

LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin und Biowissenschaften 12/2020

Frohe



Weihnachten

CORONA-GESPRÄCH
mit
Viola Priesemann

ERLEUCHTEND
Neue
Biolumineszenz-Systeme

KÖRPERHYGIENE
Cleverer Infektionsschutz
bei Ameisen

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.bmglabtech.com

**BMG LABTECH**
The Microplate Reader Company

Grafik: Polina Paks



„Hallo, Ihr Lieben! Ich bin Mady, und ich freue mich, dass Ihr wieder eingeschaltet habt. Heute habe ich Euch eine langsame und entspannte Yoga-Einheit für die Hüfte mitgebracht.“

Wir, die hüft-, rücken- und schultersteifen Computer-Knechte lassen uns mit knacksenden Kniegelenken auf die gerade gekaufte Yogamatte herunter. Unter lautem Stöhnen schlagen wir im Sitzen ein Bein über das andere: Das ist er, der Yoga-Sitz. Geschafft. Es zieht in den Knien, der Rücken bleibt krumm. Entspannung sieht anders aus. Aber noch ist der Wille stark, uns von sämtlichen Labor- und Büroverspannungen zu befreien. Und ehrlich gesagt merkt man erst beim Yoga, *wiiiiie* verspannt man ist.

Gelassenheit. Und wie wir so mit den drei Damen beim Tee zusammensitzen und über dies und das und über das ablaufende Jahr plaudern, fallen uns doch ein paar Dinge ein, die vielleicht gar nicht so schlecht waren, in diesem verflixten Corona-Jahr.

Ruhe und Entschleunigung. Bis zum Februar waren unsere Terminkalender voll. Abendessen mit X, Kino mit Y und Z, Fitnessstudio, Chorprobe, Doppelkopf, Theater, Konzerte, Kabarett,... Und das war noch gar nichts, gegen die Terminpläne von Leuten, die Kinder haben. Dann kam der Lockdown – und plötzlich war Ruhe. Zuhause bleiben, abends Gespräche mit Familie oder Zoom, gut kochen, lesen, fernsehen *et cetera*. Keine Begrenzung durch Termine. Und dabei merken wir: Unsere bisherige Lebensweise war nicht alternativlos.

Natur. Zum Glück mussten wir nicht das gleiche Schicksal erleiden wie Italiener, Franzosen und Spanier: die Ausgangssperre. Wir dagegen konnten auf gut beschilderten Wanderwegen unsere Landschaft erkunden, Felder und Wälder genießen, den Frühling und den Herbst riechen. Und so manch einer hat gemerkt, wie gut ihm das tatsächlich tut.

Genuss. Viele haben den Verlust an kultureller Befriedigung mit kulinarischen Genüssen kompensiert. Die Deutschen haben sich was Leckeres gekocht, und

bei den Zutaten haben sie es auch schon mal so richtig krachen lassen. Leere Stellen in den Regalen der Supermarkt-Feinkostabteilung sangen ein Lied davon. Sushi-Reis? Leer. Erdnuss-Öl? Ausverkauft.

Körpergefühl und Entspannung. Bei soviel Genuss bleibt schon mal das eine oder andere Pfund an uns hängen. Und auch die Beweglichkeit nimmt ab, wenn man viel zuhause ist. Sport ist ja bei uns meistens institutionalisiert, also etwa an ein Studio oder einen Verein gekoppelt. Jetzt aber müssen wir das plötzlich selber organisieren und das fällt nicht immer leicht. Sich ins Auto zu setzen und zum Fitnessstudio zu fahren – oder mit dem Bus zum Turnverein – ist eine niedrige

re Schwelle als sich bei fünf Grad Celsius und Matschwetter Laufschuhe und Jogging-Klamotten anzuziehen und sich raus in die Kälte zu begeben. Oder sich jeden Morgen auf die neu gekaufte Yoga-Matte zu setzen und sich von Mady seine Architektur verbiegen zu lassen. Aber wir tun es dann eben doch irgendwann – und wir merken auch hier, wie gut es uns tut. Nicht nur es zu tun, sondern sich auch bewusst dafür zu entscheiden, es zu tun – sich zu überwinden, um etwas für sich selber zu erreichen. Wir können das! Und das entspannt uns.

Solidarität. Die allermeisten Bürger dieses Landes versuchen, sich gegenseitig vor dem Virus zu schützen. Sie tragen Masken und gehen sich aus dem Weg. Oft fühlt man sich etwas alleine, wenn man mit Maske unter Leute kommt. Aber dann treffen sich verständnisvolle Blicke – der lächelnde Mund ist ja verdeckt –, wenn man mal eine weite Kurve um seinen Gegenüber läuft. Oder man wartet vor einem schmalen Gang, bis der andere durchgelaufen ist. Es ist tatsächlich ein Akt der Solidarität, sich gegenseitig zu schützen. Und ein Zeichen von Zusammengehörigkeit in einer Gemeinschaft, die in schwieriger Zeit aufeinander achtet.

Lernen. Was haben wir nicht alles über Viren, Epidemiologie und Statistik gelernt? Auch Nicht-Naturwissenschaftler können inzwischen Begriffe wie R-Wert, Sieben-Tage-Inzidenz oder Infektionsrate einordnen. Alle diskutieren über die Phasen der Impfstoffzulassung und deren statistische Aussagekraft. Wenn wir jetzt noch ein bisschen Glück haben und die Impfstoffe tatsächlich wirken, dann wäre das nicht nur ein Fanal dafür, wie wichtig die Wissenschaft für uns Menschen ist, sondern es würde auch den Stellenwert der Vernunft und des rationalen Handelns in den Köpfen der Menschen enorm anheben. Das würde vielleicht sogar den Trend zu Populismus, *Fake News* und Verschwörungsmäthen bremsen. Das jedenfalls wünschen wir uns für das nächste Jahr!

Ihnen wünschen wir jetzt erst mal ein Frohes Fest. Bleiben Sie gesund und schützen Sie sich und Ihre Liebsten vor dem Virus. Wie Sie das tun können, sagt Ihnen Ihr gesunder Menschenverstand.

Grafik: Flavijus Piliponis



Unsere Yoga-Lehrerin heißt Mady. Sie hat über hundert Yoga-Videos auf YouTube. Und deren Zugriffszahlen sind beeindruckend: mal eine Million, mal 5,3 Millionen, mal 350.000. Seit Corona machen gefühlt alle Yoga. Und am Wochenende gehen alle spazieren. Vorausgesetzt, sie finden noch ein paar freie Meter auf den überfüllten Wanderwegen.

Die Pandemie hat unser Leben verändert. Das klingt platt und abgegriffen – und die meisten denken dabei gleich an Masken, an Kontaktbeschränkungen, an Homeoffice und an Quarantäne. Aber jetzt kommt Weihnachten. Und an Weihnachten besucht uns doch immer die Besinnlichkeit. Und sie bringt ihre beiden Schwestern mit: die Milde und die

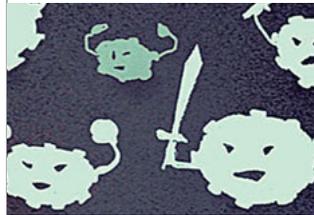


NACHRICHTEN



- 6 Das besondere Foto: „Drüsen-Flügelherz im Lauf“ / Comic: Forscher Ernst
- 8 Fokussiert: *Inkubiert* / Mit gefakten Federn geschmückt
- 9 Frisch gefördert: DFG-Graduiertenkollegs / Sonnenblumen-Photosynthese / Rolle der RNA bei Pilzinfektion

HINTERGRUND



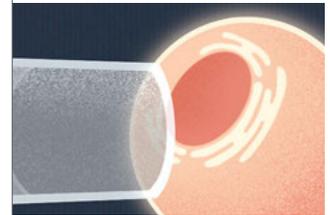
- 10 COVID-19 und das Immunsystem
- 14 Im Corona-Gespräch mit Viola Priesemann: „Schade, dass es im Herbst nicht geklappt hat“

SERIEN



- 18 Wissenschaftsnarr (34): Wie konnte es eigentlich so weit kommen?
- 21 Erlebnisse einer TA (140): Lyrischer Weihnachtsputz
- 33 Wirkstoff des Monats (12): Kybella

JOURNAL CLUB



- 22 Journal Club kompakt
- 23 Schöne Biologie: Gedämpftes Mikrobiom
- 24 Entwicklungsbiologie in Klosterneuburg: Fehlendes Puzzleteil der Neurulation entdeckt
- 26 Körperhygiene in Bayreuth: Cleverer Infektionsschutz bei Ameisen
- 28 Immunbiologie in Bern: Darmmikroben als Immunsystem-Dirigenten
- 30 Stichwort des Monats: Mosaizismus



Seit dem Frühjahr untersucht Viola Priesemann am Göttinger MPI die Ausbreitung von SARS-CoV-2 in Populationen. Im Gespräch ordnet sie die Corona-Maßnahmen ein und erklärt, worauf wir in Zukunft achten sollten. Seite 14



Weil soziale Insekten intensiven Kontakt pflegen und sich oft sogar gegenseitig füttern, können sich Infektionen theoretisch schnell ausbreiten. Ameisen haben jedoch clevere Gegenmaßnahmen entwickelt, die ein Forscherteam aus Bayreuth kürzlich aufgedeckt hat. Seite 26

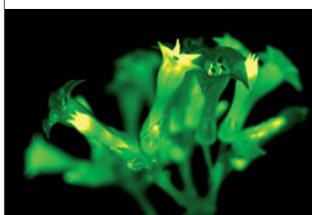
” Frohe Weihnachten!

WIRTSCHAFT



- 32 Wirtschafts-News
- 34 Virtueller Besuch auf der *analytica*
- 38 Firmenporträt: T-knife (Berlin)
- 40 Produktübersicht: Tischzentrifugen
- 51 Neue Produkte

METHODEN



- 46 **Methoden-Special: Neue Biolumineszenz-Systeme**
- 52 Neulich an der Bench: Flow-basierte Proteinsynthese
- 54 SARS-CoV-2-Methoden: Mit Sybodies und DARPs gegen SARS-CoV-2

BUCH ET AL.



- 56 Verborgene Schätze *Die verlorenen Arten. Große Expeditionen in die Sammlungen naturkundlicher Museen* von Christopher Kemp
- 57 Tirili *Flügelschlag* von Feuerland Spiele

SONSTIGES



- 23 Impressum
- 31 Preisrätsel: Der Büchleinkatalytiker
- 66 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag

SERVICE

- 61 Kongresse
- 63 Fortbildungen
- 64 Stellenmarkt

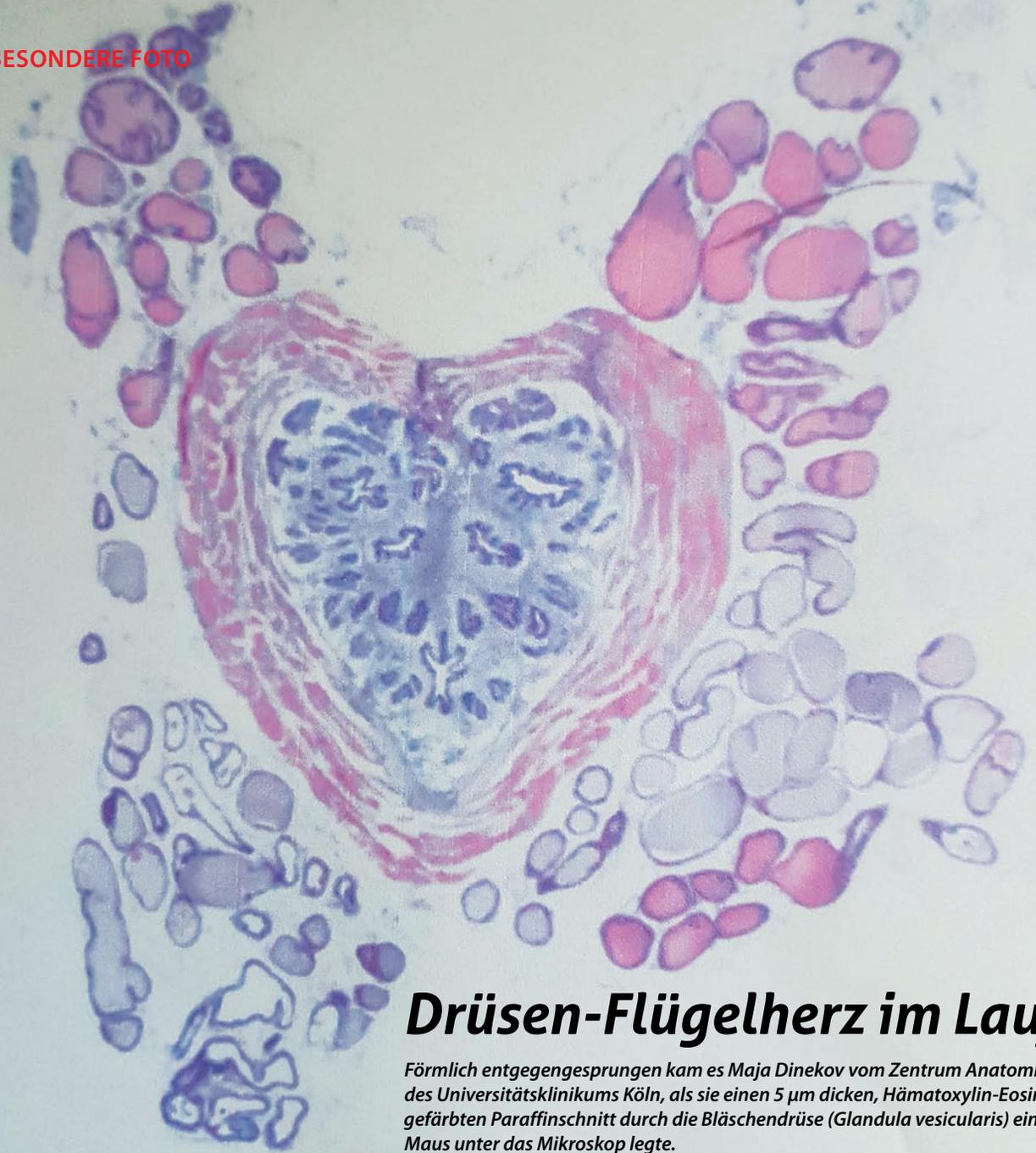


Neuartige Biolumineszenz-Systeme ermöglichen nicht nur das Imaging von Säugerzellen oder die Optimierung von CAR-T-Zellen. Mit dem Biolumineszenz-System eines brasilianischen Baumpilzes (siehe Bild) kann man auch Pflanzen zum Leuchten bringen. *Seite 46*

 www.facebook.de/laborjournal

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

www.laborjournal.de



Drüsen-Flügelherz im Lauf

Förmlich entgegengesprungen kam es Maja Dinekov vom Zentrum Anatomie des Universitätsklinikums Köln, als sie einen 5 µm dicken, Hämatoxylin-Eosin-gefärbten Paraffinschnitt durch die Bläschen-drüse (Glandula vesicularis) einer Maus unter das Mikroskop legte.

