am Anfang ist die Herausforderung. Wir brauchen Personal, das die Abstriche durchführt und inventarisiert, ein Unternehmen, das sie zu Analysezentren transportiert, und Roboter, die sie automatisiert prozessieren. Während all dem muss die Adresse oder das Smartphone der getesteten Person zum Beispiel durch eine maschinenlesbare Kennung auf ihrem Probenröhrchen mit den Nukleotid-Barcodes in ihrer Probe korreliert bleiben. Proben so früh wie möglich in ein automatisierbares Format zu überführen, ist entscheidend.

*Vielleicht könnten Testwillige selbstgenommene Speichelproben einschicken, ähnlich wie bei DNA-Sequenzierungsfirmen wie 24genetics oder MyHeritage?*

**Schmid-Burgk** » Dann bräuchten wir ein Logistikunternehmen als Partner, das Proben millionenfach transportiert und den Infektionsschutz gewährleistet. Wir denken eher an Container in der Innenstadt oder mobile Fahrzeuge, an denen sich Leute in hohem Durchsatz abstreichen lassen. Eine Fachkraft vor Ort würde jeden Tupfer abrechnen und direkt in eine Mikrotiterplatte stellen. Ab dann wäre alles automatisierbar. Für solche Fragen arbeiten wir im Rahmen des gerade eingereich-

ten BMBF-Antrags „Bundesweites Forschungsnetz, Angewandte Surveillance und Testung“ (B-FAST)“ mit Michael Knop in Heidelberg zusammen. Während wir das LAMP-Seq-Verfahren hier am Universitätsklinikum Bonn an Rachenabstrichen validieren, evaluieren unsere Heidelberger Kollegen unter anderem die Speicheltestung.

*Bei 83 Millionen Bundesbürgern bräuchten Sie ebenso viele Tupfer für eine einzige Momentaufnahme von ganz Deutschland. Wie schätzen Sie die Gesamtkosten ein?*

**Schmid-Burgk** » LAMP kostet momentan fünfzehn Euro pro Probe, hauptsächlich weil die strangversetzenden DNA-Polymerasen urheberrechtlich geschütztes Firmeneigentum sind. Ein Entgegenkommen seitens der Herstellerfirmen wie New England Biolabs und Massenexpression vor Ort könnten die Kosten um den Faktor zehn verringern. Die Sequenzierkosten sind dank der Leistungsfähigkeit moderner Sequenziermaschinen mit etwa zwei Cents pro Probe vernachlässigbar. Bleiben die Logistikkosten.

*Für die Sie Unterstützung von lokalen Behörden erhalten?*

**Schmid-Burgk** » Zumindest sind wir bereits im Gespräch mit der Landesregierung von NRW, um LAMP-Seq als Massentestverfahren für pathogene Erreger zu etablieren. Die meiste Zeit verwenden meine Bonner Team-Kolleginnen Ricarda Schmithausen, Kerstin Ludwig und ich aber momentan darauf, mehr Proben zur klinischen Validierung von LAMP-Seq zu akquirieren und die finanziellen Mittel zum Bau einer Roboteranlage zu sichern. Um 100.000 Proben pro Tag automatisiert zu prozessieren, müssen wir sechs verschiedene Roboter im Wert von drei Millionen Euro kombinieren. Sobald diese Summe steht, können wir den Prototyp bauen.

*Bestimmt wird das öffentliche Interesse an einem solchen Massentestverfahren nicht steigen, falls ein SARS-CoV-2-Impfstoff erhältlich ist!?*

**Schmid-Burgk** » Ich hoffe für uns alle, dass ein Impfstoff schnell zugelassen wird! Noch sind SARS-CoV-2-Vakzine aber Zukunftsmusik, während wir unser Verfahren schon jetzt zum Pandemieausstieg einsetzen könnten. Und selbst falls wir unsere Infrastruktur nicht mehr bräuchten, wäre sie binnen Wochen auf zukünftige Pandemien umstellbar. Doch können wir politische Entscheidungsträger davon überzeugen?

*Das Gespräch führte Henrik Müller*

Wo gibt's Geld? (15):  
Horizon Europe

## Düstere Wolken am Horizont Europas?



*Eigentlich hätte Horizon Europe pünktlich zum Januar nächsten Jahres starten sollen. Doch längst ist nicht alles beim 9. Rahmenprogramm der EU für Forschung und Innovation in trockenen Tüchern. Gerade hat der Europäische Rat den mehrjährigen Gesamtfinanzrahmen der EU und damit auch die finanziellen Mittel für Horizon Europe verhandelt. Mit dem Ergebnis war nicht nur das Europäische Parlament unzufrieden, das deutliche Nachbesserungen forderte. Was können wir also erwarten von Horizon Europe?*

### Das liebe Geld

Wenn es um Finanzen geht, werden der europäische Gedanke und die Solidarität unter den EU-Mitgliedsstaaten immer wieder auf eine harte Probe gestellt. Jedenfalls war auch nach dem Verhandlungsmarathon der EU-Staats- und Regierungschefs zum zukünftigen Haushalt am 21. Juli 2020 die Enttäuschung des Europäischen Parlaments wie auch bei zahlreichen Wissenschaftlern und Wissenschaftsorganisationen groß. Was war passiert?

Die EU verfügt über einen mehrjährigen Finanzrahmen (MFR), der die Obergrenzen für Ausgaben aber auch die Einnahmen pro Jahr festlegt. Der zuletzt verhandelte Vorschlag für die Periode 2021 bis 2027 sieht 1.074 Milli-

arden Euro für den regulären MFR-Siebenjahreshaushalt sowie 750 Milliarden Euro für das zusätzliche Aufbauprogramm „Next Generation EU“ zur Linderung der Folgen der COVID-19-Pandemie vor. Zahlreiche der vierzig über den mehrjährigen Finanzrahmen finanzierten EU-Programme blieben dabei plötzlich deutlich hinter den vor der Pandemie geplanten Mitteln zurück und mussten teilweise tiefe Einschnitte hinnehmen. Die vorgesehenen Kürzungen betreffen mehrere Programme wie *Horizon Europe*, ERASMUS+ oder EU4Health – und gehen daher auch zu Lasten von Forschung, Gesundheit, Digitalisierung oder Klima. EU-Kommissionspräsidentin Ursula von der Leyen kommentierte dies als „bittere Pille, die wir schlucken müssen“.

### Weitere Verzögerungen möglich

So waren für *Horizon Europe* zunächst sogar 120 Milliarden Euro vorgesehen, zu Beginn des Jahres immerhin noch knapp 95 Milliarden Euro. Der jetzige Vorschlag liegt bei rund 90 Milliarden Euro mit einem Zuwachs von weniger als zehn Prozent gegenüber dem aktuellen Programm *Horizon 2020* – und er dürfte inflationsbedingt noch weiter schrumpfen.

Ein weiterer Kritikpunkt ist die Verteilung der 13,5 Milliarden Euro aus dem sogenannten Corona-Paket, das die 75,9 Milliarden des MFR verstärken soll. Diese verteilen sich nicht gleichmäßig: Exzellenzprogramme wie der *European Research Council* oder die Marie-Sklö-

Foto: Pixabay



dowska-Curie-Maßnahmen sind explizit davon ausgenommen.

Doch wie geht es jetzt weiter? Bevor sich das EU-Parlament in die Sommerpause verabschiedet hat, hat es noch eine Resolution verabschiedet, die deutliche Nachbesserungen des MFR anmahnt. Mitte September steht die nächste Sitzung des EU-Parlaments an, bei der es um die Zustimmung zu jedem der vierzig MFR-geförderten Programme geht. Gibt es hier keine rasche Einigung, wird sich nicht nur die Auszahlung von Aufbaumitteln für die schwer von der Pandemie betroffenen Länder verzögern, sondern auch der Start von *Horizon Europe*. Zudem gibt es erste Hinweise aus den Generaldirektionen und Exekutivagenturen der EU, dass das erste Arbeitsprogramm mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht vor März 2021 oder sogar noch später verabschiedet werden kann – und erst danach Ausschreibungen erfolgen können.