Forscher Ernst

von Rafael Florés



Sack



12,-

www.laborjournal.de/shop



Foto: rnboriginal@Stock

Inkubiert

Man kann hinschauen, wo man will – in der deutschen Wissenschaftslandschaft ist „Exzellenz“ nirgendwo weit. Entsprechende Wettbewerbe sowie Fördermaßnahmen, die ausschließlich „wissenschaftliche Exzellenz“ fördern, haben dafür gesorgt, dass sich mittlerweile eine ordentliche Masse an Projekten, Programmen, Clustern, Netzwerken und sogar ganze Einrichtungen „exzellente“ nennen darf. So groß ist diese Masse, dass man sich unweigerlich fragen muss, ob es neben so viel Exzellenz überhaupt noch „normale“ Forschung gibt.

Und schon dämmert einem: „Exzellenz“ ist relativ. Ein Begriff, der je nach Bewertungskriterium nur dieses oder auch noch jenes umfasst. Sehr schön illustrierte das etwa der Kommentar der damaligen Bremer Wissenschaftssenatorin und stellvertretenden Vorsitzenden der Gemeinsamen Wissenschaftskonferenz (GWK) Eva Quante-Brandt zum Ergebnis der letzten Exzellenzstrategie des Bundes und der Länder: „Die Spitze liegt in der Breite“. Aha...!? Und Bundeswissenschaftsministerin Anja Karliczek ergänzte dazu: „Wir haben Exzellenz an vielen deutschen Hochschulen. Das ist die Stärke und die internationale Attraktivität unseres Systems.“

Klingt verdächtig, oder? Sollte „Exzellenz“ nicht per definitionem immer und ausschließlich die absolute Spitze einer Pyramide darstellen? Und wird daher „Exzellenz“ nicht abgewertet, wenn sie immer mehr in die Breite geht? Wird so nicht heute exzellente, was es gestern noch nicht war – nur weil gewisse Evaluationskriterien weiter nach unten geschoben wurden?

Dabei ist es umgekehrt noch gar nicht lange her, dass das gesamte wissenschaftliche Tun per se als exzellente galt. Etwa, wenn man es mit Fabrik- oder Verwaltungsarbeit verglich. Bezugsgruppenabhängig ist Exzellenz also auch noch.

Für den Fall jedoch, dass die Wissenschaft als Bezugsgröße nur bei sich selbst bleibt, konstatierte der Konstanzer Wissenschaftstheoretiker Jürgen Mittelstraß einmal: „Es muss viel Mittelmaß gegeben sein, damit Qualität werden kann, und es muss viel Qualität gegeben sein, damit am Ende Exzellenz werden kann – ganz ohne angestrenzte Evaluierung.“

Was heißt, dass man Exzellenz nicht durch Wettbewerbe „erzwingen“ kann. Wohl aber herbeidefinieren.

Ralf Neumann

Fokussiert

Wissenschaftliche Integrität

Mit gefakten Federn geschmückt

Die Corona-Pandemie hat das Interesse an der Wissenschaft angefacht. Nie zuvor diskutierten so viele Menschen über Forschungsthemen in den sozialen Medien. Ein Tweet wie „This is our last publication in #Nature“ sollte also besser halten, was er verspricht. Vor allem sollte eine solche Nachricht nicht zu einer Publikation führen, die der Twitterer auf sehr dreiste Weise von einer anderen Gruppe gekapert hat.



Illustr.: Pixabay

Jan Baumbach, Lehrstuhlinhaber für Experimentelle Bioinformatik an der Technischen Universität München, war jedenfalls gar nicht amüsiert, als er plötzlich Abolfazi Madani und Mehrnaz Tayebi als alleinige Neu-„Autoren“ einer Veröffentlichung seiner eigenen Arbeitsgruppe vorfand. Madani und Tayebi hatten offensichtlich die nächste Evolutionsstufe im Verfassen von Publikationen erreicht: Unter komplettem Verzicht auf wissenschaftliche Expertise reichten ihnen lediglich ein paar Photoshop-Kniffe, um die Überschrift von Baumbachs Paper mit einem erfundenen Titel zu überschreiben und dessen gesamte Liste von 17 Autoren durch ihre zwei eigenen Namen zu ersetzen – wodurch sie in Nullkommanichts zu *Nature*-Autoren und einem *Chair of Experimental Bioinformatics* wurden. Dass die *Acknowledgements* und die *Author Contributions* der Publikation noch immer die Originalautoren nannten, war dem neuen korrespondierenden Autor Madani in seinem Publikationseifer wohl entgangen.

Auf Baumbachs öffentliche Aufforderung via Twitter, dass Madani erklären solle, wie er denn in *Nature Communications* publiziert haben wollte, reagierte letzterer dünnhäutig: Er löschte seine Twitter- und LinkedIn-Konten. Madanis digitale Spur verläuft sich am *Tebyan-e-Noor Cultural-Artistic Institute*, Teheran, Iran. Ob der Springer-Verlag die Diebe geistigen Eigentums entkommen lässt, bleibt abzuwarten. Wa-

rum ausgerechnet Baumbachs Publikation zur *Drug-Repurposing*-Plattform CoVex deren Interesse auf sich zog, erschließt sich wahrscheinlich nicht einmal nach ihrer Lektüre (*Nat. Commun.*, doi: 10.1038/s41467-020-17189-2).

Größere Brötchen als Madani backt der Betreiber der *California South University (calsu.us)* Alireza Heidari. Der wissenschaftliche Rockstar dieser selbsternannten Eliteuniversität verfasste mehr als zwanzig Fachbücher der Chemie, ist Mitglied des Nobelkomitees und wurde für seine Forschung mit mehr als eintausend Preisen und Stipendien ausgezeichnet. Allein im Jahr 2020 verfasste er fünfundsechzig Publikationen, die meisten davon als Erstautor. Nicht alle seiner 481 „Publikationen“ sind dabei erfunden, manche zieren weithin bekannte Raubjournale. Auch die Lebensläufe seines Fakultätskollegiums lassen aufforchen, ähneln sie doch etwa den Biographien der Schriftstellerin Margaret Atwood und des Medizin-Nobelpreisträgers Michael Houghton. Gegenwärtiger Universitätspräsident der CSU ist übrigens Kanadas Premierminister Justin Trudeau.

So amüsant Wunderknaben wie Heidari erscheinen, bilden sie wohl nur die Spitze des Eisbergs selbsternannter Fachleute. In den sozialen Medien reichen schließlich schon Youtube-Videos zum Expertentum. Wie ernst aber muss die Wissenschaftsgemeinde solche Scharlatane nehmen? Baumbach vertritt dazu eine klare Meinung: „Egal ob jemand einen Streich spielen oder seinen Lebenslauf aufpeppen will – das Wichtigste ist, die Öffentlichkeit wissen zu lassen, was Unsinn und was seriöse Wissenschaft ist.“

Schließlich zeigt gerade der rasante Erkenntnisgewinn in der Corona-Pandemie eines ziemlich deutlich: Große Teile der Öffentlichkeit sind verunsichert, wenn neue Daten bisherige Sichtweisen beanstanden, gestern gültige Maßnahmen heute überdacht werden und Wissenschaftler unterschiedliche Meinungen vertreten. Wie soll der Normalbürger da noch Scharlatane erkennen und weiterhin zweifelsfrei seriösen wissenschaftlichen Quellen vertrauen? Vielleicht indem möglichst viele Wissenschaftler den Mehraufwand in Kauf nehmen, sich dem Diskurs mit der Öffentlichkeit zu stellen. Das bisher nicht gekannte öffentliche Interesse an den Biowissenschaften könnte sich so als Chance erweisen.

Henrik Müller

Frisch gefördert

DFG

Toxikologie-Rechenmodelle und Depressionen

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) richtet zehn neue Graduiertenkollegs ein. Ab kommendem Frühjahr erhalten die Verbünde insgesamt rund 48 Millionen Euro für zu nächst viereinhalb Jahre. Darin enthalten ist eine 22-prozentige Programmpauschale für indirekte Kosten aus den Projekten. Jedoch beschäftigen sich nur zwei Kollegs mit medizinischen oder biologischen Fragen:

» „*Biostatistische Methoden für hochdimensionale Daten in der Toxikologie.*“ Weil die Anzahl und Vielfalt von Daten aus der Toxikologie-Forschung stark gestiegen sind, möchten Verbundssprecher **Jörg Rahnenführer** von

der Technischen Universität Dortmund und Kollegen Rechenmodelle und neue biostatistische Methoden zur Interpretation und Zusammenführung der Daten entwickeln.

» „*Prädiktoren und klinische Ergebnisse bei depressiven Erkrankungen in der hausärztlichen Versorgung (POKAL).*“ Sprecher **Jochen Genesichen** von der Ludwig-Maximilians-Universität München und seine Kollegen wollen die Behandlung von Patienten mit Depressionen verbessern. Ihr Ansatzpunkt: Die Hausärzte, die in der Regel die Erstdiagnose stellen. Künftig möchten sie diese mit neuen Diagnostik- und Behandlungsansätzen unterstützen.

EU

Von der Natur inspiriert

Der Gedanke an Sonnenblumen ist aufgrund der winterlichen Jahreszeit zwar noch etwas fern, nicht aber für **Andreas Weber** von der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (HHU). Der Pflanzenbiochemiker koordiniert das vor Kurzem gestartete Projekt GAIN4CROPS, das mit acht Millionen Euro aus dem EU-Fördertopf Horizont 2020 unterstützt wird. In den nächsten fünf Jahren möchten die Forschenden um Weber die photosynthetische Effizienz von Sonnenblumen als wichtige Ölpflanze verbessern. Mit an Bord sind drei Forschungsorganisationen (darunter die Max-Planck-Gesellschaft und Agroscope in der Schweiz), sechs akademische Institutionen (aus Deutschland die HHU Düsseldorf und die Uni Rostock) sowie vier Industriepartner. An der HHU arbeiten Weber und Co. beispielsweise an der computergestützten Modellierung photosynthetischer Stoffwechselwege, der genetischen Grundlage verschiedener Photosynthesewege und der Etablierung neuartiger Stoffwechselwege in der Sonnenblume.

BMBF

Pilz-Projekt

Am Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut in Jena erforscht **Matthew Blango** Infektionen mit dem Pilz *Aspergillus fumigatus*. Der Pilz kann beim Menschen nicht nur Allergien hervorrufen, sondern auch eine Aspergillose (Hyphen-Ausbildung in der Lunge, Haut, Ohren oder Nasennebenhöhlen) beziehungsweise eine spezielle Form davon: ein Aspergillom (in der Lunge oder Nasennebenhöhle eingekapselter Pilzball). Bei einer Infektion bilden die menschlichen Zellen kleine Vesikel, die mit RNA gefüllt sind – dort möchte Blango ansetzen. Denn die analysierte RNA könnte sich als diagnostischer Marker eignen. Ein zweiter Ansatzpunkt ist die RNA des Pilzerregers selbst: Diese könnte wegweisend für zukünftige Therapeutika sein. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) unterstützt das Projekt über die kommenden fünf Jahre mit knapp zwei Millionen Euro. *Juliet Merz*



Matthew Blango erforscht als Nachwuchsgruppenleiter die RNA beim Zusammentreffen von Mensch und Pilz. Foto: Leibniz-HKI/Anna Schroll

Preise kompakt

» Acht Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erhalten Deutschlands höchstdotierten internationalen Forschungspreis – die Alexander-von-Humboldt-Professur. Die Auszeichnung ist mit jeweils bis zu fünf Millionen Euro ausgestattet und soll im Ausland tätige Forschende dazu motivieren, ihre Zelte für zunächst fünf Jahre an deutschen Hochschulen aufzuschlagen. Unter den aktuellen Preisträgern sind der Stoffwechselphysiologe **Christian Frezza** von der Universität Cambridge, UK, und der Medizintechniker **Jan Huisken** von der Universität in Wisconsin-Madison, USA. Frezza wurde von der Universität Köln nominiert, Huisken von der Universität Göttingen. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung finanziert die Auszeichnung, welche die Preisträger erst noch annehmen müssen.

» **Tobias Moser** arbeitet als Direktor des Instituts für Auditorische Neurowissenschaften der Universitätsmedizin Göttingen an der Entwicklung eines optischen Chochlea-Implantats. Im Tiermodell ist es dem Forscher und Kollegen gelungen, über Viren Kanalrhodopsine als molekulare Lichtschalter in die Hörnerven-Membran einzubauen und mittels schwacher Lichtimpulse zu aktivieren. Die Funktion von bei Taubheit oft verlorene Gehörzellen wird so imitiert. Für seine Pionierarbeiten erhält Moser den Wissenschaftspreis der französischen Fondation Pour l'Audition, der mit 100.000 Euro dotiert ist.

» Prostatakrebs-Zellen sind stark von Lipiden abhängig. **Joanna Triscott** vom Department for BioMedical Research (DBMR) der Universität Bern und dem Universitätsspital Bern hat deshalb die Phosphatidylinositol-5-phosphat-4-Kinase, Typ 2 (PIP4K2) in den Fokus genommen. Mit einem besseren Verständnis der Stoffwechsel-Vorgänge erhofft sich Triscott die Entwicklung erfolgreicherer Therapien. Möglicherweise könnten Medikamente, die PIP4K2 angreifen, zukünftig eine sinnvolle Strategie in der Prostatakrebsbehandlung darstellen. Die Uni Bern unterstützt Triscotts Vorhaben und verleiht ihr den Johanna-Dürmüller-Bol-DBMR-Forschungspreis mitsamt 30.000 CHF. *-JM-*



COVID-19 UND DAS IMMUNSYSTEM

Zu spät oder zu heftig?

Welche Rolle spielt das Immunsystem bei schweren und leichten COVID-19-Verläufen? Welche Schäden entstehen durch das Virus und welche durch die körpereigenen Abwehrmechanismen? Ein Zwischenstand.

Was ist das für ein Kratzen im Hals? Schmecke und rieche ich noch alles? Wohl jeder von uns hat sich solche Fragen irgendwann im letzten Dreivierteljahr gestellt. Nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 dauert es meist eine knappe Woche bis zum Symptombeginn – falls der Infizierte überhaupt Symptome zeigt. Es beginnt mit Halsschmerzen, Abgeschlagenheit, manchmal auch mit Fieber oder leichtem Schnupfen. Auch wenn immer wieder Ausreißer in Sachen Inkubationszeit oder Anfangssymptomatik auftreten, scheint die hier skizzierte Dynamik doch recht typisch zu sein. Leider sieht man in dieser Phase kaum Unterschiede zu anderen Erkältungskrankheiten, sodass man als verantwortlich handelnder Mitmensch jetzt eigentlich nur eins tun kann: Kontakte konsequent meiden, solange eine Infektion mit dem neuartigen Coronavirus nicht ausgeschlossen ist.

Auch der Großteil schwerer Verläufe beginnt mit diesen recht milden Symptomen –

erst in den Folgetagen zeigt COVID-19 dann seine vielen Gesichter. Wen es hart erwischt, der landet meist erst zwei bis drei Wochen nach der Ansteckung im Krankenhaus – und später möglicherweise auf der Intensivstation. Dieses „Nachziehen“ der schweren Verläufe in den Meldestatistiken kann man nicht oft genug betonen, denn letztlich heißt das: Falls gerade in diesem Moment eine gute Fee mit den Fingern schnippt und damit augenblicklich alle Neuinfektionen stoppt, so würde sich das zuletzt gemessene Anwachsen der Infektionszahlen trotzdem noch einen Monat lang auf den Intensivstationen bemerkbar machen.

Übers Ziel hinausgeschossen

Warum aber entscheidet sich meist erst nach zwei Wochen, welchen Verlauf die Erkrankung nimmt? Dann, wenn die Viruslast oft schon deutlich zurückgegangen ist. Die

einen werden in dieser Phase wieder gesund, während es die anderen jetzt erst richtig umhaut. Die einen lagen bloß ein paar Tage flach, den anderen drohen Nierenschäden, Thrombosen oder Schlaganfälle. Wie kommt es zu solchen Auswirkungen auf Organsysteme jenseits der Atemwege in einer Phase, in der der Erreger kaum noch im Körper vorhanden scheint?

Nicht das Virus allein ist schuld

Schnell war klar, dass nicht allein das Virus für diese Verläufe verantwortlich sein kann, sondern wohl auch die Immunabwehr über das Ziel hinausschießt. Schon nach dem Frühjahr gab es erste Berichte über Patienten, die im Anschluss wochen- oder monatelang unter Kurzatmigkeit und Erschöpfung litten, manchmal auch in Kombination mit Konzentrationschwäche, Vergesslichkeit und Bewegungsstörungen. Das betrifft nicht nur Genesene nach

schweren Verläufen, sondern auch zahlreiche Menschen, die eigentlich dachten, mit milder Symptomatik davongekommen zu sein. Inzwischen sind hierfür die Begriffe „Long-COVID“ und „Neuro-COVID“ gebräuchlich, ohne jedoch genau zu wissen, was in diesem Stadium im menschlichen Organismus vor sich geht. Welche Spuren hinterlässt SARS-CoV-2 im Immunsystem? Und ist ein COVID-19-Genesener wirklich vorerst vor einer Neuinfektion geschützt? Die zweite Frage ist nicht zuletzt für die Impfstoffentwicklung relevant.

Zweitinfektion als Ausnahme

Was die Immunität betrifft, blickt Barbara Schnierle optimistisch auf die aktuelle Datenlage. „Man hat ja bereits Rhesusaffen, Hamster und Frettchen infiziert“, erklärt die Leiterin des Fachgebiets „AIDS, neue und neuartige Erreger“ am Paul-Ehrlich-Institut in Langen. „Aus diesen Daten kann man ablesen, dass die Tiere vor einer zweiten Infektion geschützt sind.“ Aktuelle Berichte zu nachweislich erneut mit SARS-CoV-2 infizierten Menschen hält sie für Einzelbeobachtungen. „Andernfalls hätten wir ja jetzt riesige Neuinfektionsraten, wenn das regelmäßig durch die Bank stattfände“, begründet sie ihre Einschätzung. Hierzu der Stand der Dinge kurz vor Redaktionsschluss: Laut WHO gab es bis zum 17. November weltweit fast 55 Millionen bestätigte Infektionen. Für Deutschland meldet das RKI bis zu diesem Datum mehr als 800.000 Fälle. Neben diesen Zahlen relativiert sich also manch eine Einzelmeldung zu Re-Infektionen. Wenn auch laut einem *Science*-Artikel vom 18. November aus den Niederlanden bislang 50 Re-Infektionen bekannt sind, aus Brasilien 95, aus Schweden 150, aus Mexiko 285 und aus Katar mindestens 243 (doi: 10.1126/science.abf7769).

Schnierle und ihre Kollegen vom Paul-Ehrlich-Institut schauten sich die Immunität nach überstandener SARS-CoV-2-Infektion genauer an. Zusammen mit Forschenden der Frankfurter Goethe-Universität und dem Deutschen Primatenforschungszentrum Göttingen veröffentlichte das Team Daten hierzu Ende Oktober vorab online im *Journal of Infectious Diseases* (doi: 10.1093/infdis/jiaa680). Analysiert hatten die Autoren Blutproben 143 genesener Patienten, die im Frankfurter Uniklinikum behandelt worden waren. Per ELISA suchten Schnierle und ihre Mitstreiter nach SARS-CoV-2-spezifischen Immunglobulinen und fanden davon jede Menge. Am höchsten waren Antikörper-Titer bei denjenigen, die schwere Verläufe durchgemacht hatten.

Doch sind darunter auch neutralisierende Immunglobuline G (IgG), die vor einer Neuinfektion schützen? Dieser Frage gingen Schnierle und Kollegen über Neutralisationstests nach.

Als Corona-Modellviren kamen Lentiviren zum Einsatz, ausgestattet mit dem *Spike*-Protein von SARS-CoV-2. Ein neutralisierender Antikörper gegen das SARS-CoV-2-*Spike*-Protein sollte also auch das Eindringen der pseudotypisierten Lentiviren in Zellen verhindern. „Je schwerer Patienten erkrankt waren, desto mehr Antikörper fanden wir; und je mehr Antikörper jemand hatte, desto mehr neutralisierende Antikörper waren darunter“, fasst Schnierle zusammen.

Das deckt sich mit diversen Publikationen der letzten Monate, die besonders viele IgG in Patienten mit schweren Verläufen fanden, während Personen mit sehr milden Verläufen manchmal sogar ohne messbare IgG blieben. Das mag auf den ersten Blick paradox erscheinen, bedeute aber keineswegs, dass Genesene mit wenig neutralisierenden Antikörpern kein Immungedächtnis entwickelt hätten, betont Schnierle. „Es gibt ja auch die zelluläre Immunantwort“, verweist sie auf die T-Helferzellen, die infizierte Zellen erkennen, zytotoxische T-Zellen rekrutieren und eigene Gedächtniszellen bilden. Zudem benötigen B-Zellen die T-Helferzellen, damit sie spezifische Antikörper produzieren und überhaupt erst ein Gedächtnis für die humorale Immunantwort ausbilden können. Möglicherweise ist die zelluläre Immunantwort bei den mild Erkrankten einfach viel schneller und sehr gezielt, ohne dass die B-Zellen in hohem Maße eingebunden werden müssen.

Immunglobuline gegen eigene Proteine?

Doch bleiben wir zunächst bei den neutralisierenden IgG: Diese sind also gerade nach schweren Verläufen besonders hoch. Produzieren B-Zellen infolge überschießender Immunantworten womöglich SARS-CoV-2-spezifische Antikörper, die auch körpereigene Gewebe angreifen? Eine im November in *Cell* erschienene Arbeit könnte man in dieser Richtung auslegen (183(4): 1058-69). Die Autoren berichten, dass sie über ein Screening 40 neutralisierende monoklonale Antikörper identifizieren konnten; sie stammten allesamt aus genesenen COVID-19-Patienten. Einer dieser Antikörper erwies sich als sehr effizient und schützte Hamster vor einer Infektion. Viele der anderen neutralisierenden Antikörper hingegen zeigten zusätzlich hohe Affinitäten zu säugerspezifischen Antigenen. Würde man sie therapeutisch einsetzen, so könnten sie also vielleicht auch körpereigene Zellen markieren und zum Abschluss freigeben.

Besorgniserregend lesen sich auch Ergebnisse einer chinesisch-US-amerikanischen Kooperation: Die Forschenden berichteten Anfang November über Autoantikörper in COVID-19-Patienten, die Thrombosen begünsti-

gen sollen (*Sci. Transl. Med.*: eabd3876). Nach wie vor ist unklar, warum im Rahmen von COVID-19 immer wieder Gefäßschädigungen oder Schlaganfälle auftreten. Die Endothelien der Blutgefäße produzieren zwar das ACE2-Protein, das dem Virus als Rezeptor und Einfallstor dient, andererseits ist SARS-CoV-2 normalerweise nicht im Blut nachweisbar. Das Autorenteam hat Blut von 172 hospitalisierten Patienten untersucht und findet in etwa der Hälfte der Fälle Antikörper gegen körpereigene Phospholipide oder Phospholipid-bindende Proteine. Solche Autoantikörper kannte man zuvor vom Antiphospholipid-Syndrom. Die Folge: Eine erhöhte Neigung zur Blutgerinnung, was zu den Gefäßschäden schwerer COVID-19-Verläufe passt.

Ein überschießendes oder schlecht reguliertes Immunsystem als Treiber eines schweren Verlaufs: In dieses Bild fügt sich auch Dexamethason ein. Das entzündungshemmende Glucocorticoid hat sich in der Pandemie bewährt, um schwere COVID-19-Verläufe bei deren Beginn abzumildern.

Die zelluläre Immunantwort im Blick

Beim Immunsystem spielen so viele unterschiedliche Mechanismen zusammen, dass es zu kurz greift, sich allein die Antikörper anzuschauen. Methodisch erfordert es jedoch höheren Aufwand, die zelluläre Immunantwort unter die Lupe zu nehmen. Doch um SARS-CoV-2 zu verstehen, führt an den T-Zellen kein Weg vorbei. Auch Arne Sattler, Immunologe an der Berliner Charité in der Arbeitsgruppe von Katja Kotsch, stellt sich dieser Herausforderung. Als Erstautor hat Sattler im Sommer Ergebnisse zur T-Zellantwort in COVID-19-Patienten mitveröffentlicht (*J. Clin. Invest.*: 140965). Denn gerade zu Beginn der Infektion sind es ja die T-Helferzellen, von denen alles Weitere abhängt – falls nicht zuvor schon die angeborene Immunabwehr den Eindringling unschädlich macht, was insbesondere für einige symptomfreie Verläufe diskutiert wird. Die T-Helferzellen findet Sattler aber bei alten wie jungen COVID-19-Patienten; und aus dem Blut isoliert reagieren sie auch auf die Virus-typischen Proteine – getestet hatten Sattler *et al.* das *Spike*-Protein (S), das Membran-Glycoprotein (M) und das Nukleokapsid-Protein (N) als SARS-CoV-2-Antigene. Nur T-Helferzellen aus Patienten mit tödlichem Verlauf zeigten regelmäßig keine Reaktionen auf die Virusproteine.

„Offensichtlich ist es also schlecht, wenn man gar keine SARS-CoV-2-spezifischen T-Zellen hat“, stellt Sattler fest. Ansonsten aber gab es diese Virus-spezifischen T-Helferzellen sowohl in Patienten mit leichtem als auch mit schwerem Krankheitsverlauf. Aktivierte T-Hel-

ferzellen produzieren Signalmoleküle, mit denen sie sich selbst und andere Immunzellen zur Vermehrung anregen. Zum Beispiel den T-Zell-Wachstumsfaktor Interleukin-2. Vereinfacht zusammengefasst: Wer alt und krank ist, hat mehr dieser Virus-spezifischen T-Zellen. „Und die produzieren auch mehr Interleukin-2“, so Sattler. Das erinnert an die erhöhte humorale Antwort der schwer Erkrankten.

Autoantikörper mischen mit

Im Gegensatz dazu ist die Produktion von Interferon-Gamma durch die T-Helferzellen allerdings negativ korreliert mit Alter und Risikofaktoren. „Interferon-Gamma ist ein antiviraler Faktor“, erklärt Sattler. Und genau an diesem

eine Rolle“, ordnet er die zahlreichen Ergebnisse aus den Publikationen der vergangenen Monate ein. Gerade beim Long-COVID, jenen „Nachwehen einer COVID-19-Erkrankung“, wie es Sander nennt, könnten Autoantikörper mitmischen, die als Reaktion auf die Infektion freigesetzt werden.

Umgekehrt müsse man aber auch vorsichtig sein, nicht in jede Korrelation eine Kausalität hineinzudichten. Ein Beispiel dafür sind Autoantikörper gegen Interferone. Diese Antikörper hemmen die Virenabwehr und dürften so auch den Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion verschlimmern. „Hier weiß man nicht immer, ob das ein Phänomen infolge einer schweren COVID-19-Erkrankung ist, oder ob diese Antikörper nicht vorher schon vorhanden waren

einer Sepsis um viele Größenordnungen höher als bei schwerem COVID-19. „Andere Entzündungsparameter wie das C-reaktive Protein sind aber stark erhöht“, fährt er fort. Somit gilt es also, die immunologischen Biomarker differenzierter zu betrachten und nicht voreilig mit anderen Immun-Überreaktionen über einen Kamm zu scheren.

Eine Besonderheit des neuen Coronavirus ist indes, dass das menschliche Immunsystem vor 2019 noch keinerlei Bekanntschaft mit dem Erreger machen konnte. „Gegen die vier endemischen Coronaviren haben wir alle von Geburt an eine gewisse Immunität, weil wir Antikörper über die Muttermilch und die Plazenta mitbekommen“, differenziert Sander hierzu. Kinder begegnen fortan immer wieder Erkältungsviren, während sie ein eigenes Immungedächtnis aufbauen.

Seit Ausbruch der Pandemie gibt es widersprüchliche Publikationen zur Frage, inwiefern solche Immunitäten gegen endemische Coronaviren ebenfalls vor SARS-CoV-2 schützen. Auch Sander ist zu diesen Fragen an Projekten unter Federführung der Charité beteiligt. Eine Publikation von Julian Braun *et al.* ist letzten Monat in *Nature* erschienen (587(7833): 270-4). Darin beschreiben die Autoren SARS-CoV-2-reaktive T-Zellen auch aus Spender-Seren gesunder Probanden, bei denen eine SARS-CoV-2-Infektion ausgeschlossen worden war. „Unsere Arbeit war im Prinzip die erste, die das gezeigt hat“, blickt Sander auf den Beginn der Pandemie zurück. Denn bereits im Frühjahr waren die Ergebnisse in einem *Preprint*-Manuskript vorgestellt worden. „Die Begutachtung hat dann einfach extrem lange gedauert“, erklärt Sander die späte reguläre Veröffentlichung.



Spricht nicht gerne von einem „Zytokinsturm“: Charité-Infektiologe Leif Erik Sander

Foto: HU Berlin

Botenstoff zur Virus-Bekämpfung fehlt es offenbar. Das könnte eine Erklärung dafür sein, warum zwar reichlich T-Helferzellen präsent sind und virale Strukturen erkennen, aber die Viren trotzdem nicht effektiv bekämpft werden.