## Brexit-Folgen frühzeitig spürbar

Doch *Horizon Europe* hat noch weitere Probleme. Am 31. Januar 2020 trat das Vereinigte Königreich offiziell aus der EU aus. Auf Basis einer Übergangslösung können Wissenschaftler und Einrichtungen aus dem UK in *Horizon 2020* jedoch weiterhin Förderanträge stellen und laufende Projekte auch über 2020 hinaus zu Ende bringen. Dennoch hat das Brexit-Referendum von 2016 schon früh deutliche Spuren hinsichtlich Beteiligung und Einnahmen hinterlassen. Laut einer Studie der *Royal Society* ging zwischen 2015 und 2018 die Zahl der Anträge mit UK-Beteiligung um

Milliarden Euro ihren Weg in das Vereinigte Königreich, entsprechend 16 Prozent der Gesamtsumme an vergebenen Fördermitteln, so waren es 2018 nur noch 1,06 Milliarden Euro.

Während prominente Wissenschaftler und renommierte Förderorganisationen wie der *Wellcome Trust* auf eine vollwertige Teilnahme des UK an *Horizon Europe* pochen, zeigt sich die Politik hiervon nur wenig beeindruckt und hat gerade eine Frist zur Verlängerung der Übergangslösung verstreichen lassen. Ein wesentlicher Grund: Eine vollständige Assoziierung nach geltenden Regeln verspricht mit geschätzt mehr als 14 Milliarden Euro sehr teuer zu werden. Da erscheint es der Regierung attraktiver, entweder abzuwarten, ob die EU hier zukünftig noch deutliche Rabatte anbietet, oder den Wegfall von EU-Mitteln über nationale Förderprogramme auszugleichen.

Ungeklärt sind bisher auch Fragen zur kommerziellen Verwertung gemeinsamer Ergebnisse aus der EU-Förderung im UK oder zu Regelungen hinsichtlich der grenzüberschreitenden bidirektionalen Mobilität von Forschern. Als schlechteste Lösung bewerten hier viele eine mögliche Teilnahme des UK an *Horizon Europe* in der Kategorie „Sonstige Drittstaaten“. Vergleichbar etwa mit Kanada oder Australien wäre auf diese Weise eine Teilnahme an bestimmten Förderlinien frei nach dem Motto „Dabei sein ist alles“ möglich, ohne direkte EU-Mittel zu erhalten.

## Drei-Säulenstruktur beibehalten

Bereits frühzeitig im letzten Jahr wurden für *Horizon Europe* die groben Ziele sowie maßgebliche Strukturen und Inhalte auf politischer Ebene definiert. So will man etwa prinzipiell an der Drei-Säulenstruktur von *Horizon 2020* festhalten. Nach Umsortierung und Neustrukturierung sind Aufgaben und Anspruch der jeweiligen Säule jetzt allerdings besser nachvollziehbar und kommunizierbar. So ist wie bisher in der ersten Säule die „Exzellente Wissenschaft“ beheimatet, während in der zweiten Säule „Globale Herausforderungen und Industrielle Wettbewerbsfähigkeit Europas“ verortet sind.

Die dritte Säule ist dem „Innovativen Europa“ vorbehalten.

Auf der nächsten Ebene sind neue und altbekannte Programmbereiche und Struktu-

ren zu finden. Der Europäische Forschungsrat (ERC) zur Förderung der Spitzenforschung, die Marie-Sklodowska-Curie-Maßnahmen zur Mobilität und Entwicklung von wissenschaftlichen Karrieren sowie die Europäischen Forschungsinfrastrukturen sind die Programmlinien der Exzellenz-Säule. Zu den Themen-Clustern in der zweiten Säule gehören zum Beispiel „Gesundheit“, „Klima, Energie und Mobilität“ oder „Digitales, Wirtschaft und Weltraum“. Hier geht es unter anderem darum, Lösungen für zentrale Herausforderungen der Menschheit sowie industrielle Schlüsseltechnologien zu entwickeln.

## Mission possible

Neu sind in Säule 2 die sogenannten Missionen. Ähnlich der Apollo-11-Mission mit dem damaligen Ziel Mondspaziergang will man hier interdisziplinär sowie mit „Wumms“ und klaren Zielvorgaben konkrete Lösungen zum Wohl der Menschheit anpeilen. Aktuell sind fünf Missionen zu Themen wie Krebsbekämpfung, Wasserqualität oder Stadtentwicklung geplant. Im Rahmen eines umfangreichen Beteiligungsprozesses unter Hinzuziehung von Wissenschaftlern, Bürgern und Interessengruppen sollen die Inhalte und Maßnahmen dieser Missionen gemeinsam erarbeitet werden. Erste Ausarbeitungen liegen jetzt vor. So lautet das ambitionierte Ziel der Mission „Krebs“: „By 2030, more than 3 million lives saved, living longer and better.“ Oder das der Mission „Klimaneutrale und smarte Städte“: „100 climate-neutral cities by 2030.“ Bis Ende September sollen anlässlich der zweiten *European Research and Innovation Days* der EU-Kommission die umsetzungsreifen Missionen übergeben werden und noch 2021 mit festem Zeit- und Finanzrahmen starten.

## Game Changer gesucht

In Säule 3 von *Horizon Europe* sollen Innovationen mit Durchschlagskraft ermöglicht werden – also sogenannte *Breakthrough*- oder *Game-Changing-Innovations*. Diese haben das Potenzial, neue Märkte zu erschließen und signifikante wirtschaftliche Erlöse zu erzielen. Hierzu wurde analog zum Europäischen Forschungsrat der Europäische Innovationsrat (EIC) installiert. Dieser lief bereits als Pilotprojekt mit kleinerem Finanzvolumen in *Horizon 2020*.

Im zukünftigen EIC gibt es weiterhin zwei zentrale Programmschienen: *Pathfinder*, der jetzt die technologieoffenen *Future and Emerging Technologies* (FET)-Programme inkorporiert, und den *Accelerator*, der kleinere Unternehmen und Start-ups mit einem Mix aus nicht-rückzahlbaren Zuschüssen und Ka-

Illustr.: EU

## Horizon Europe

THE NEXT EU RESEARCH & INNOVATION INVESTMENT PROGRAMME (2021 – 2027)



knapp 40 Prozent zurück, die Zahl der Forscher, die über Maßnahmen wie Marie-Sklodowska-Curie-Stipendien gefördert werden, um 35 Prozent. Fanden 2015 noch rund 1,5

pitalfinanzierung auf dem Weg zu Marktreife und Markteinführung unterstützt. Weitere Einblicke in die zukünftige Entwicklung des EIC gibt das gerade erschienene Positionspapier des EIC-Beirats „*The EIC: A Vision and Roadmap for Impact*“.

Ebenso ist in Säule 3 das Europäische Innovations- und Technologieinstitut (EIT) platziert. Die Bezeichnung „Institut“ ist dabei eher irreführend. Vielmehr handelt es sich hier um eine unabhängige Verwaltungsstruktur, die auf eine Initiative der EU aus dem Jahr 2008 zurückgeht und das Ziel hat, die Zusammenarbeit der leistungsfähigsten Institute, Universitäten und industriellen Forschungszentren in Wissens- und Innovationsgemeinschaften (*Knowledge and Innovation Communities, KICs*) zu ermöglichen. Bisher wurden in *Horizon 2020* acht KICs zu Themen wie Klima, Ernährung, Gesundheit, Digitalisierung oder urbane Mobilität mit insgesamt rund 2,4 Milliarden Euro gefördert. Neue KICs sollen folgen.