Weil die T-Zellen daher so wichtig für die Abwehr sind, sollte man nicht allein auf die Antikörper im Blut schauen, wenn man über Immunität diskutiert, findet Sattler. Er blickt zurück in die Jahre 2002 und 2003, als das SARS-1-Virus ausgebrochen war. „Hierzu gibt es Daten, wonach spezifische T-Zellen damaliger Infizierter auch heute noch nachweisbar sind, fast zwanzig Jahre später.“ Er schlussfolgert: „Wahrscheinlich funktioniert das immunologische Gedächtnis für die T-Zellen besser als für die B-Zellen.“

Ebenfalls an der Berliner Charité geht Leif Erik Sander immunologischen Fragen zu COVID-19 nach. „Autoreaktivität spielt wohl

und den Patienten so für einen schweren Verlauf prädisponiert haben“, so Sander.

Letzteres legt eine internationale Studie nahe, die in vielen Patienten mit schweren Verläufen eine angeborene genetisch bedingte Autoimmunität gegen Interferone findet (*Science* 370(6515): eabd4585). Da hiervon mehr Männer als Frauen betroffen sind, könnte das auch eine der Erklärungen dafür sein, warum Männer im Mittel schwerer an COVID-19 erkranken.

Mögliche Kreuzimmunität

„Schweres COVID-19 ist ein Immun-Phänomen“, glaubt auch Sander. Allerdings spricht er nicht gern vom „Zytokinsturm“. „Das hält sich hartnäckig in Literatur und Presse, doch ich glaube, das stimmt so nicht.“ Denn die Spiegel proinflammatorischer Zytokine seien bei

Verrauschte T-Zellantwort

„Es verdichten sich Indizien, dass eine vorangegangene Infektion mit endemischen Coronaviren einen gewissen Schutz vor schweren Verläufen bieten könnte“, ordnet Sander die Befunde ein. Kreuzreaktivitäten könne man sogar ganz bestimmten Epitopen der Virusproteine zuordnen. Gleichzeitig warnt Sander vor einer Überinterpretation der Ergebnisse. „Es wurde ja gelegentlich vermutet, dass dadurch bald eine Herdenimmunität erreicht sei, aber das ist sicher nicht der Fall.“ Befürchtungen, dass Kreuzreaktivitäten oder Zweitinfektionen im Gegenteil sogar zu schlimmeren Verläufen führen könnten, teilt Sander hingegen nicht. Solche sogenannten Antikörper-abhängigen Verstärkungen der Virus-Replikation sind zum Beispiel zu Dengue beschrieben. „Aus meiner Sicht gibt es im Zusammenhang mit SARS-CoV-2 aber keine stichhaltigen Hinweise aus der Literatur“, beruhigt Sander. Auch

in Tiermodellen zum neuen Coronavirus habe man das bislang nicht beobachtet.

Plausibel findet Sander aber die Vorstellung, dass ein gealtertes Immunsystem weniger adäquat auf einen neuen Erreger reagiert. „Es scheint mit zunehmendem Alter mehr niedrig-affine kreuzreaktive Klone zu geben“, geht Sander auf die hohe Anzahl von T-Helferzellen ein, die man auch bei schweren Verläufen findet. Während bei jungen Menschen noch viele frisch aus dem Thymus ausgewanderte T-Zellen zirkulieren, greifen gealterte Immunsysteme vor allem auf ältere T-Zellen zurück; die Antwort ist dadurch weniger scharf und verrauschter.

Einen Blick auf langfristige Spuren, die SARS-CoV-2 im Immunsystem hinterlässt, wirft auch Winfried Pickl vom Institut für Immunologie der Medizinischen Universität Wien. Er und weitere Wiener Forschende haben ihre Resultate im Oktober vorab online veröffentlicht (*Allergy*, doi: 10.1111/all.14647). 109 Probanden hatten die Wissenschaftler zu ihren Symptomen befragt und deren Blut auf immunologische Marker untersucht. Alle 109 Studienteilnehmer hatten milde Krankheitsverläufe – womit gemeint ist, dass niemand intensivpflichtig wurde und nur acht von ihnen kurzzeitig ins Krankenhaus aufgenommen wurden.

Warum sind da immer noch Antigene?

Trotzdem zeigten die Probanden im Vergleich zu einer Kontrollgruppe auch zehn Wochen nach der Erkrankung weiterhin immunologische Veränderungen. So war die Anzahl der neutrophilen Granulozyten verringert. „Das sind ja unsere Bakterienfresser im Blut und Gewebe“, erklärt Pickl den Befund. Dafür sind die T-Helferzellen nach wie vor in erhöhter Anzahl unterwegs. „Interessant ist, dass auch die zytotoxischen Zellen noch klare Aktivierungszeichen zeigen“, ergänzt Pickl. Doch wogegen kämpfen diese Leukozyten? Dass noch aktives Virus im Körper vorhanden ist, hält der Immunologe für unwahrscheinlich, denn PCR-Tests sind nach dieser Zeit schon längst wieder negativ. „Die zytotoxischen T-Zellen brauchen aber Antigen-Präsentation, damit sie aktiv sind“, und so fragt sich Pickl: „Wie lange verweilt ein Fremd-Antigen im Körper?“ Möglicherweise verbleiben inaktive Virusbestandteile noch wochenlang in lymphatischen Geweben und halten die Leukozyten auf Trab.

„Was ebenfalls erstaunlich und gleichzeitig beruhigend ist“, fährt Pickl fort, „ist, dass nach dieser Zeit noch ein relativ großes Gedächtnis vorhanden ist – sowohl von T-Helferzellen als auch den B-Zellen“. Zwar habe sein Team das noch nicht Antigen-spezifisch abgeklärt, sondern stützt sich dazu auf eine rein

phänotypische Charakterisierung – doch man sei jetzt dabei, sich diese Immunität genauer anzuschauen.

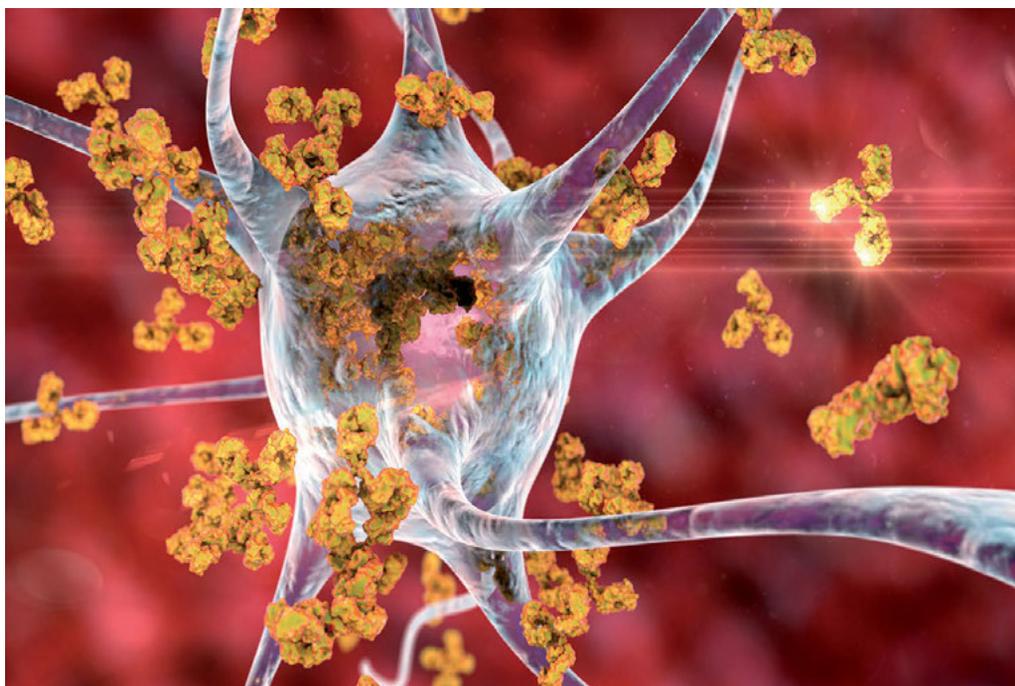
Sieben Schubladen für COVID-19

Über die Auswertung von Fragebögen unterschieden Pickl und Co. ihre Probanden außerdem nach klinischen Symptomen. „Wir wollten eine Ordnung reinbringen und haben uns gefragt: Welche Symptome gehen mit welchen anderen Symptomen immer gemeinsam einher.“ So kristallisierten sich sieben unterschiedliche Gruppen heraus. Etwa die grippalen Symptome mit Fieber, Schnupfen oder Schüttelfrost. Oder ein Cluster mit Magen-Darm-Beschwerden. Und jene mit einem Verlust des

junge oder mittelalte Menschen, die schwer erkranken, von einer Kontrollgruppe gleichen Alters unterscheiden, die nur leicht erkrankt ist.“ Nur so lassen sich schließlich andere Risiko-Variablen wie altersbedingte Begleiterkrankungen klarer ausklammern. „Dort liegt das eigentliche immunologische Geheimnis“, ist Pickl sicher.

Ein Henne-Ei-Problem

Auch wenn die Ergebnisse verschiedener Studien in unterschiedliche Richtungen zeigen oder sich gar zu widersprechen scheinen, so kristallisiert sich doch heraus, dass COVID-19 zwar viral ausgelöst wird, im weiteren Verlauf aber zu einer immunologischen Erkrankung wird. Doch ist es die Infek-



Werden nach SARS-CoV-2-Infektion Antikörper gebildet, die eigenes Gewebe attackieren (hier Nervenzellen)?

Illustr.: iStock / Dr_Microbe

Geruchs- und Geschmackssinns. „Uns hat überrascht, dass es da relativ wenig Überlappungen gab“, resümiert Pickl. Allerdings sind in der Studie die schwere Verläufe unberücksichtigt. Bleibt also die Frage, ob es mit anderen Kohorten dann doch mehr Überschneidungen dieser „Schubladen“ gäbe. Dennoch mag solch eine Bestandsaufnahme und eine Einteilung über eine Auswertung nach statistischen Kriterien helfen, die bislang doch sehr diffus und vielfältig erscheinenden Ausprägungen von COVID-19 besser zu überblicken.

Um zu verstehen, warum einige Menschen schwer erkranken und andere nicht, hält Pickl die Unterscheidung nach dem Alter für wenig zielführend. „Mich interessiert eher, wie sich

tion selbst, die bei einigen Menschen das Immunsystem verändert? Oder gibt es umgekehrt immunologische Eigenschaften, die jemanden mehr oder weniger empfänglich für einen schweren COVID-19-Verlauf machen? Dieses Henne-Ei-Problem zu lösen, könnte auch beim Umgang mit der Pandemie helfen. Vor allem, wenn man geeignete Biomarker hätte, um früh vorzusagen, wer wahrscheinlich schwer erkrankt und wem man frühzeitig welche immunmodulierenden Medikamente verabreichen sollte. Sicher wird sich manch ein Puzzleteil, das derzeit so gar nicht passen will, am Ende doch in ein entsprechendes Gesamtbild einfügen.

Mario Rembold

IM CORONA-GESPRÄCH: VIOLA PRIESEMANN, GÖTTINGEN

„Schade, dass es im Herbst nicht geklappt hat“

Viola Priesemann, Leiterin der Göttinger MPI-Forschungsgruppe zur Theorie neuronaler Systeme, modelliert eigentlich, wie sich die neuronale Aktivität im Gehirn ausbreitet. Seit dem Frühjahr jedoch nutzt sie diese Expertise vor allem, um die Ausbreitung von SARS-CoV-2 in Populationen zu studieren. Im Interview ordnet sie die Corona-Maßnahmen ein und erklärt, worauf wir in Zukunft achten sollten.

Laborjournal: Die Anzahl an SARS-CoV-2-Neuinfektionen war Anfang November 2020 in Deutschland stark gestiegen. Wie schätzen Sie diese Situation ein?

Viola Priesemann » Die Ausbreitung war außer Kontrolle geraten. Im Sommer war es Deutschland gelungen, einen Großteil der Infektionsketten nachzuverfolgen. Bei niedrigen Fallzahlen können Gesundheitsämter schneller sein als die virale Inkubationszeit von zwei bis fünf Tagen – und die Kontaktnachverfolgung funktioniert. Sind die Ämter aber mit mehr Fällen konfrontiert, gerät die Ausbreitung leicht außer Kontrolle. Denn sie verstärkt sich selbst. Je mehr Virusträger nicht isoliert sind oder nicht wissen, dass sie infektiös sind, desto mehr tragen sie zu dessen Ausbreitung bei und umso schwieriger ist es, die Ausbreitung einzufangen.

»Behörden können nur eine Hälfte der Kontrolle leisten, die andere muss jeder Einzelne beitragen.«

Diesmal hatte Deutschland also zu spät reagiert?

Priesemann » Zu spät ist man zum Glück nie. Aber je früher reagiert wird, desto weniger einschneidend brauchen Maßnahmen ausfallen, um einen Ausbruch einzudämmen. Vor allem in der Phase exponentiellen Wachstums gibt es drei Gründe, warum frühes Reagieren gut ist: Erstens ist es viel schwieriger, ein System bei hohen Fallzahlen wieder zu stabilisieren, da die Anzahl unerkannter Virusträger überproportional steigt. Zweitens verdoppeln sich dann die Fallzahlen binnen weniger Tage. Anfang November 2020 beispielsweise geschah dies innerhalb von sieben bis zehn Tagen. Und jede Verdopplung müssen wir natürlich auch schnellstmöglich wieder runter. Für jedes Zögern müssen Lockdown-Maßnahmen also entsprechend länger andauern. Entscheidend ist jedoch der dritte Punkt: Bei exponentiellem Wachstum überschreiten wir erst die Kapazitäten der Gesundheitsämter für Virustests und Nachverfolgung und bald darauf die der



Viola Priesemann

Fotos (2): Joao Pinheiro Neto

Krankenhäuser. Die Sterblichkeit steigt dann deutlich infolge unzureichender Behandlung von Patienten.

Auf die Anzahl freier intensivmedizinischer Betten zu schauen, ist also fehlgeleitet?

Priesemann » Natürlich ist das eine wichtige Grenzlinie unseres Gesundheitssystems. Aber uns stehen in Deutschland rund 1,4 Mil-

lionen PCR-Tests pro Woche zur Verfügung. Die 20.000 Neuinfektionen pro Tag von Anfang November 2020, also 140.000 pro Woche, bedeuten eine zehnpromtente Positivrate unserer Testkapazitäten. Viele Verdachtsfälle konnten somit gar nicht getestet werden, einfach weil die PCR-Ressourcen fehlen. Und das stellt ein erhebliches Problem für die Eindämmung dar. Deshalb müssen wir immer auf die Kipppunk-

te in der Testkapazität und in der Kontaktnachverfolgung achten!