## Implementierung von *Horizon Europe* läuft

Als Fundament, das die drei Säulen miteinander verbindet, dient das Querschnittsfeld „Erweiterung der Teilnahme und Stärkung des Europäischen Forschungsraums“. Zentrale Themen sind hier neue Möglichkeiten für die intensivere Beteiligung von EU-Mitgliedstaaten, assoziierten Ländern oder Drittstaaten an *Horizon Europe* wie auch neue Formen von Partnerschaften und Kooperationen zwischen unterschiedlichsten Akteuren. Weitere Querschnittsthemen wie *Open Science*, *Citizen Science* oder Gleichstellung sind hier ebenso angesiedelt.

Die Herausforderung der letzten 18 Monate nach der politischen Zustimmung zu *Horizon 2020* bestand darin, ein Arbeitsprogramm mit ersten Ausschreibungen für die Jahre 2021 und 2022 vorzubereiten und allgemeine Grundsätze und Regelungen zu finden,

nach denen sowohl das Gesamtprogramm als auch einzelne Projekte in der Praxis erfolgreich umgesetzt werden können. Dies betrifft unter anderem Antragseinreichung und -evaluierung, vertragliche Regelungen, finanzielle und inhaltliche Berichtspflichten, internationale Kooperationen oder Synergien mit weiteren MFR-geförderten Programmen. Wie auch in vorausgegangenen Rahmenprogrammen erhoffen sich hier Forscher und Forschungseinrichtungen deutliche Vereinfachungen, Entbürokratisierung und mehr Transparenz.

## Ade, Stundenaufschriebe!

Was ist hierzu geplant? Einmal sollen die Arbeitsprogramme hinsichtlich Komplexität vereinfacht sowie deren Lesbarkeit erhöht werden, um für Antragsteller besser verständlich zu sein. Die Häufigkeit der Ausschreibungen zu einem spezifischen Thema soll ebenso erhöht werden. Bisher war nach erfolgter Ausschreibung oft nicht klar, ob es im weiteren Verlauf des Rahmenprogramms nochmals eine Ausschreibung zu einem gleichen oder ähnlichen Thema geben wird. Überdies sollen die Evaluierungskriterien für Anträge dahingehend vereinfacht werden, dass bestimmte Aspekte nicht wie bisher teilweise doppelt be- und gewertet werden.

Neu und zunächst als Versuchsballone sollen das „*Right to React*“ sowie die „*Blind Evaluation*“ eingeführt werden. So soll es bei einzelnen Ausschreibungen zukünftig möglich sein, Einfluss auf die abschließende Bewertung eines Antrags zu nehmen, indem der Entwurf des Evaluierungsberichts durch den Antragsteller kommentiert werden kann. Erfreulich auch, dass das Ausfüllen von „Stundenzetteln“ für die in EU-Projekten angestellten Mitarbeiter bald der Vergangenheit angehören wird oder bei Zwischen- und Endprojektberichten mehr *Multiple-Choice*-Häkchen gesetzt und damit weniger Felder mit Freitext zu füllen sind. Ob sich dagegen das in *Horizon 2020* getestete „*Lump Sum Modell*“ – eine vereinfachte Form der Kostenerstattung über festgelegte Pauschalen für abgeschlossene Arbeitspakete statt über tatsächlich entstandene Kosten – in *Horizon Europe* weiter durchsetzen wird, ist noch nicht absehbar.

## Grün, grün, grün sind alle meine Kleider

Die Marie-Sklodowska-Curie-Maßnahmen oder Marie-Sklodowska-Curie-Actions (MSCA) sind seit Mitte der Neunzigerjahre zentrales Element der EU-Rahmenprogramme. In den Genuss einer entsprechenden Förderung kamen bisher 140.000 Wissenschaftler, darunter mehr als 36.000 Doktoranden. Immerhin

## „Dramatisch, schädlich, realitätsfremd“



Foto: ERC

Laborjournal bat Jean-Pierre Bourguignon, den Interims-Präsidenten des Europäischen Forschungsrats (ERC), um einen Kommentar zur drohenden Budget-Nullrunde für das kommende EU-Forschungsrahmenprogramm *Horizon Europe*. Er schrieb uns:

„Eine Einigung erzielt zu haben, ist insgesamt zwar ein riesiger Fortschritt, aber der jüngste Gipfel des Europäischen Rates hat in Bezug auf die großen Ambitionen für Forschung und Innovation, wie sie ursprünglich zum Ausdruck gebracht wurden, nichts gebracht. Ohne Änderungen bedeutet dieses Ergebnis in Wirklichkeit eine Stagnation. Und das ist nicht nur dramatisch und schädlich, sondern auch realitätsfremd in einer Zeit, in der sich die Welt mitten in einer Pandemie befindet und sich die wissenschaftliche Forschung als unersetzlich erweist.“

Ohne Nachbesserungen könnten viele brillante Forscher, die sich mit ihren ehrgeizigen und möglicherweise weltverändernden Ideen an den ERC wenden, aufgrund eines zu begrenzten Budgets nicht unterstützt werden. Europa geht damit das Risiko ein, einige seiner besten Talente zu verlieren. Das können wir uns einfach nicht leisten. Wenn wir wollen, dass Europa in Wissenschaft und Innovation führend ist, muss das Budget für Forschung und Innovation unter angemessener Berücksichtigung der Schlüsselrolle der Exzellenz- und Pionierforschung gesichert und weiter gesteigert werden. Nur wenn man langfristig denkt, kann man auf zukünftige Herausforderungen vorbereitet sein.

Wir hoffen nun auf nachträgliche Überlegungen der europäischen Staats- und Regierungschefs und auf die Entschlossenheit des Europäischen Parlaments, das in dieser Sache noch zu Wort kommen wird.“

rund acht Prozent des Gesamtbudgets wurden im laufenden *Horizon 2020* hierfür bereitgestellt. Die grundlegende Ausrichtung der MSCA soll auch in *Horizon Europe* beibehalten werden. Wesentliche Merkmale bleiben Karriereentwicklung und Mobilität von Wissenschaftlern aus aller Welt, der disziplinfreie *Bottom-up*-Ansatz, die Einbindung des akademischen und nicht-akademischen Sektors oder die Ausrichtung auf Exzellenz und Sicherung attraktiver Arbeitsbedingungen. Bewährte Maßnahmen werden teilweise unter neuem Namen fortgesetzt, darunter die Doktoranden-Netzwerke, die *Postdoc-Fellowships*, der Personalaustausch sowie die Kofinanzierung bestehender Doktoranden- und *Postdoc*-Programme.

Nicht wirklich neu ist die Vorgabe, dass einzelne Programme nicht nur eigene Ziele – wie bei den MSCA etwa die Zahl geförderter Doktorandennetzwerke oder vollzogener Personalaustausche – erfüllen sollen, sondern auch zu übergeordneten Zielen der EU Beiträge leisten müssen. So sollen in *Horizon Europe* 35 Prozent des Gesamthaushalts zur Erreichung des EU-Klimaziels „Erster klimaneutraler Kontinent“ eingesetzt werden – sodass Antragsteller überzeugend darstellen müssen, was ihr Projekt hierzu leisten kann. Von der Kommission werden erstmals deutlich grünere MSCA mit einem signifikant reduzierten  $\text{CO}_2$ -Footprint der MSCA-Projekte sowie einem gesteigerten Bewusstsein von Umweltaspekten gefordert. Tägliche Nutzung von öffentlichen Verkehrsmitteln zum Arbeitsplatz, Anreise zum *Cold Spring Harbor Meeting* per Schiff, Verzicht auf Radioaktivität und Verwendung weniger umweltschädlicher Laborreagenzien im Labor, Umweltbewusstseins-Module für Promotionskollegs? An dieser Stelle werden zukünftige Antragsteller ihre Kreativität ausleben können.