Reicht in einer solchen Situation denn ein „Lockdown light“ für vier Wochen aus?

Priesemann » Das kann ich nicht für den Einzelfall beantworten. Allerdings kann ich eine allgemeingültige Einschätzung abgeben. Um die Anzahl an Neuinfektionen zu reduzieren, müssen wir R-Werte über 1 deutlich unter diese Schwelle drücken. Im Frühjahr ist uns das gelungen, der R-Wert sank durch die Lockdown-Maßnahmen auf 0,7. Dadurch halbierten sich die Fallzahlen, nach anfänglicher Verzögerung, jede Woche. Gelingt das erneut, können wir innerhalb weniger Wochen in fast allen Landkreisen zurück in einen metastabilen Bereich bei niedrigen Fallzahlen kommen. Dieser metastabile Bereich hat einen klaren Vorteil: Gesundheitsämter könnten SARS-CoV-2 Tests und Kontaktnachverfolgung wieder flächendeckend durchführen.

Selbst dann können Behörden aber nur eine Hälfte der Kontrolle leisten. Die andere Hälfte muss immer von jedem Einzelnen kommen. Ohne die Leistung der Gesundheitsämter müsste jeder seine Kontakte um einen Faktor drei bis vier reduzieren. Können sie zügig arbeiten und sind nicht überlastet, reicht Faktor zwei.

»Das extrem wichtige menschliche Moment können wir nur schwer modellieren.«

Würden verbesserte PCR-Pooling-Verfahren oder gar populationsweite Massentests die Reproduktionszahl schneller senken?

Priesemann » Im Modell können wir das wunderbar berechnen. Schafften wir es, jede Person einmal pro Woche zu testen und falls nötig in Quarantäne zu schicken, wäre theoretisch eine lokale Auslöschung des Virus möglich. Die Frage ist jedoch, welche Anstrengung ist uns das wert und sind alle dafür notwendigen Ressourcen verfügbar? Außerdem wird es immer wieder einen Eintrag von Viren geben, der lokal eine neue Infektionskette mit einem Basisreproduktionswert von bis zu 3,3 löst. Um eine Eradikation zu erreichen, bräuchten wir also mindestens in Europa Einigkeit. Mittelfristig ist es somit realistisch, einen metastabilen Bereich mit einer Wochen-Inzidenz von unter fünfzig Neuinfektionen pro hunderttausend Personen anzustreben. Die Ausbreitung von SARS-CoV-2 wäre dann unter Kontrolle, und wir könnten auch einen gewissen Eintrag aus dem Ausland kompensieren.

Welche Strategie empfehlen Sie also, um zukünftige Ausbrüche zu verhindern?

Priesemann » Fallzahlen sinken nur, wenn wir ein R deutlich unter 1 erreichen. In dem Moment ist es entscheidend, einen Lockdown lange genug aufrechtzuerhalten, um die Kontrolle in allen Landkreisen zurückzuerlangen. In Zukunft müssen lokale Ausbrüche dafür konsequent früher eingedämmt werden. Es ist schade, dass das diesen Herbst nicht geklappt hat. In manchen Landkreisen stiegen die Fallzahlen erst über fünfzig, dann über einhundert pro hunderttausend Einwohner, aber es wurde nicht konsequent dagegen gearbeitet. Wahrscheinlich wurden exponentielles Wachstum und sich selbstverstärkende Dynamiken wieder unterschätzt. Wahrscheinlich wurde ebenso verkannt, dass unerkannte, also nicht in Quarantäne befindliche Virusträger eine unkontrollierte Situation in Nachbarkreise tragen. Im Idealfall muss jeder Landkreis reagieren, bevor die Fünfigermarken überschritten wird. Das wäre Prävention. Aber natürlich kann die Regierung nichts vorschreiben, was die Gesellschaft nicht mitträgt. Und Anfang September waren die Fallzahlen anscheinend noch nicht hoch genug für umfangreiche Maßnahmen.

Eine außer Kontrolle geratene Situation kann also auch über Monate außer Kontrolle bleiben?

Priesemann » Nein, das ist unwahrscheinlich. Wenn eine Eindämmungsstrategie versagt und die Fallzahlen derart hochschnellen, dass die Krankenhäuser überlastet werden, halten sich mehr und mehr Leute von sich aus zurück. Viele Menschen würden dann sicherlich auch stärkere Maßnahmen fordern. So extrem wichtig dieses menschliche Moment für die Ausbreitungsdynamik ist, so schwer können wir es aber modellieren und genau vorhersagen.

Welche Rolle in der Kontaktnachverfolgung spielen Knotenpunkte zwischen verschiedenen Netzwerken an Personen?

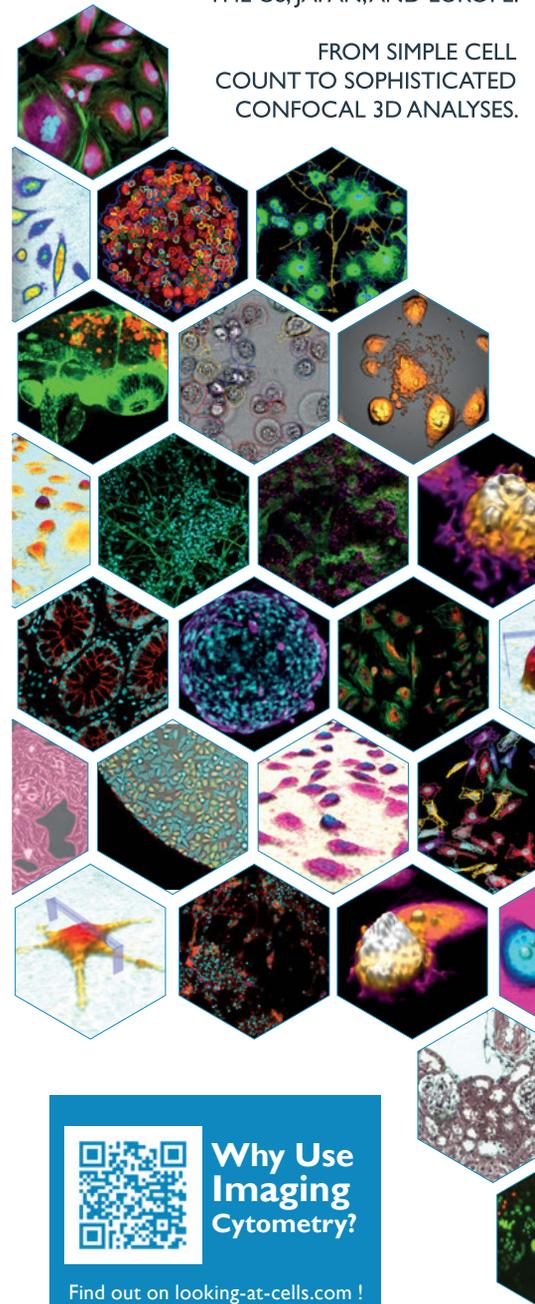
Priesemann » Jede Nachverfolgungsstrategie bei COVID-19 verpasst Kontakte – auch aufgrund von asymptomatischen Personen oder solchen, die die Auflagen nicht ernst nehmen. Aus Sicht unserer Modellrechnungen ist es undramatisch, einzelne Personen zu übersehen oder einen kleinen Teil von ihnen nicht zu testen. Entscheidend ist, dass die Gesundheitsämter einen guten Teil der Kontakte zügig nachverfolgen können.

Außerdem ist es wichtig, dass sich Personen mit Symptomen vorsorglich isolieren, um keine neue Infektionskette auszulösen. Erst nach fünf Tagen Wartezeit sollten sie sich testen lassen. Einerseits ist es zwar richtig, dass jede Infektion so früh wie möglich entdeckt werden sollte, andererseits lässt sich das Virus in den

LOOKING AT
CELLS
www.looking-at-cells.com

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

FROM SIMPLE CELL
COUNT TO SOPHISTICATED
CONFOCAL 3D ANALYSES.



Why Use
Imaging
Cytometry?

Find out on looking-at-cells.com !

CENiBRA
life science solutions

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

ersten Tagen nach Ansteckung nicht nachweisen. Fünf Tage Inkubationszeit sind deshalb eine gute Daumenregel.

Diese recht kurze Inkubationszeit erschwert es auch, große Cluster einzufangen. Werden Cluster erst spät entdeckt, müssen vielleicht schon Tochtercluster isoliert werden. Das wird exponentiell aufwendiger. Da jede infizierte Person ein *Superspreading-Event* auslösen kann, ist auch die Kontaktnachverfolgung kleiner Infektionsketten wichtig.

Sehen Sie eine Alternative zur Schließung von Gastronomie- und Kulturbetrieben als eine der ersten Maßnahmen?

Priesemann » Um einen R-Wert von 0,7 zu erreichen, brauchen wir jeden Baustein. Da muss die Bundesregierung jedes Mal eine Güterabwägung vornehmen und wählt dann hoffentlich ausreichend viele Bausteine aus. Im Sommer war etwa eine von hunderttausend Personen infiziert und befand sich dann meist in Quarantäne, also nicht in einer Gaststätte oder im Theater. Selbst bei Veranstaltungen mit hundert oder tausend Leuten war daher die Wahrscheinlichkeit extrem gering, eine infizierte Person zu treffen. Infolge der niedrigen Fallzahlen war es also nicht überraschend, so gut wie keine Ausbrüche dort zu sehen.

Bricht die Kontaktnachverfolgung aber unter zu hohen Fallzahlen zusammen, befinden sich mehr asymptomatische und unentdeckte Virusträger in Restaurants und Hotels wie auch auf Kulturveranstaltungen. Sie sind das Hauptproblem. Denn sie tragen, ohne dass sie es wollen, zur Ausbreitung des Virus bei und machen die Eindämmung so schwierig. In einer solchen Situation müssen wir den Gesundheitsämtern Luft verschaffen, indem wir Kontaktmöglichkeiten reduzieren und gleichzeitig auf die Vernunft der Bevölkerung setzen, das auch zu Hause zu tun. Einen Effekt sehen wir jeweils erst zwei Wochen später.

»Im Idealfall wissen wir, wie stark einzelne Parameter die Ausbreitungsdynamik beeinflussen.«

Superspreading-Events werden als Triebfaktor der Pandemie-Entwicklung diskutiert. Wie gewichten Sie diese in Ihren Modellrechnungen?

Priesemann » Wir haben sie nicht speziell analysiert. Bei hohen Fallzahlen wie im Frühjahr mittelt sich eine Überdispersion, also eine hohe Varianz in den Daten, durch den zentralen Grenzwertsatz heraus. Es ist dann nicht mehr so wichtig, ob Fälle aus vielen kleinen *Events* oder aus einem *Superspreading-Event*

stammen. Für Eindämmungsmaßnahmen oder bei steigenden niedrigen Fallzahlen spielen *Superspreading-Events* allerdings eine wichtige Rolle. Überschreiten sie den Kippunkt der Kontaktnachverfolgung, destabilisiert das den Landkreis, was dann das Gesamtsystem beeinflussen kann.



Viola Priesemann: „Die Dynamik der Virusausbreitung ist ähnlich derjenigen von neuronalen Aktivitäten.“

Die Homogenität der Bevölkerung hat auf Ihre Modellrechnungen also nur untergeordneten Einfluss?

Priesemann » Wir bearbeiten verschiedene Fragestellungen und nutzen auf jede Frage zugeschnittene Ansätze und Modelle. Zum Beispiel spielt die Altersverteilung eine entscheidende Rolle, um den Zusammenhang zwischen Fallzahlen und Todeszahlen zu verstehen. Im Sommer stiegen die Fallzahlen stark an, die Todeszahlen aber blieben konstant. Diesen scheinbaren Widerspruch konnten wir nur durch eine inhomogene Betrachtung auflösen: Die Ausbreitung im Sommer fand hauptsächlich unter jüngeren Personen statt. Bei den über Sechzigjährigen gab es dagegen kaum einen Zuwachs der Fallzahlen. Sie sind gut geschützt worden. Ab September stiegen dann die Fallzahlen auch bei den Älteren, was sich zeitversetzt in den Todeszahlen widerspiegelte. Denn schwere COVID-19-Symptome mit Todesfolge sind bei Älteren ja deutlich häufiger. Das zeigt uns, wie wichtig es ist, Inhomogenität etwa in der Altersverteilung zu betrachten.

Wie spiegeln Sie die Altersverteilung in Ihren Modellsystemen wider?

Priesemann » Unser im Frühjahr in *Science* publiziertes Modell nimmt nur eine homogene

ne Verteilung Infizierter an. Aktuell erweitern wir es, indem wir ihren Ansteckungszeitpunkt, ihre Altersstruktur, ihre geographische Verteilung, die Interaktion zwischen Altersgruppen, die mögliche Dunkelziffer, die Anzahl an Virustests und letztlich die Todesfälle einfügen. Um das Modell an die komplexen Daten zu fit-ten, verwenden wir Markov-Chain-Monte-Carlo-Algorithmen innerhalb Bayesscher Verfahren. Wir hoffen, damit genauere Rückschlüsse über die Wirksamkeit von Maßnahmen, auch in der gegenwärtigen zweiten Welle, zu erzielen.

Was prädestiniert die rechnerisch aufwendige Bayes-Statistik denn genau dafür?

Priesemann » Mit ihr können wir die Unsicherheiten über unser Wissen abbilden. Beispielsweise war im Frühjahr wenig darüber bekannt, wie lange jemand infektiös ist. Da Bayesche Verfahren Wahrscheinlichkeitsverteilungen für dieses Vorwissen einbeziehen, können wir Erwartungswerte für die Dauer der Infektiosität sowie ihre Unsicherheiten abbilden. Wir wussten auch nicht, wie schnell Neuinfektionen in Statistiken erscheinen. Jetzt können wir eine Verteilung dieser Meldeverzögerungen sowie unsere Unsicherheit darüber aufnehmen. Dann fitten wir ein Modell mit diesem Vorwissen an die Fallzahlen und finden heraus, welche Modelle die Gesamtheit an Daten wie gut erklären. Im Idealfall wissen wir danach besser, wie stark jeweils einzelne Parameter die Ausbreitungsdynamik beeinflussen.

Sie sind unter anderem für Ihre Arbeiten zur Ausbreitungsdynamik in Nervensystemen bekannt. Wie eignet sich diese Expertise zur Modellierung von Infektionsgeschehen?