### Plagiat-Software gegen die Antragsflut

Noch weitere geplante Neuerungen sind hervorzuheben: So werden die bisherigen förderfähigen Personalkategorien „*Early Scientific Researcher*“ und „*Experienced Researcher*“, die in der Vergangenheit teilweise für Verwirrung sorgten, durch die eindeutigen Kategorien Doktorand und *Postdoc* ersetzt. Aufgrund aktuell geringer Erfolgsquoten von 8 Prozent bei Netzwerk- und 14 Prozent bei *Fellowship*-Anträgen soll die Wiedereinreichung bereits einmalig abgelehnter und nachfolgend nur gering modifizierter Anträge ab 2022 auch durch Einsatz einer weiterentwickelten Plagiat-Software eingeschränkt werden. Ebenso ist angedacht, die Beantragung von *Postdoc-Fellowships* nur noch bis zu sechs Jahren

nach der Promotion zuzulassen. Zukünftig soll auch der Zeitraum einheitlich festgelegt werden, den der Antragsteller bereits zuvor im zukünftigen Gastland verbracht haben darf: So ist ein dortiger Aufenthalt von insgesamt bis zu 12 Monaten innerhalb der drei Jahre vor Antragseinreichung unschädlich.

### ERC bestürzt über Budgetverhandlungen

Der Europäische Forschungsrat ist eine der Erfolgsgeschichten der EU-Rahmenprogramme. Seit 2007 wurden hier knapp 10.000 Wissenschaftler gefördert, die mit ihrer ERC-Förderung weitere 80.000 *Postdocs*, Doktoranden und zusätzliches Forschungspersonal finanzierten. Aus den Projekten gingen mehr als 110.000 Publikationen und 1.600 Patente hervor. Aktuell hat der ERC mit einer Summe von 13 Milliarden Euro einen Anteil von 17 Prozent am Gesamtetat von *Horizon 2020*.

Liebäugelte der ERC bisher mit einem Zuwachs auf 16,7 Milliarden Euro in *Horizon Europe*, stehen jetzt eine Nullnummer oder sogar Kürzungen im Raum. Eine noch offene Petition der „Freunde des ERC“ an die Präsidenten der EU-Kommission, des Europarates und des EU-Parlamentes wurde bisher 16.000 Mal unterschrieben, darunter sind auch zahlreiche Nobelpreisträger. Flugs wurde Ende Juli auch aufgrund der Krisensituation die vakante Stelle des ERC-Präsidenten temporär mit dem Mathematiker Jean-Pierre Bourguignon besetzt, der das Amt bereits zwischen 2014 und 2019 innehatte.

Auch treten jetzt erstmal bereits angeschobene oder geplante Neuerungen beim ERC hinter die Sorgen um das neue Budget zurück. Unter anderem sind das die beiden neuen Gutachter-*Panels* „Mobilität, Umwelt und Weltraum“ sowie „Werkstofftechnik“; die Optimierung von Deskriptoren in den Lebenswissenschaften, die insbesondere bei multidisziplinären Anträgen eine gleichmäßigere Verteilung von Anträgen auf die Gutachter-*Panels* gewährleisten soll; oder die Einführung von Interviews im Begutachtungsprozess der *ERC Advanced Grants*.

Ob die bereits kommunizierten Einreichungsfristen für 2021 eingehalten werden können, ist wegen alledem momentan eher unwahrscheinlich. Diese sind der 9. März für *Starting Grants*, der 20. April für *Consolidator Grants* und der 31. August für *Advanced Grants*, die in dieser Reihenfolge auf Forscher abzielen deren PhDs zwei bis sieben Jahre oder sieben bis zwölf Jahre zurückliegen, beziehungsweise auf Wissenschaftler mit zehn Jahren exzellentem *Track Record*.

Ralf Schreck

LABORJOURNAL

# Einfach mal testen!



LABORJOURNAL  
Newsletter

Neuigkeiten  
Meinungen  
Lustige Zeichnungen  
E-Paper  
Stellenanzeigen

kommt etwa alle 14 Tage



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

## Liebe Leserinnen, liebe Leser,

noch immer fallen wegen Corona viele Veranstaltungen aus oder werden verschoben. Verstärkt wurden und werden Kongresse und Workshops in den virtuellen Raum verlagert, Gleiches gilt für Fortbildungen und Kurse.

Einige Anbieter haben sogar wieder den regulären Kursbetrieb in ihren Räumen aufgenommen. Trotzdem weisen wir darauf hin, dass außer den virtuellen Veranstaltungen alle im Serviceteil veröffentlichten Ankündigungen immer noch mit einem Fragezeichen versehen sind. Schauen Sie bitte sicherheitshalber auf der Webseite der Organisatoren oder auf unserer Webseite ([www.laborjournal.de](http://www.laborjournal.de), Rubrik „Termine“) nach, ob die Veranstaltungen auch tatsächlich stattfinden – dort versuchen wir, möglichst aktuell zu bleiben. Ihre eigenen Veranstaltungshinweise dürfen Sie weiterhin gerne an die Mail-Adresse „[verlag@laborjournal.de](mailto:verlag@laborjournal.de)“ schicken.



## Kongresse, Tagungen, Symposia

### 2020

12.9.–15.9. Online

**33rd Congress of the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP)** | Info: [www.ecnp.eu](http://www.ecnp.eu)

14.9.–16.9. Online

**EMBO | EMBL Symposium: The Molecular Basis and Evolution of Sexual Dimorphism** | Info: [www.embo-embl-symposia.org/symposia/2020](http://www.embo-embl-symposia.org/symposia/2020)

14.9.–17.9. Berlin

**PhD Symposium of the Max Delbrück Center for Molecular Medicine (MDC)** | Info: [www.mdc-berlin.de/events](http://www.mdc-berlin.de/events)

14.9.–17.9. Online

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

16.9.–18.9. Online

**53. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)** | Info: [www.dgti-kongress.de](http://www.dgti-kongress.de)

16.9.–20.9. Online

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

23.9.–25.9. Online

**8th Annual German Stem Cell Network (GSCN) Conference** | Info: [www.gscn.org](http://www.gscn.org)

24.9.–25.9. Online

**German Conference on Synthetic Biology (GCSB 2020)** | Info: [www.synthetischebiologie.org/new-events/2020/9/24/gasb-iv-conference](http://www.synthetischebiologie.org/new-events/2020/9/24/gasb-iv-conference)

24.9.–25.9. Online

**3rd Symposium on Regulatory Autoantibodies Targeting G-Protein-Coupled Receptors (RAB Symposium 2020)** | Info: [www.rab-symposium.org/home](http://www.rab-symposium.org/home)

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)

25.9.–27.9. Frankfurt/M.

**22nd Annual Meeting of Young Active Research in Endocrinology (YARE 2020)** | Info: [www.yare-endo.de/jahrestagung.html](http://www.yare-endo.de/jahrestagung.html)

27.9.–29.9. Online

**7th International Influenza Meeting** | Info: [www.medicin.uni-muenster.de/fluresearchnet/events](http://www.medicin.uni-muenster.de/fluresearchnet/events)

28.9.–30.9. Online

**Genetics of Adaptation: From Single Loci to Polygenic Traits – 25th Graduate Meeting Evolutionary Biology of the German Zoological Society (DZG)** | Info: [www.dzg-ev.de/fachgruppen/evolutionsbiologie/aktuelles](http://www.dzg-ev.de/fachgruppen/evolutionsbiologie/aktuelles)

28.9.–2.10. Online

**30th Anniversary conference of the German Society of Cytometry (DGfZ)** | Info: <https://digifz2020.de>

30.9.–3.10. Online

**EMBL Conference: Molecular Mechanisms in Evolution and Ecology** | Info: [www.embl.de/training/events/2020](http://www.embl.de/training/events/2020)

4.10.–7.10. Davos (CH)

**14th World Immune Regulation Meeting** | Info: [www.wirm.ch](http://www.wirm.ch)

5.10.–9.10. Online

**9th International Conference on Functional-Structural Plant Models (FSPM2020): Toward Computable Plants** | Info: [www.fspm2020.net](http://www.fspm2020.net)

7.10.–8.10. Lausanne (CH)