Priesemann » Die Klassen von Modellen, mit denen sich beides approximieren lässt, sind relativ ähnlich. Neuronale Aktivität soll im zentralen Nervensystem durchpropagieren, etwa vom Auge über den Cortex zur Hand. Gleichzeitig darf sie aber auch nicht exponentiell wachsen und außer Kontrolle geraten. Beides wird erreicht, indem jedes Neuron sein lokales Netzwerk aus anderen Neuronen je nach deren Zustand aktiviert. Wir interessieren uns dabei besonders für homöostatische Kompensationsmechanismen, die eine Selbstorganisation ermöglichen. Komplementär zu Ausbreitungsprozessen erforschen wir diese Selbstorganisation, also das lokale Lernen von neuronalen Netzen zum Zwecke der Informationsverarbeitung.

Noch mal zurück zur Infektions-Modellierung: Beeinflussen biochemische Parameter wie die Dauer von B- und T-Zell-Immunitäten Ihre Modellrechnungen?

Priesemann » Ich bin keine Virologin, auch wenn ich gerne und regelmäßig mit Leuten aus

der Klinik spreche. In unserem Modell gehen wir davon aus, dass jeder Infizierte im Mittel für eine gewisse Zeit infektiös ist. In Realität ist dieser Parameter natürlich komplexer. Am Anfang ist das infektiöse Potenzial höher, später nimmt es ab, weil Patienten krank im Bett liegen oder gesunden. Da das noch nicht gut genug bekannt war, haben wir uns für Standardliteraturverteilungen entschieden.

Und welchen Einfluss hätten Impfstoffe in der langfristigen Perspektive?

Priesemann » Natürlich werden sie eine Rolle spielen, zum Beispiel um Risikopersonen zu schützen. Wir hoffen, dass ein Impfstoff eine starke Wirkung zeigen wird. Ob er aber für eine baldige Herdenimmunität reichen wird, ist noch lange nicht klar.

Welche der AHA-Maßnahmen – also Abstand, Hygiene, Alltagsmaske – haben laut Ihren Modellrechnungen den größten Einfluss auf die Pandemie-Entwicklung?

Priesemann » Bisherige Studien kommen zu verschiedenen Ergebnissen. Die einzelnen

Maßnahmen tragen jeweils fünf bis zwanzig Prozent bei. Vieles hängt vom Kontext ab. Analysieren wir zum Beispiel die präventiven Schulschließungen des Frühjahrs, sehen wir kaum einen Effekt. Denn aus Schulen waren vor deren Schließung kaum Neuinfektionen bekannt. Unsere Modelle können keine Aussagen treffen, ob das Infektionsgeschehen an Schulen stattgefunden hätte. Insofern interpretiere ich alle Ergebnisse zum Einfluss einzelner Maßnahmen quasi *with a grain of salt*. Wir haben einfach kein kontrolliertes Laborexperiment hier.

»Am Ende gilt natürlich immer:
All models are wrong, but some are useful.«

Wie weit müssen Sie Ihre Modelle deshalb vereinfachen? Wie robust sind sie?

Priesemann » Die spannende Frage ist: Sind einfache oder komplexe Modelle besser? Das Newtonsche Gravitationsgesetz beispiels-

weise beschreibt wunderbar, wie ein Apfel vom Baum fällt. Aber es ist ein simplifiziertes Modell vom Fallen. Ein Blatt fällt ja ganz anders. Um Fragen zu komplexen Systemen korrekt zu beantworten, müssen wir komplexe Systeme geschickt simplifizieren. Zu viele, eventuell schlecht bestimmte Parameter können Modelle verzerren. Zu wenige Parameter beschreiben das System möglicherweise nur unzureichend. Zum Beispiel wäre es für die Berechnung der Reproduktionszahl wichtig, den Eintrag von Infektionen aus anderen Landkreisen und dem Ausland einzubeziehen. Dieser Parameter ist aber nicht gut bekannt. Nach meiner Erfahrung sind geschickt gewählte, einfache Modelle für eine erste Abschätzung hilfreich, weil sie einen robusten Überblick über entscheidende Parameter erlauben und gut kontrollierbar sind. Am Ende gilt natürlich immer: *All models are wrong, but some are useful*. Um grundlegende Mechanismen der Ausbreitung von SARS-CoV-2 zu verstehen, waren Modelle in vielen Bereichen bisher jedenfalls sehr nützlich.

Interview: Henrik Müller (03.11.2020)

phcbi



VIP ECO ULT-FREEZER - FÜR DIE SICHERSTE LAGERUNG IHRER PROBEN



MDF-DU502VH
528L

MDF-DU901VHL
845L

MDF-DU702VH
729L

- einzigartige Temperaturstabilität
- geringe Wärmeabgabe sowie niedriger Energieverbrauch
- langlebiger, drehzahlgesteuerter Kompressor
- elektronisches Druckausgleichsventil
- beheizte Tüрдichtungen zur Vermeidung von Eisbildung am Rahmen
- VIP-Plus Isolierung
- Optionale Hybrid-Wasserkühlung, welche auch bei Unterbrechung der Wasserversorgung einen störungsfreien Betrieb ermöglicht

> ab Lager lieferbar

VIP-ECO ULT-Serie: Ausgezeichnet mit dem Good Design Award – als einer der energieeffizientesten sowie leistungsstärksten -86°C Freezer weltweit.

Weitere Informationen unter: www.phchd.com/de/biomedical



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (34)

Wie konnte es eigentlich so weit kommen?

COVID? Trump? Nein, diesmal soll es – auch zur vorweihnachtlichen Entspannung – um die Frage gehen, wieso heutzutage wissenschaftliche Karrieren ganz wesentlich vom Journal Impact Factor (JIF) sowie der Einwerbung möglichst vieler Drittmittel abhängen.

Drehen wir das Ganze um: Warum geraten Inhalte, Originalität und Verlässlichkeit von Forschungsergebnissen oft zur Nebensache, wenn sich Kommissionen die Köpfe darüber heiß reden, wen man in die eigenen Reihen aufnehmen will – und wen nicht. Oder wenn darüber debattiert wird, welche Anträge es verdienen, gefördert zu werden. Kurzum, folgen Sie mir auf eine kurze und unvollständige Geschichte der Mechanismen, mit denen man

»Es galt, das von Gott geschriebene Buch der Natur zu dechiffrieren. Wissenschaft war Gottesdienst.«

in *Academia* heute zu etwas kommt. Vielleicht ergeben sich aus dieser historischen Perspektive ja sogar Hinweise, wie wir dem Schlamassel, in dem wir uns befinden, wieder entkommen können. Doch ich eile voraus. Beginnen wir dort, wo alles begann: bei den Gründervätern der modernen Wissenschaft.

Die frühen Pioniere modernen wissenschaftlichen Arbeitens wie Galileo, Hooke, Boyle oder Newton waren *Gentlemen Scientists*. Nicht nur waren diese ausnahmslos Männer, sie waren auch alle finanziell unabhängig – entweder per Geburt oder durch Mäzenatentum. Getrieben von der Neugier, „wie die Welt funktioniert“, war ihr Ziel natürlich nicht nur, Wissen zu produzieren, sondern auch Ruhm und Ehre zu erlangen. Dabei sahen sie den Nutzen des so erworbenen Wissens nicht darin, die Grundlagen für eine rationalere Aneignung der Natur durch den Menschen zu schaffen. Weit gefehlt – diesen allesamt tief religi-

ösen Herren ging es ganz wesentlich darum, das von Gott geschriebene Buch der Natur und damit die Ordnung der Welt zu dechiffrieren – und am Ende dadurch tieferen Glauben und gottesfürchtigeres Verhalten zu befördern. Wissenschaft war Gottesdienst. Daher förderten die Fürsten und Könige damals auch nicht die Wissenschaftler, sondern die Erfinder und Ingenieure, denn nur sie versprachen Hilfe dabei, sich die Welt durch Eroberung und Krieg Untertan zu machen.

Der Umgang, den Newton und Kollegen mit ihrer Konkurrenz pflegten, war allerdings häufig alles andere als *Gentleman-like*. Schließlich ging es um Primat und Posterität. Ausgangspunkt ihrer Ideen und Hypothesen war das, was die Wissenschaftshistorikerin Lorraine Daston *Ground Zero Empiricism* nannte. Sie schrieben also auf ein fast leeres Blatt.

Die Forscher-*Community* war sehr übersichtlich damals. Vielleicht ein paar Hundert, maximal ein paar Tausend Gleichgesinnter weltweit, lose organisiert in Akademien, in denen man sich gegenseitig Theorien und Experimente vorstellte und kritisierte. Publiziert wurde neben Büchern hauptsächlich in den Annalen der nationalen wissenschaftlichen Akademien. Die *Royal Society* Englands war dabei führend in Geschwindigkeit und Reichweite: Zweimal im Jahr wurden Exemplare gedruckt, beispielsweise achthundert Stück im Jahr 1829, und an korrespondierende Akademien und ausgewählte Wissenschaftler versandt. Häufig verging dabei nicht mehr als ein halbes Jahr zwischen Vortrag beziehungsweise Einreichung und Veröffentlichung. Konkuriert wurde damals natürlich nicht um Stellen oder Forschungsförderung, sondern um Reputation sowie Zugang zu diesen Akademien und deren internationaler Korrespondenz. Neben der Originalität und Güte der Wissenschaft dürften hier sicher auch damals schon Hierarchien, Beziehungen und Machtspiele wichtig gewesen sein.

Mit dem zunehmenden Verständnis dessen, was die Welt im Innersten zusammenhält, begann man sich aber auch vermehrt für die Nützlichkeit der wissenschaftlichen Erkennt-

nisse zu interessieren. Als sich bürgerliche Gesellschaften etablierten und die Industrialisierung im 18. und 19. Jahrhundert aufblühte, begannen die Staaten, Wissenschaft systematisch zu organisieren – und diese insbesondere über Universitäten zu fördern. Maxwell, Pasteur, Virchow und Co. waren universitäre Brotwissenschaftler, die staatlich alimentiert forschten. Auch ihnen ging es nicht um Reichtum, sondern immer noch vorrangig um den Fortschritt des Wissens sowie den darüber zu erlangenden Ruhm.

Gleichzeitig spezialisierten sich die Wissenschaften mehr und mehr, Fachjournale kamen auf und wurden neben Vorträgen zum wichtigsten Medium des wissenschaftlichen Diskurses. Noch jedoch kannten sich alle Wissenschaftler eines Gebietes. In Wort und Schrift focht man wissenschaftliche Kontrover-



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.

Sämtliche Folgen der „Einsichten eines Wissenschaftsnarren“ gibt es unter www.laborjournal.de/rubric/narr

sen nicht anonym, sondern von Angesicht zu Angesicht aus. Neu war allerdings die akademische Konkurrenz um die Anstellung als Assistent oder die Berufung und Verstetigung als Professor. Wichtig waren dabei vor allem die Reputation unter den Kollegen, aber natürlich auch akademische Hierarchien sowie Zugehörigkeiten zu „wissenschaftlichen Schulen“.

Quantitative bibliometrische Indikatoren oder Drittmittel spielten auf jeden Fall keine Rolle, denn die gab es zu dieser Zeit ja noch nicht. Auch nahm man es damals schon mancherorts nicht so genau mit der guten wissenschaftlichen Praxis, wenn es nur dem akademischen Fortkommen diente. Charles Babbage (der mit der mechanischen Rechenmaschine) beschrieb bereits 1830 in seinen *Reflections on the Decline of Science in England, and on Some of Its Causes* die wesentlichen auch heute noch praktizierten Spielarten der unsauberen Wissenschaft. Er unterschied dabei *Hoaxing* (Fabrizieren), *Forging* (Fälschen), *Trimming* (selektive Datenanalyse) und *Cooking* (unsaubere Statistik).

Im frühen zwanzigsten Jahrhundert kamen die Drittmittel dazu. Unmittelbar nach dem verlorenen Ersten Weltkrieg hatten die

deutschen Universitäten und Akademien samt der Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft (die heutige Max-Planck-Gesellschaft) eine Idee, wie sie ihre durch Krieg und Krise klamme Finanzsituation aufbessern könnten. Sie gründeten die „Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft“ (deren Rechtsnachfolger bekanntlich die Deutsche Forschungsgemeinschaft, die DFG, ist) und konnten so auf Antragsbasis individuelle Wissenschaftler fördern. Allerdings lief dies zunächst ganz anders ab als heute. Heute noch

»Am Ende des Zweiten Weltkriegs hatte die Nützlichkeit der Forschung oberstes Primat.«

bekannt ist der Antrag von Otto Warburg an die Notgemeinschaft, der lediglich aus den Worten bestand: „Ich benötige 10.000 (zehntausend) Mark – Otto Warburg“. Vermutlich wurde er genehmigt, aber nicht nach Begutachtung. Der Name Warburg war ausreichend.

Ein paar Jahre später wurde dann auch noch das Parteiabzeichen wichtig. In den Zeiten einer „Deutschen Physik“ war Gesinnung

und Parteizugehörigkeit natürlich auch für die Einstellung oder Berufung an der Universität ein wesentliches Kriterium. Die Evaluation nach *Journal Impact Factor* (JIF) und eingeworbenen Drittmitteln war aber immer noch in weiter Ferne!

Erst durch den Zweiten Weltkrieg änderte sich dieses System ganz grundsätzlich, und zwar weltweit. Während des Krieges kam es nämlich zu einer bisher ungekannten Industrialisierung der Forschung, am konsequentesten in den USA. Forschungsprogramme, die die Grundlagen zur Entwicklung von Langstreckenraketen, RADAR, Atombombe, Computern und so weiter lieferten, wurden mit gigantischen Summen ausgestattet und generalstabsmäßig exekutiert. Am Ende des Zweiten Weltkriegs war der Großteil der universitären (Natur-)Wissenschaft im Dienste des Militärs. Nützlichkeit der Forschung, hier zur Sicherung militärischer Überlegenheit, hatte jetzt oberstes Primat. So sehr, dass man sich damals um das Überleben der *Blue-Skies*-Grundlagenforschung ernsthaft Sorgen machen musste.

Heute noch viel gelesen und zitiert wird aus dieser Zeit etwa Vannevar Bushs Bericht *„Science, The Endless Frontier“*. Im Auftrag des

INTEGRA

DIESE PIPETTE HAT DEN DREH RAUS VOLUMEN BLITZSCHNELL EINSTELLEN

EVOLVE Manuelle Pipette

Im Gegensatz zu herkömmlichen Pipetten, bei welchen lediglich ein einzelner, rotierender Dosierknopf zur Volumeneinstellung benutzt werden kann, bietet EVOLVE drei individuelle Räder zur direkten Einstellung jeder Ziffer des Volumens. Dieser revolutionäre Ansatz erlaubt Benutzern das Volumen mehr als 10-mal schneller einzustellen.