**ILMAC Lausanne, Fachmesse für Prozess- und Labortechnologie** | Info: [www.ilmac.ch/de-CH](http://www.ilmac.ch/de-CH)

7.10.–9.10. Online

**EMBO | EMBL Symposium: The Complex Life of RNA** | Info: [www.embo-embl-symposia.org/symposia/2020](http://www.embo-embl-symposia.org/symposia/2020)

13.10.–14.10. Halle (Saale)

**Pflanzenproduktion in Deutschland: Bestandsaufnahme und Perspektiven für die Zukunft – Leopoldina/DFG-Symposium** | Info: [www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/2807](http://www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/2807)

13.10.–15.10. Online

**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)

15.10.–16.10. Online

**Zoonoses 2020 – International Symposium on Zoonoses Research** | Info: [www.zoonosen.net/zoonoses-2020-international-symposium-zoonoses-research](http://www.zoonosen.net/zoonoses-2020-international-symposium-zoonoses-research)

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. Online

**EMBO | EMBL Symposium: Organoids – Modelling Organ Development and Disease in 3D Culture** | Info: [www.embo-embl-symposia.org/symposia/2020/EES20-11](http://www.embo-embl-symposia.org/symposia/2020/EES20-11)

2.11.–4.11. Weimar

**24th Meeting on Signal Transduction** | Info: <https://sigtrans.de/meeting>

4.11.–5.11. Online  
**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.–6.11. Wien (AT)  
**18th Annual PhD Programme Symposium of the Vienna Biocenter (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/](http://www.embo-embl-symposia.org/symposia/2020/)

16.11.–19.11. Online  
**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)

25.11.–27.11. Magdeburg  
**5th Functional Architecture of Memory (FAM) Conference** | Info: [www.lin-magdeburg.de/forschung/konferenzen/functional-architecture-of-memory](http://www.lin-magdeburg.de/forschung/konferenzen/functional-architecture-of-memory)

27.11.–28.11. Online  
**EMBL Conference: 22nd EMBL PhD Symposium** | Info: <http://phdsymposium.embl.org>

24.12.–25.12. Wien (AT) / Online  
**14. International Conference on Computational Cell Biology (ICCB 2020)** | Info: <https://waset.org/computational-cell-biology-conference-in-december-2020-in-vienna>

## 2021

18.1.–20.1. Berlin  
**GlycoBioTec 2021 – 3rd International GlycoBioTec Symposium** | Info: [www.mpi-magdeburg.mpg.de/events/24581/2311](http://www.mpi-magdeburg.mpg.de/events/24581/2311)

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)

1.2.–4.2. Online  
**5th HBP Student Conference on Interdisciplinary Brain Research** | Info: [www.humanbrainproject.eu/en/education](http://www.humanbrainproject.eu/en/education)

8.2.–11.2. Wien (AT)  
**12th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology** | Info: [www.worldmeeting.org](http://www.worldmeeting.org)

15.2.–19.2. Wien (AT)  
**5th International Congress on Invertebrate Morphology (ICIM 5)** | Info: <https://icim5-2020.univie.ac.at>

24.2.–26.2. Heidelberg  
**21st International AEK Cancer Congress: Towards New Cancer Therapies – Mechanisms and Molecules** | Info: [www.aek-congress.org](http://www.aek-congress.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](http://www.embo-embl-symposia.org/symposia/2021)

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

4.3.–6.3. Hannover  
**Deutscher Kongress für Parkinson und Bewegungsstörungen** | Info: [www.dpg-akbont-kongress-2021.de](http://www.dpg-akbont-kongress-2021.de)

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/2021/EES21-02/](http://www.embo-embl-symposia.org/symposia/2021/EES21-02/)

17.3.–20.3. Düsseldorf  
**VAAM-Jahrestagung 2021** | Info: <https://vaam.de/aktivitaeten/jahrestagung>

17.3.–20.3. Heidelberg  
**EMBO | EMBL Symposium: Synthetic Morphogenesis – From Gene Circuits to Tissue Architecture** | Info: [www.embo-embl-symposia.org/symposia/2021/EES21-03](http://www.embo-embl-symposia.org/symposia/2021/EES21-03)

24.3.–26.3. Heidelberg  
**EMBL Conference: Visualizing Biological Data (VIZBI 2021)** | Info: [www.embl.de/training/events](http://www.embl.de/training/events)

24.3.–26.3. Weimar  
**14th International Symposium on Ticks and Tick-borne Diseases** | Info: [www.ittbd-symposium.com](http://www.ittbd-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  
**72nd Mosbach Kolloquium: Immune Engineering – From Molecules to Therapeutic Approaches** | 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)

8.4.–10.4. München  
**3rd International Conference on Lymphocyte Engineering** | Info: <https://lymphocyte.kenes.com>

14.4.–18.4. Ascona (CH)  
**Conference on Constraints on Species' Ranges and Niche Evolution** | Info: <https://duw.unibas.ch/de/csf-2020>

21.4.–23.4. Heidelberg  
**EMBL-Wellcome Genome Campus Conference: Proteomics in Cell Biology and Disease Mechanisms** | Info: [www.embl.de/training/events](http://www.embl.de/training/events)

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)

4.5.–6.5. Hannover  
**Labvolution 2021 – Die ganze Welt des Labors** | Info: [www.labvolution.de](http://www.labvolution.de)

# Workshops

## 2020

14.9.–18.9. Online  
**Cyano2020 Summer School** | Info: [www.synmikrobiologie.hhu.de/cyano2020.html](http://www.synmikrobiologie.hhu.de/cyano2020.html)

16.9.–19.9. Berlin  
**The GLA Lab 4.0 Summer School – Get your Laboratory Ready for the Future** | Info: [www.glaesernes-labor-akademie.de/de/Seminar-Lab4](http://www.glaesernes-labor-akademie.de/de/Seminar-Lab4)

30.9.–2.10. Online  
**19th Workshop of the Study Group “Immunobiology of Viral Infections” of the Society for Virology (GfV)** | Info: <https://immunviro.g-f-v.org>

5.10.–9.10. Berlin  
**EcSeq-Workshop: 4th NGS Berlin Summer School – Data Analysis** | Info: [www.ecseq.com/workshops/workshop\\_2020-03-4th-Berlin-Summer-School-NGS-Data-Analysis](http://www.ecseq.com/workshops/workshop_2020-03-4th-Berlin-Summer-School-NGS-Data-Analysis)

25.10.–30.10. Ettal  
**Spring School on Immunology 2020** | Info: <https://dgfi.org/akademie-fuer-immunologie/spring-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/de/Seminar-Digitale-Life-Sciences](http://www.glaesernes-labor-akademie.de/de/Seminar-Digitale-Life-Sciences)

28.10.–30.10. Online  
**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)

23.11.–25.11. Reimsburg/Ulm  
**5th AEK Autumn School: Replication Stress in Cancer** | Info: [www.aek-conferences.org/autumnsschool2020](http://www.aek-conferences.org/autumnsschool2020)

6.12.–8.12. Online  
**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)

# Fortbildungen, Kurse 2020

## BIOCHEMIE

21.10. München  
**Klinkner-Seminar (Analytica Special): Proteomics – Von der Probenvorbereitung bis zur Datenanalyse** | *Info: [www.klinkner.de](http://www.klinkner.de)*

## BIOTECHNOLOGIE

1.10.–30.11. Online  
**Springer Campus: Grundlagen der industriellen Zellkulturtechnik** | *Info: [www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse)*

8.10.–8.1.2021 Online  
**Springer Campus: Bioverfahrenstechnik** | *Info: [www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse)*

8.10.–8.1.2021 Online  
**Springer Campus: Pharmazeutische Biotechnologie** | *Info: [www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse)*

## CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

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)*

14.9.–28.9. Online  
**Springer Campus: LC-MS Kopplung und deren Anwendungen** | *Info: [www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse)*

14.9. München  
**Dr.-Bichlmeier-Seminar: HPLC-Basiskurs** | *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)*

## CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

16.9. München  
**Dr.-Bichlmeier-Seminar: Massenspektrometrie für Anwender** | *Info: [www.lifescience-akademie.de](http://www.lifescience-akademie.de)*

28.9. Online  
**Dr.-Bichlmeier-Online-Schulung: LC-MS-Kopplungstechniken in der Praxis** | *Info: [www.lifescience-akademie.de](http://www.lifescience-akademie.de)*

30.9. Online  
**Dr.-Bichlmeier-Online-Schulung: Analytische Standards, Referenzmaterialien & Zertifizierte Referenzmaterialien** | *Info: [www.lifescience-akademie.de](http://www.lifescience-akademie.de)*

5.10.–26.10. Online  
**Springer Campus: Grundlagen in der Massenspektrometrie** | *Info: [www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse)*

## IMMUNOLOGIE

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)*

22.9. Online  
**Lab-Academy-Online-Kurs: Immunologie I – Grundlagen** | *Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)*

23.9. Online  
**Lab-Academy-Online-Kurs: Immunologie II – Vertiefung** | *Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)*

24.9. Online  
**Lab-Academy-Online-Kurs: Immunologie III – Mechanismen** | *Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)*

25.9. Online  
**Lab-Academy-Online-Kurs: Crashkurs Antikörper** | *Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)*

## KARRIERE

14.9. Online  
**DHV-Live-Online-Seminar: Fundraising für Hochschulen** | *Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)*

17.9.–18.9. Online  
**DHV-Live-Online-Seminar: Praxistraining für Berufungsverhandlungen** | *Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)*

22.9. Online  
**DHV-Live-Online-Workshop: Wissenschaftliche Karriere und Selbstpräsentation** | *Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)*

29.9. Online  
**DHV-Live-Online-Seminar: Juniorprofessur und Tenure Track-Professur kompakt – Rechte, Pflichten und Perspektiven** | *Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)*

1.10. Online  
**DHV-Live-Online-Seminar: Die Professur – Rechte und Pflichten** | *Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)*

2.10. Bonn  
**DHV-Seminar: Ausgründungen von öffentlichen Wissenschaftseinrichtungen (Spin-offs)** | *Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)*

2.10. Berlin  
**DHV-Seminar: Verhandlungen bei Erstberufung** | *Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)*

7.10. Bonn  
**DHV-Seminar: Forschungsförderung strategisch nutzen** | *Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)*

12.10. Online  
**DHV-Seminar: Bewerbung auf eine Professur** | *Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)*

20.10. Bonn  
**DHV-Seminar: Berufungspraxis aktuell** | *Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)*

## KARRIERE

22.10.–23.10. Bonn  
**DHV-Seminar: Potentiale nutzen! – für Natur- und Ingenieurwissenschaftlerinnen und Medizinerinnen** | *Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)*

22.10.–23.10. Bonn  
**DHV-Seminar: Rhetorik in der Lehre** | *Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)*

27.10. Mannheim  
**DHV-Seminar: Berufungsverhandlungen an Medizinischen Fakultäten** | *Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)*

## IN SILICO

21.9.–24.9. Leipzig  
**EcSeq-Kurs: RNA-Seq Data Analysis Workshop** | *Info: [www.ecseq.com/workshops/ngs-data-analysis-courses](http://www.ecseq.com/workshops/ngs-data-analysis-courses)*

28.9.–2.10. Heidelberg  
**EMBL Course: Whole Transcriptome Data Analysis** | *Info: [www.embl.de/training/events/2020/DAT20-01](http://www.embl.de/training/events/2020/DAT20-01)*

30.9.–1.10. Saarbrücken  
**Klinkner-Seminar: Datenmanagement in Datenbanken** | *Info: [www.klinkner.de](http://www.klinkner.de)*

30.9.–20.5. Berlin/Online  
**CQ-Weiterbildung: Anwendungsbezogene Bioinformatik und Biostatistik** | *Info: [www.cq-bildung.de/bildung/biotech-life-sciences/anwendungsbezogene-bioinformatik-biostatistik](http://www.cq-bildung.de/bildung/biotech-life-sciences/anwendungsbezogene-bioinformatik-biostatistik)*

2.10. Online  
**Lab-Academy-Online-Kurs: Biostatistik für Einsteiger** | *Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)*

3.10.–9.10. Heidelberg  
**EMBO Practical Course: Advanced Methods in Bioimage Analysis** | *Info: [www.embl.de/training/events/2020/BIA20-01](http://www.embl.de/training/events/2020/BIA20-01)*

## IN SILICO

8.10.–9.10. Frankfurt/M.  
**Dechema-Weiterbildung: Multivariate Datenanalyse für die Pharma-, Bio- und Prozessanalytik** |  
 Info: <https://dechema-dfi.de/MultivariateDatenanalyse.html>

14.10.–16.10. Online  
**EcSeq Online Course: A Practical Introduction to NGS Data Analysis** |  
 Info: [www.ecseq.com/workshops/ngs-data-analysis-courses](http://www.ecseq.com/workshops/ngs-data-analysis-courses)

19.10.–23.10. Online  
**EMBL Course: Computing Skills For Reproducible Research: Software Carpentry** | Info: [www.embl.de/training/events/2020/SWC20-01](http://www.embl.de/training/events/2020/SWC20-01)

## LABOR-MANAGEMENT

15.9.–16.9. Freising  
**Klinkner-Seminar: Datenintegrität im analytischen GxP-Labor** |  
 Info: [www.klinkner.de](http://www.klinkner.de)

15.9.–17.9. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs** | Info: <http://lab-management.embo.org/dates/ell-pd-2020>

28.9.–29.9. Saarbrücken  
**Klinkner-Seminar: Der Weg zur agilen und digitalisierten Organisation – Kompetenzen und Methoden** |  
 Info: [www.klinkner.de](http://www.klinkner.de)

29.9.–1.10. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Project Management for Scientists** | Info: <http://lab-management.embo.org/dates/tr-pm-2020>

6.10.–9.10. Leimen  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders** | Info: <http://lab-management.embo.org/dates/ell-gl-2020>

6.10. Online  
**Nachhaltigkeit im Labor – Forschungs- und Laborprozesse nachhaltig gestalten** | Info: <http://niub-nachhaltigkeitsberatung.de>

19.10. München  
**Klinkner-Seminar (Analytica Special): Trends im LIMS-Umfeld** |  
 Info: [www.klinkner.de](http://www.klinkner.de)

## MIKROBIOLOGIE

28.9. Online  
**Lab-Academy-Online-Kurs: Crashkurs Mikrobiologie** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

30.9. Online  
**Lab-Academy-Online-Kurs: Mikrobielle Qualitätskontrolle** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

1.10. Online  
**Lab-Academy-Online-Kurs: Crashkurs Virologie** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

19.10.–22.10. München  
**Lab-Academy-Kompaktfortbildung: Mikrobiologie** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

21.10.–22.10. Potsdam  
**DIW-MTA-Weiterbildung: Mykologie – Medizinische Mikrobiologie und Hygiene (Repetitorium)** |  
 Info: <https://diw-mta.de/gesamtuebersicht-aller-seminare>

23.10.–24.10. Potsdam  
**DIW-MTA-Weiterbildung: Spezielle Mykologie – Medizinische Mikrobiologie und Hygiene** |  
 Info: <https://diw-mta.de/gesamtuebersicht-aller-seminare>

## MOLEKULARBIOLOGIE

11.9.–18.9. Online  
**EMBL Course: Liquid Biopsies** | Info: [www.embl.de/training/events/2020](http://www.embl.de/training/events/2020)

28.9.–2.10. Online  
**EMBO | FEBS Lecture Course: Cancer Systems Biology – Promises of Artificial Intelligence** | Info: <https://meetings.embo.org/event/20-cancer-ai>