VIAFLO



VOYAGER



ASSIST PLUS



VIAFLO 96 | 384



www.integra-biosciences.com

US-amerikanischen Präsidenten 1945 erstellt, gilt der Bericht auch heute noch als Manifest des staatlichen Auftrages, Forschung auch um ihrer selbst willen zu fördern. Denn schließlich liefere die Grundlagenforschung das Wissen für spätere, noch nicht antizipierbare Anwendungen. Auch schrieb Bush dem Staat ins Stammbuch, für wissenschaftlichen Nachwuchs zu sorgen – und sich inhaltlich bei alledem möglichst rauszuhalten.

Diese Entwicklungen katalysierten einen steil ansteigenden Forschungs-Output – so

»Die Produktivität von Wissenschaft ist stark zurückgegangen.«

wohl wegen der immer weiter zunehmenden Spezialisierung der verschiedenen Disziplinen als auch aufgrund der steigenden Staatsausgaben für akademische Forschung. Trotzdem war das alles für die Forscher selbst in ihren Spezialgebieten und sogar darüber hinaus noch immer recht überschaubar. Editoren entschieden auf ihren Schreibtischen über die Publikation von Manuskripten, der *Peer Review*, wie wir in kennen, war noch nicht geboren. Pro Fach gab es nur einige wenige Journale, publiziert in den jeweiligen Landessprachen. Man tauschte sich immer noch vor allem auf nationaler Ebene aus – und dort wurde auch entschieden, wer „exzellent“ ist und wer nicht.

Irgendwann, so etwa in den Achtzigerjahren des vorigen Jahrhunderts, erreichten die exponentielle Wissensproliferation, die Spezialisierungen, aber auch die schiere Menge von „Wissensproduzenten“ eine kritische Schwelle. Es wurde immer schwieriger, die Qualität und Originalität von Forschern nach Kenntnis der Inhalte zu beurteilen und damit Förder- und Karriereentscheidungen zu treffen. Dazu kam die in den späten Sechzigerjahren weit hin einsetzende Auflehnung gegen verstaubte Hierarchien. Der Wunsch nach Objektivierung und Quantifizierung von Leistung, auch in der Forschung, war geboren. Dazu kam, dass sich in der Folge dieser Entwicklungen mittlerweile auch eine Hierarchie der Journale etabliert hatte, die durch Eugene Garfields geniale Erfindung des *Impact Factors* im Jahr 1955 quantifizierbar wurde – und von ihm (und den Verlagen) folgerichtig auch massiv kommerzialisiert wurde.

Der Rest ist Geschichte. Laut UNESCO forschen allein in Deutschland mittlerweile mehr als 400.000 Vollzeitwissenschaftler, weltweit sind es viele Millionen. *Welcome to the Club!*

Diese Wissenschaftlermasse publiziert heute jährlich Millionen von Artikeln. Zudem ist innerhalb eines Jahrhunderts die mittlere Anzahl von Autoren von eins auf sechs an-

gestiegen. In diesen hundert Jahren ist aber auch die Produktivität von Wissenschaft, definiert als das Verhältnis von Output an Wissen zu Input in die Wissenschaft, stark zurückgegangen. Wir wissen nämlich schon recht viel, gute Ideen sind rarer geworden, die niedrig hängenden Früchte sind gepflückt, alles wird immer komplexer – Inhalte wie Methoden.

Dass es dennoch weiter vorwärtsgeht, liegt daran, dass die Zahl der Wissenschaftler (Input!) parallel etwa um denselben Faktor zugenommen hat – vermutlich sogar überproportional (Zitate für all dies wie immer unter <http://dirnagl.com/lj>). Folglich braucht es immer mehr Wissenschaftler, genauso wie immer kompliziertere und teurere Apparate, um der Natur weiterhin ihre Geheimnisse zu entreißen.

Der anschwellende akademische Massenbetrieb der letzten Jahrzehnte bot dabei auch ein ausgezeichnetes Substrat für die vermeintliche Perfektionierung objektiver, einfacher und transparenter Kriterien zur Beurteilung von Forschern und Forschung: JIF, Hirsch-Faktor, Drittmittel,... Wozu etwa Artikel von Bewerbern oder Antragstellern lesen, wenn man weiß, dass deren *Impact Factor* im Mittel bei 20,162 liegt? Oder eben *nur* bei 6,531? (Man beachte die beeindruckende Genauigkeit des Indikators: In den meisten Lebensläufen und Anträgen wird er mit drei Nachkommastellen angegeben!)

Dummerweise beruht diese Objektivierung der Güte von individueller Wissenschaft auf falschen Prämissen: Der JIF misst, wenn überhaupt irgendetwas, die Popularität des jeweiligen Journals und Faches. Dazu kommt, dass achtzig Prozent der Arbeiten in *Nature* und Co. von lediglich zwanzig Prozent der Artikel (inklusive Reviews) erwirtschaftet werden. Die überwiegende Mehrheit der Artikel in diesen gerne auch als „*Glam*“ Journals bezeichneten Zeitschriften zieht folglich nicht mehr Zitationen als diejenigen, die lediglich in einer allenfalls *guten* Fachzeitschrift veröffentlicht wurden. Oder auch gar keine.

Noch korrosiver als diese Untauglichkeit der Metriken war allerdings, dass damit zwei lange bekannte Phänomene wirksam werden konnten. Das eine hört auf den Namen Goodharts Gesetz, wurde im Jahr 1975 formuliert und sagt vorher, „dass ein Maß, das zum Ziel wird, aufhört, ein gutes Maß zu sein“. Und genau das ist passiert. Das Schürfen von *Impact-Factor*-Punkten begann das rein erkenntnisgeleitete Interesse in der Wissenschaft zu korrumpieren. Immer mehr Artikel müssen immer mehr Punkte erzeugen. Forschungsergebnisse, die solche Punkte verheißen, werden priorisiert. Mit allen Konsequenzen – von der geschickten Auswahl und Überinterpretation der Ergebnisse bis hin zum Betrug. Babbage lässt grüßen.

Als zweites Phänomen kommt der *Matthäus-Effekt* hinzu, den Robert Merton 1968 für die Wissenschaft formulierte. „Wer hat, dem wird gegeben“, so steht es schon in der Bibel. „Drittmittel erzeugen Drittmittel“ bedeutet das für die Wissenschaft. Und der Mainstream feiert fröhliche Urstände. *Science*-Paper erzeugen *Nature*-Paper, und umgekehrt.

Natürlich kann das nicht jeder so kriegen, denn die „Währung“, für die die *Impact*-Punkte den Umtauschkurs festlegen, steuern die Wissenschaftsverlage über Ablehnungsquoten.

»Brauchen wir heute andere Kriterien der Leistungsbewertung?«

Das ist ihr Geschäftsmodell. Die über zehntausend Max-Planck-Wissenschaftler, die deutsche Forscherelite also, schaffen es dabei nicht, mehr als 400 Artikel jährlich in *Nature* und den vielen *Nature*-Tochterzeitschriften zu platzieren!

Die besondere Attraktivität, aber auch Toxizität dieser Indikatorik besteht in ihrer scheinbaren Plausibilität, Transparenz, Simplität und Praktikabilität. Und in der Tatsache, dass die offensichtliche Alternative – die Auseinandersetzung mit wissenschaftlichen Inhalten und deren Qualität und Originalität – in Anbetracht des oben geschilderten Dauer-Tsunamis an Artikeln und Wissenschaftlern alternativlos erscheint. Sie hat sich deshalb weltweit durchgesetzt. Mindestens eine Generation von Wissenschaftlern und Administratoren wurde damit bereits sozialisiert – sie können sich andere Mechanismen oft gar nicht mehr vorstellen. Die Beurteilung der Originalität und Qualität von Wissenschaft und deren Produzenten auf Basis von Zitirraten und Reputation von Journalen, wie auch gleichsam nach Akkumulation von Drittmitteln, erscheint ihnen als etwas Natürliches. Und zwar weil all dies, wie oben beschrieben, evolutionär als Antwort auf den Erfolg – man könnte auch sagen, die „Industrialisierung“ – von Wissenschaft entstanden ist.

Es stellt sich also die Frage, ob Wissensproduktion im 21. Jahrhundert, mit ihrer Armada von Wissenschaftlern und der schieren Masse ihrer Outputs, andere Kriterien der „Leistungsbewertung“ braucht? Und wenn ja – ob es denn überhaupt andere Kriterien gäbe, die dann auch noch praktikabel wären? Wer diese Kolumne schon mehrfach gelesen hat, wird ahnen, dass der Wissenschaftsnarr hierzu klare Vorstellungen hat. Die wird er der verehrten Leserschaft dann im nächsten Heft vorstellen!

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



Erlebnisse einer TA

Lyrischer Weihnachtsputz

Beim weihnachtlichen Laborgroßputz findet man mitunter Sachen, von denen niemand mehr weiß, wozu sie ursprünglich mal gedacht waren. Kleine Plastik-scheiben mit und ohne Loch in der Mitte oder wie unförmige Knöpfe aussehende weiße Kappen. Solche rätselhaften Sachen bringt man dann in den Keller. Auf dass der nächste Finder in ferner Zeit vielleicht etwas damit anzufangen weiß.

Wir entleeren alte Pufferflaschen, entsorgen auf Oblatenstärke eingetrocknete Agarplatten und fegen in Winkeln, wo seit Ewigkeiten kein Mensch mehr war. Erstaunlich, wie viele Spitzen, Eppis und Wollmäuse sich unter den Schränken tummeln. Dabei arbeiten wir gar nicht mit Mäusen, sondern mit Pflanzen und Cyanobakterien.

Immerhin wirkt das Zeug unter den Schränken erstaunlich inspirierend – und ich verfasse spontan ein Elfchen (ein Gedicht aus elf Wörtern):

Pipettenspitzen
Leere Boxen
Wollen gefüllt werden.
Oft ungeliebt, aber nötig.
Stecken.

Die Suche nach einem Besen treibt mich ins Nachbarlabor, wo es zwischen mir und einem altgedienten Doktoranden zu folgendem Dialog kommt:

Ich: „Darf ich mir den Besen von euch ausleihen?“

In seinen Augen beginnt es schelmisch zu funkeln.

„Ich muss kurz zum Blocksberg“, setze ich rasch hinzu.

Er: „Das wollte ich gerade sagen.“

Ich: „Ich weiß, darum habe ich es auch zuerst gesagt.“

Diesen Witz bringt er seit zwei Jahren.

Nach dem Fegen fülle ich einen Eimer mit lauwarmem Wasser, füge einen Schluck blaugrünes Putzmittel

hinzu, tauche einen Schwamm hinein, wische damit halbherzig über den Rand des Waschbeckens und warte – aber kein muskulöser, kahlköpfiger Mann im weißen T-Shirt erscheint. Seufzend greife ich selbst wieder zum Schwamm.

Was macht man, wenn man keine Lust aufs Putzen hat? Man verfasset einen Haiku (5 Silben – 7 Silben – 5 Silben):

Labor, Staub, Flecken,
Putzlappen, noch mehr Staub, Schwamm,
lustlos, Küche, Tee.

Eine Reihe blauer Kleckse unter dem Abzug erweist sich als überaus hartnäckig. Ich schrubbe wie einst Lady Macbeth. „Fort verdammter Fleck, fort, sag ich!“ Wobei besagte Dame sich von moralischen Unreinheiten reinwaschen wollte. Diese Flecken sind wahrhaftig da. Und wie!

Oder hat einer meiner Kollegen hier seine künstlerische blaue Periode ausgelebt? Darf das dann überhaupt weg?

Sicherheitshalber stelle ich umgehend jegliche Putztätigkeit ein und mache erstmal Pause. Wäre doch tragisch, wenn ich in meinem Putzwahn ein Kunstwerk zerstöre. Besser nichts riskieren.

Zum Jahresabschluss noch ein weihnachtliches Uni-Akrostichon, oder ein universitäres Weihnachts-Akrostichon:

Forschung ruht fakultätsübergreifend
Rund um den Campus
Ohne Bedauern
Hörsäle sind verwaist
Es naht die stille Zeit
Studien können warten
Feiertage sind gekommen
Enten braten im Ofen
Schnee fällt auf alle Dächer
Taumelnder Flockentanz.

Maike Ruprecht

LABORJOURNAL

Einfach mal testen!

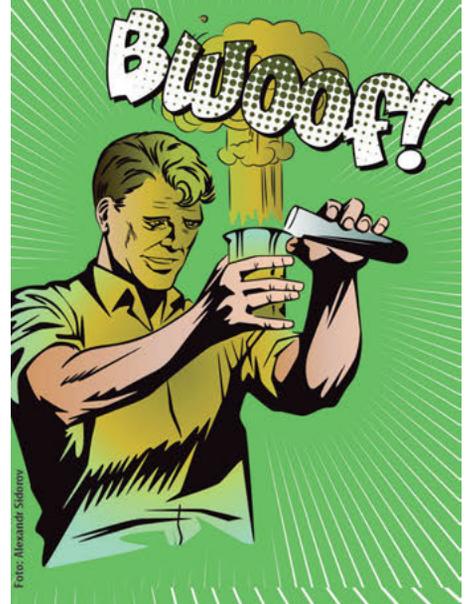


Foto: Alexander Sidimov

LABORJOURNAL Newsletter

Neuigkeiten
Meinungen
Lustige Zeichnungen
E-Paper
Stellenanzeigen

kommt etwa alle 14 Tage



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

Corona-Club

» Mehrere Studien stellten zuletzt fest, dass bei vielen Patienten nur wenige Monate nach überstandener COVID-19-Erkrankung keine SARS-CoV-2-spezifischen Antikörper mehr nachweisbar waren. Doch zum Glück sind Antikörper nur ein Aspekt des Immungedächtnisses. Ein Team am **Freiburger Universitätsklinikum** um **Maïke Hofmann**, **Christoph Neumann-Haefelin** und **Robert Thimme** konnte von einer anderen „Front“ jetzt Ermutigenderes verkünden: Nach SARS-CoV-2-Infektion bilden Patienten mit milden COVID-19-Verläufen sehr schnell SARS-CoV-2-spezifische CD8⁺-T-Gedächtniszellen. Diese fanden die Freiburger auch in Patienten, bei denen keine Antikörper mehr nachweisbar waren. Überdies ähnelten sie funktional den analogen T-Gedächtniszellen nach einer Influenza-Grippe. Die Zuversicht, dass nach überstandener COVID-19-Erkrankung doch ein längerer Schutz vor einer erneuten SARS-CoV-2-Infektion besteht, dürfte damit zunehmen. (Nat. Med., doi: 10.1038/s41591-020-01143-2) -RN-

» Allein in Europa sind zurzeit Hunderte SARS-CoV-2-Varianten im Umlauf, die sich durch kleine Mutationen unterscheiden. Von all diesen hat sich zuletzt die Variante 20A.EU1 besonders erfolgreich verbreitet, wie ein Team der **Uni Basel**, der **Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) Zürich** und des spanischen Konsortiums „SeqCOVID-Spain“ jetzt berichtet. Nach dessen Analyse tauchte 20A.EU1 erstmals im Rahmen eines Super-Spreader-Ereignisses im Nordosten Spaniens auf. Von dort breitete es sich nach den Lockerungen von Reisebeschränkungen und Social-Distancing-Maßnahmen im Sommer schnell weiter aus. Heute beträgt der Anteil von 20A.EU1 an allen SARS-CoV-2-Sequenzen 90 Prozent in Großbritannien, 80 Prozent in Spanien sowie 30 bis 40 Prozent in der Schweiz und den Niederlanden. Überdies wurde die Variante in acht weiteren europäischen Ländern sowie Hongkong und Neuseeland nachgewiesen. Erstautorin **Emma Hodcroft** beruhigt jedoch: „Derzeit gibt es keinen Hinweis darauf, dass die Verbreitung der Variante auf einer Mutation beruht, die die Übertragung erhöht oder den Krankheitsverlauf beeinflusst.“ (medRxiv, doi:10.1101/2020.10.25.20219063) -RN-

Würzburg

Synthetische Uralt-Imitation

Nach der „RNA-Welt-Hypothese“ ging unseren Lebensformen eine Welt voraus, in der RNA alleine die beiden Jobs verrichtete, die heute auf DNA und Proteine verteilt sind: Information speichern und enzymatische Aktivität. Naheliegender daher, dass diese Hypothese immer im Hinterkopf mitschwingt, wenn neue katalytisch aktive RNA-Moleküle – sogenannte Ribozyme – beschrieben werden.