28.9.–5.10. Online  
**EMBL Course: Genome Engineering – CRISPR/Cas** | Info: [www.embl.de/training/events/2020/GEE20-01](http://www.embl.de/training/events/2020/GEE20-01)

30.9. Online  
**Lab-Academy-Online-Kurs: Genome Editing mit CRISPR** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

5.10.–6.10. München  
**Lab-Academy-Grundkurs: Next-Generation-Sequencing und Einzelmolekül-Sequenzierung** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

## MOLEKULARBIOLOGIE

6.10.–7.10. Berlin  
**CRISPR/Cas: Grundlagen und praktische Anwendung** |  
 Info: [www.glaesernes-labor-akademie.de/de/seminar\\_crisprcas](http://www.glaesernes-labor-akademie.de/de/seminar_crisprcas)

15.10.–15.1.2021 Online  
**Springer Campus: Biomedizin** |  
 Info: [www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse)

16.10. München  
**Lab-Academy-Online-Kurs: Sequenzaufklärung und Sequenzanalyse** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

## NEUROBIOLOGIE

21.9.–25.9. Magdeburg  
**NWG-Methodenkurs: Imaging and Optical Stimulation Techniques in Neuroscience** | Info: [https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse\\_workshops/2020](https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2020)

## PCR

29.9. Online  
**Lab-Academy-Online-Kurs: Crashkurs PCR** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

12.10.–13.10. München  
**Lab-Academy-Basiskurs: Realtime-PCR** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

22.10. München  
**Klinkner-Seminar (Analytica Special): Best practices for quantitative real-time PCR (qPCR)** |  
 Info: [www.klinkner.de](http://www.klinkner.de)

## ZELLEN UND GEWEBE

14.9.–16.9. München  
**Lab-Academy-Grundkurs: Zellkultur** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

14.10. Online  
**Lab-Academy-Online-Kurs: Assays in der Zellkultur I – Grundlagen und Optimierung** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

15.10. Online  
**Lab-Academy-Online-Kurs: Assays in der Zellkultur II – Assay-development und Validierung** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

## SONSTIGE VERANSTALTUNGEN

1.10. Online  
**DIW-MTA-Seminar: Praxis wissenschaftlichen Arbeitens, Recherche und Schreibprozess** |  
 Info: <https://diw-mta.de/gesamtuebersicht-aller-seminare>

8.10.–9.10. München  
**Lab-Academy-Basiskurs: Validierung bioanalytischer Methoden** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

20.10. München  
**Klinkner-Seminar (Analytica Special): Die Pipette als Handwerkszeug im Labor** |  
 Info: [www.klinkner.de](http://www.klinkner.de)

20.10. München  
**Klinkner-Seminar (Analytica Special): Validierung, Verifizierung und Messunsicherheit – Grundlagen** |  
 Info: [www.klinkner.de](http://www.klinkner.de)

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

**Die Junge Akademie sucht 10 Mitglieder.**

Im kommenden Jahr wählt die Junge Akademie zehn neue Mitglieder.

Bis zum 16. November 2020 bewerben unter [zuwahl.diejungeakademie.de](http://zuwahl.diejungeakademie.de)

Die Junge Akademie

**FMI**  
Friedrich Miescher Institute  
for Biomedical Research

**INTERNATIONAL PhD PROGRAM**  
IN BASEL, SWITZERLAND

Applications are invited for internally funded PhD student fellowships at the FMI in Basel, Switzerland. Our research focuses on epigenetics, quantitative biology and neurobiology. We employ state-of-the-art technologies to explore basic molecular mechanisms of cells and organisms in health and disease.

**Application information:**  
[www.fmi.ch/phd](http://www.fmi.ch/phd)

**Application deadline:**  
November 15, 2020

**Next deadline:**  
May 1, 2021

> Epigenetics  
> Neurobiology  
> Quantitative biology

[www.fmi.ch](http://www.fmi.ch)

Affiliated with the University of Basel      Affiliated with the Novartis Institutes for BioMedical Research

## PREISE FÜR STELLENANZEIGEN

### » Print

Format (Breite x Höhe in mm)	s/w	farbig
1/1 Seite (185 x 260)	€ 2.150,-	€ 2.890,-
1/2 Seite (90 x 260 oder 185 x 130)	€ 1.150,-	€ 1.630,-
1/3 Seite (90 x 195)	€ 910,-	€ 1.330,-
1/4 Seite (90 x 130)	€ 650,-	€ 970,-
1/8 Seite (90 x 65)	€ 440,-	€ 640,-
Millimeterpreis	s/w	farbig
90 mm breit	€ 6,80	€ 9,90
185 mm breit	€ 13,60	€ 18,80

Eine Veröffentlichung auf unserem Online-Stellenmarkt (Laufzeit: 1 Monat) ist bei Printanzeigen inklusive. Auf Wunsch gestalten wir die Anzeigen nach Ihren Vorgaben. Dieser Service ist im Preis inbegriffen. Bei Rückfrage erreichen Sie uns unter der Telefonnummer +49(0)761/292 5885 oder unter der E-Mail-Adresse [stellen@laborjournal.de](mailto:stellen@laborjournal.de)

### » Online

Online Premium (PDF-, HTML-Format): € 600,-/Monat

Platzierung im Stellenmarkt auf den ersten vier Positionen während der gesamten Laufzeit, Teaser auf der Startseite [www.laborjournal.de](http://www.laborjournal.de) (monatlich ca. 7.000 Page Impression); maximal 4 Premium-Anzeigen pro Monat.

Online Classic (PDF-, HTML-Format): € 430,-/Monat

Die Dateien im PDF-Format sollten nicht größer als 400 kB sein. Senden Sie die Dateien bitte per E-Mail an [stellen@laborjournal.de](mailto:stellen@laborjournal.de) oder rufen Sie uns an (+49(0)761/292 5885). Geben Sie bitte die gewünschte Laufzeit (Mindestlaufzeit 1 Monat) an und Ihre Rechnungsadresse. Die Gestaltung ist im Preis inbegriffen, d.h. es genügt, wenn Sie uns eine Textdatei zuschicken.

Alle Preise verstehen sich zuzüglich der gesetzlichen Mehrwertsteuer.



## Leitender medizinisch-technischer Laboratoriumsassistent (m/w/d) – Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

Stellenausschreibung Nr.: 224-2020

### Das sind Ihre Aufgaben:

- Leitende MTA für alle diagnostischen Labore des Instituts (das Labor ist akkreditiert nach DIN EN ISO)
- Kommunikation mit Vorgesetzten, Bindeglied zwischen MTAs und Leitungsebene
- Durchführung von abteilungsinternen Besprechungen
- Personaleinsatzplanung (Dienst- und Urlaubspläne, Einarbeitungspläne), einschließlich Erarbeitung von Konzepten
- Erfassung und Pflege der Dienst-Abrechnungsdaten
- Durchführung von Personalgesprächen
- Beteiligung an der diagnostischen Laborarbeit (inklusive Spät-, Wochenend- und Feiertagsdiensten)
- Koordinierung bereichsinterner Aufgaben (u.a. Qualitätsmanagement, Bestellwesen, Arbeitssicherheit, Abfallentsorgung)
- Beteiligung an der Gestaltung von Fort- u. Weiterbildung

### Das bringen Sie mit:

- Abgeschlossene Ausbildung zur staatlich anerkannten MTLA
- Aktuelle Weiterbildung zur staatlich anerkannten MTLA für leitende Funktionen
- Fundierte praktische Erfahrung in allen Bereichen der mikrobiologischen Labordiagnostik
- Praktische Erfahrung mit Laborautomatisierung in der Bakteriologie
- Zuverlässige, strukturierte und selbstständige Arbeitsweise mit einem hohen Maß an Verantwortungsbewusstsein sowie Teamfähigkeit und Einsatzbereitschaft, Durchsetzungsvermögen
- Gute Kenntnisse von personalrelevanten gesetzlichen Regelungen und tarifrechtlichen Bestimmungen (z.B. Arbeitszeitgesetz, MTA-Gesetz, TRBA-100)
- Gute Kenntnisse im Qualitätsmanagement (die akkreditierten Bereiche umfassen nach DIN EN ISO 15189:2014 Molekularbiologie, Infektionserologie, Parasitologie und nach DIN EN ISO/IEC 17025:2018 den Bereich Krankenhaushygiene)
- Fundierte Erfahrung im Umgang mit aktuellen Laborinformationssystemen
- Gute Kenntnisse im Umgang mit Büro-Software (Word, Excel, Outlook, Power-Point, Internet) und Software im Bestellwesen

### Das bieten wir:

- Einen sicheren Arbeitsplatz in einem Klinikum der Maximalversorgung
- Einen abwechslungsreichen und modernen Arbeitsbereich in einem kollegialen Team mit hohem Gestaltungsfreiraum
- Eine leistungsgerechte Vergütung
- Interne und externe Fort- und Weiterbildungsangebote
- Angebote im Rahmen des betrieblichen Gesundheitsmanagements
- Jobticket mit Arbeitgeberbezug

**Vergütung:** Entgeltgruppe E11 Haustarifvertrag Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

**Besetzung:** Ab sofort und unbefristet.

Wir freuen uns bis zum **30.09.2020** (Bewerbungsschluss) auf Ihre Bewerbung. Bevorzugt bitte per E-Mail in einer zusammenhängenden PDF-Datei.

**Per E-Mail:** bewerbung@med.ovgu.de  
(Betreff: Stellenausschreibung Nr. 224-2020)

**Per Post:** Universitätsklinikum A.ö.R.  
Geschäftsbereich Personal  
Stellenausschreibung Nr. 224-2020  
Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg

Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung bevorzugt berücksichtigt. Frauen werden besonders aufgefordert, sich zu bewerben. Das Einverständnis, dass die Gleichstellungsbeauftragte Einsicht in die Bewerbungsunterlagen nehmen kann, wird vorausgesetzt.

## ...das lesen Sie im Oktober:



- Mehrere Artikel zu Corona
- Methoden-Special: Lichtscheibenmikroskopie
- Journal-Club Köln: Ringförmige RNA lässt Tauflieden länger leben
- Produktübersicht: Elektronische Pipetten
- Bücher: Rund ums Gen
- Neulich an der Bench: Schnellere Proteinsynthese mit automatischer Strömungschemie (Folge 200!)

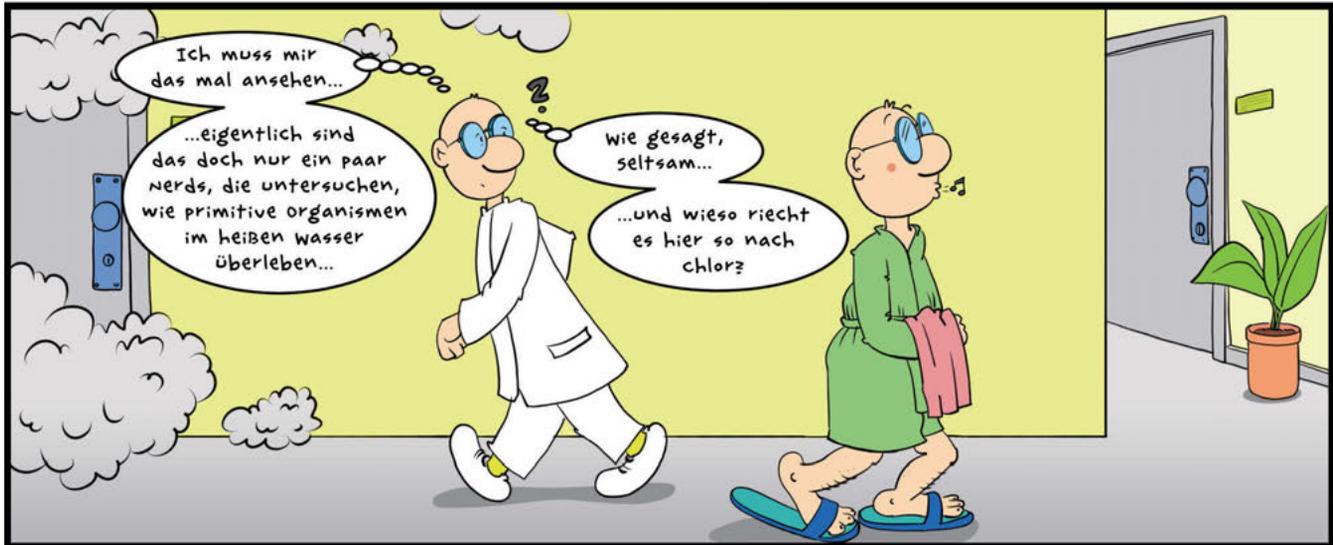
...und noch vieles mehr. Das neue *Laborjournal* erscheint am 13. Oktober.

### ANZEIGENSCHLUSSTERMINE IM SERVICETEIL

Ausgabe 10-2020 (erscheint am 13.10.2020)	<b>28.09.2020</b>
Ausgabe 11-2020 (erscheint am 11.11.2020)	<b>28.10.2020</b>
Ausgabe 12-2020 (erscheint am 10.12.2020)	<b>26.11.2020</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“).

Bitte beachten Sie auch unseren Online-Stellenmarkt, wo Sie 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.



# Vitamin

# ROTH



SERVICE

IST DAS VITAMIN ROTH  
FÜR IHR LABOR.

Wir  
**vergrößern**  
Ihr Team.

Mit unserem Online-Shop  
sind wir die **perfekte**  
**Ergänzung** für Ihr Team.  
Alles was Sie brauchen  
bekommen Sie von  
uns mit einem Klick.

[carloth.de](http://carloth.de)

Zusammen durchstarten.  
**#zusammenstark**



# Wir unterstützen Ihre COVID-19 Forschung!

Forschungsreagenzien von NEB sind seit Ausbruch der aktuellen Corona-Pandemie bereits in mehr als 650 Veröffentlichungen, Pre-Prints oder EUA-Protokollen zitiert worden.

Wir bieten Ihnen die notwendige Zuverlässigkeit und Genauigkeit nicht nur in Form unserer Produkte, sondern insbesondere auch durch pünktliche Lieferungen und exzellente technische Beratung!

Nutzen Sie daher NEBs Produkte\* für Ihre:



RNA Extraktion



Virus Detektion  
(RT-qPCR und LAMP)



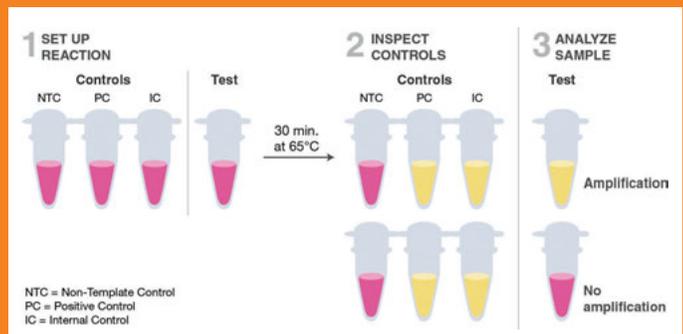
Next-Gen-Sequencing  
(Illumina und ONT)



Vakzinentwicklung  
(mRNA Synthese und mehr)

Informieren Sie sich noch heute unter:  
[www.neb-online.de/Covid19](http://www.neb-online.de/Covid19)

Zuverlässige Virusdetektion in nur 30 min mit dem neuen SARS-CoV-2 Rapid Colorimetric LAMP Assay Kit (#E2019)



Eine erfolgreiche LAMP-basierte Amplifikation wird nach nur 30 min Inkubationszeit durch den gut visualisierbaren Farbumschlag von Pink zu Gelb signalisiert. Für exzellente Sensitivität und Spezifität sorgen die optimierten LAMP-Primer für die N- und E-Region des SARS-CoV-2 Genoms.