So auch im Fall des weltweit ersten Methyltransferase-Ribozyms (MTR1), das ein Team um die Würzburger Chemikerin **Claudia Höbartner** jetzt in *Nature* beschrieben hat (doi: 10.1038/s41586-020-2854-z). Dieses schnappt sich die freie Nucleobase O⁶-Methylguanin und überträgt dessen Methylgruppe auf ein bestimmtes Stickstoffatom innerhalb des Adenosins verschiedener Ziel-RNAs, sodass dort das methylierte Nucleosid 1-Methyladenosin entsteht.

Allerdings ist MTR1 kein natürliches Ribozym, sondern wurde von den Würzburgern via *In-vitro*-Evolution synthetischer RNA-Moleküle als eine reine „Loborgewurt“ gewonnen. Da es aber nicht nur synthetische RNAs, sondern auch zelluläre RNA-Stränge methyliert, vermuten Erstautorin **Carolin Scheitl** und Co., dass MTR1 dennoch einen Hinweis auf eine potenziell „wahre“ RNA-Welt vor ewigen Zeiten bieten könnte. Denn obschon in den heutigen Organismen spezialisierte Protein-Methyltransferasen die RNA-Methylierung besorgen, verwenden sie dabei immerhin Cofaktoren, die RNA-ähnliche Bauteile enthalten. „Es liegt die Vermutung nahe, dass diese Cofaktoren evolutionäre ‚Überreste‘ früherer enzymatisch aktiver RNAs sein könnten“, spekuliert Claudia Höbartner daher. „Unsere Entdeckung imitiert also möglicherweise ein in der Natur längst verloren gegangenes Ribozym.“ -RN-

Münster

Schwarm-Alarm

Manche Parasiten steuern das Verhalten ihrer Zwischenwirte dahingehend um, dass diese umso leichter von ihren Endwirten erbeutet werden. Bekanntes Lehrbuch-Beispiel sind et-



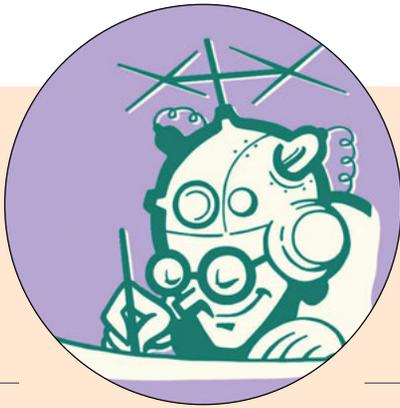
wa die Cercarien des kleinen Leberegels, die das Gehirn der von ihnen befallenen Ameisen derart manipulieren, dass sie sich stabil in die Spitzen von Grashalmen verbeißen – und auf diese Weise dem weidenden Endwirt Schaf quasi auf dem Präsentierteller serviert werden.

Dass Parasiten nach diesem Muster jedoch nicht nur einzelne Wirtsindividuen manipulieren, sondern damit auch gleich das Verhalten einer gesamten Gruppe verändern können, beschreiben jetzt Zoologen von der Universität Münster um Erstautorin **Nicolle Demandt** und Studienleiter **Jörn Scharsack** (*Proc. Royal*

Soc. B 287 (1938), doi: 10.1098/rspb.2020.1158). Konkret untersuchten sie, ob das hochkoordinierte Schwarmverhalten des Dreistachligen Stichlings *Gasterosteus aculeatus*, das ihm bei Auftauchen von Fressfeinden eine kollektive Fluchtreaktion ermöglicht, durch den Befall einzelner Fische mit dem Bandwurm *Schistocephalus solidus* durcheinandergerät.

Unplausibel war dies nicht, denn nachdem ein Stichling eine Bandwurm-Larve mit einer Ruderfußkrebs-Mahlzeit aufgenommen hat, wächst diese in ihm nicht nur heran, sondern lässt ihn ab einem bestimmten Zeitpunkt auch größere Risiken eingehen. Als Folge wagt sich der infizierte Fisch häufiger und länger ins offene Wasser, wo er dann umso leichter Beute von fischfressenden Vögeln wird – gleichsam Endwirt von *Schistocephalus*. Demnach war nicht unwahrscheinlich, dass die befallenen Stichlinge auch beim Schwarmverhalten ihrer Gruppe aus der Reihe tanzen.

Und tatsächlich: Setzten die Münsteraner im Aquarium infizierte Stichlinge in die Mitte des Schwarms, blieb bei einem nachgestellten Vogelangriff die typische kollektive Fluchtwellen genau dort stecken und setzte sich nur eingeschränkt bis zu den hinteren Fischen fort. Demnach hatten die Parasiten über die Manipulation individuellen Verhaltens auch die Weiterleitung von Information durch den gesamten Fischschwarm beeinflusst und damit die Koordination der kollektiven Fluchtreaktion letztlich entscheidend gestört. -RN-



Schöne Biologie

Gedämpftes Mikrobiom

Forschung lebt von Enthusiasmus und freudiger Hoffnung auf neue Erkenntnisse. Auch Euphorie darf hin und wieder dazukommen. Aber da wird es bereits gefährlich. Schließlich gibt es Beispiele genug, wo anfängliche Euphorie über erklärtermaßen neue und grundlegende Erkenntnisse oder Technologien in einen regelrechten Hype umschlug. Dieser wiederum äußerte sich häufig derart, dass man plötzlich alle möglichen bis dato unverständlichen Phänomene mit dem neuen universellen Puzzlestück erklären und damit gleichsam jede Menge ungelöste Fragen beantworten wollte. Tatsächlich schienen zunächst auch erste, wenn auch oftmals hektisch erhobene Daten auf nahezu allen angepeilten Feldern in die richtige Richtung zu deuten. Doch wurden die entsprechenden Studien in der Folge sorgfältiger und robuster, ließen die Resultate auf so manchem Feld blanke Ernüchterung folgen. Nicht auf allen, aber oft auf vielen.

Ein leider sehr eindringliches Beispiel für einen solchen Hype-Enttäuschungs-Zyklus scheint aktuell das Darm-Mikrobiom zu liefern. Durchpflügt man die wissenschaftliche Literatur, kann man schnell den Eindruck gewinnen, dass die „falsche“ Zusammensetzung unserer Darmflora *das* Grundübel für einen großen Teil unserer Krankheiten und Defekte ist – bis hin zu kognitiven Schwächen und psychiatrischen Störungen. Dass man bis heute nicht mal weiß, wie denn überhaupt ein „normales“ oder wenigstens „gesundes“ Mikrobiom genau zusammengesetzt ist, scheint bei den entsprechenden Schlussfolgerungen kaum zu stören. Hauptsache, im Darm der Kranken tummeln sich andere Bakterien als im Darm der Gesunden – oder sie sind wenigstens in ihren Relationen zueinander deutlich verschoben.

Klar, was soll man auch sagen, wenn etwa Mäuse nach Injektion von Fäkalproben aus Parkinson-Patienten in ihre Bakterien-gesäuberten Därme plötzlich selbst auffällige Symptome entwickeln (*Cell* 167:1469-80).

Oder wenn Ratten, deren Darmflora gegen diejenige depressiver Menschen ausgetauscht wird, nachfolgend analoge Verhaltensänderungen zeigen (*J. Psychiatr. Res.* 82: 109-18). Oder wenn Mäuse-Angsthasen nach Transplantation des Darm-Mikrobioms draufgängerischer Artgenossen plötzlich zu wagemutigen Helden mutieren (*Nature* 574: 543-48)...

Doch halt, lassen wir an dieser Stelle ruhig ein wenig Zweifel zu – auch ohne die erwähnten Arbeiten im Detail zu kennen. Und siehe da: Wir sind nicht allein! Anfang des Jahres veröffentlichten kanadische Forscher eine Art Meta-Studie, in der sie 38 Publikationen zusammenfassten, die allesamt in Mäusen die Ausbildung eines pathologischen Phänotyps nach Übertragung des Darm-Mikrobioms von kranken Menschen beschrieben (*Cell* 180: 221-32). Ihr Fazit: 36 der 38 Arbeiten beschrieben einen Transfer des „kranken“ Phänotyps von Mensch zu Nagetier – und extrapolierten die Rolle des Darm-Mikrobioms sogleich zur kausalen Ursache der jeweiligen Krankheit im Menschen hoch. Diese hohe Rate von 95 Prozent halten die Autoren jedoch für hochgradig unplausibel – zumal nach ihrer Darstellung nahezu alle Studien gar nicht gezielt klärten, ob das „kranke“ Mikrobiom tatsächlich die Ursache oder lediglich eine Konsequenz der Krankheit ist. Oder ob am Ende nicht gar beides – der „kranke“ Phänotyp und das „kranke“ Mikrobiom – womöglich von einem ganz anderen, dritten Faktor verursacht werden könnte.

Das Problem, Kausalität klar von Korrelation abzugrenzen und Erstere zweifelsfrei zu etablieren, ist alles andere als neu in Wissenschaft und Medizin. Allerdings scheint es in der Mikrobiom-Forschung besonders stark ausgeprägt. Und so dürfte die obige Meta-Studie in einigen Labors den Hype-Zyklus wohl ein wenig weiter in Richtung Enttäuschung gedreht haben.

Ralf Neumann

IMPRESSUM

Laborjournal 26. Jahrgang | Heft 12/2020

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
Tel. +49-761-28 68 93
www.laborjournal.de

Druck & Lithos:

westermann DRUCK | pva
Georg-Westermann-Allee 66
38104 Braunschweig

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
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:

© annmirren/Adobe Stock und
Nattha99/Adobe Stock,
Montage: Kai Herfort

Ständige MitarbeiterInnen:

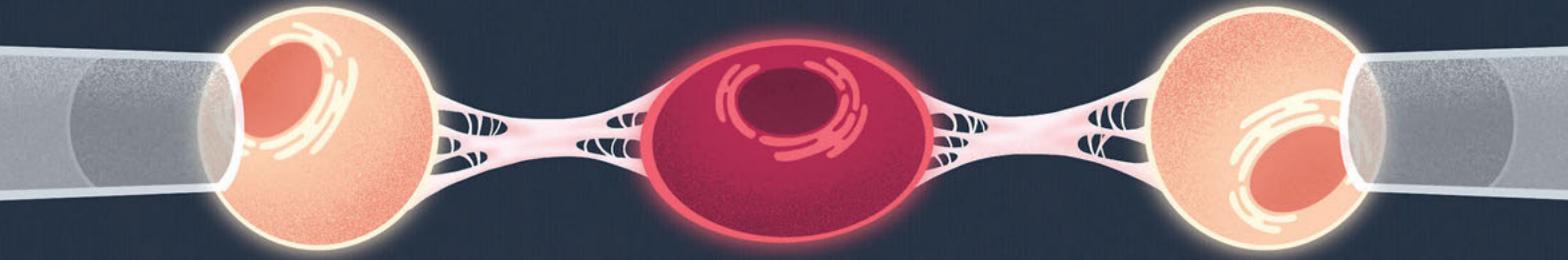
Ulrich Dirnagl, Rafael Florés, Kathleen
Gransalke, Karin Hollricher, Tobias Ludwig,
Sigrid März, Henrik Müller, Andrea
Pitzschke, Maïke Ruprecht, Mario Rembold,
Chris Schlag, Larissa Tetsch

Bankverbindung:

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

Eine Frage der Klebrigkeit

KLOSTERNEUBURG: Etwa eine halbe Stunde nördlich von Wien versucht die Gruppe um Carl-Philipp Heisenberg, klebende Zellen voneinander zu lösen – und entwickelt so eine vereinte Theorie der Neurulation.



Symbolbild. Illustr.: Juliet Merz

Jedes mehrzellige Lebewesen auf unserer Erde beginnt als einzelne Zelle. Ausgehend von dieser spezialisieren sich im Laufe der Entwicklung des Organismus bestimmte Zelltypen, Gewebe und schließlich Organe. Zwar scheint der grobe Ablauf des Vorgangs verstanden zu sein, doch basiert dieses vorläufige Verständnis oftmals auf Annahmen und Hypothesen.

Ein Beispiel dafür ist die Frage, wie genau sich einzelne Zelltypen in einem frühen Stadium der Embryonalentwicklung zu den festen Verbänden zusammenlagern, die dann Ausgangspunkt für die Ausbildung von Organen sind. „Der früheste Prozess dieser Art bei mehrzelligen Organismen ist die Gastrulation“, erklärt Carl-Philipp Heisenberg, Professor und Gruppenleiter der Abteilung Morphogenese in der Embryonalentwicklung am *Institute of Science and Technology* im österreichischen Klosterneuburg. „Dabei entstehen aus einem ungeordneten Zellhaufen, der Blastula, die drei geordneten Keimblätter, also das Ekto-, Meso- und Endoderm.“ Dieser Prozess sei ein attraktiver Studiengegenstand, da er zwar einfach und gut zu beobachten, mechanistisch aber immer noch nicht völlig verstanden sei.

Die ersten Erklärungsversuche für die Zielstrebigkeit, mit der sich Zellen innerhalb von Geweben anordnen, liegen schon ein paar Jahrzehnte zurück. So postulierte der britische Entwicklungsbiologe Lewis Wolpert bereits Ende der 1960er-Jahre das auch heute noch als Standard verwendete *French-Flag-*

Modell (*J. Theor. Biol.* 25: 1-47). „Man vermutet, dass sich Signalmoleküle, sogenannte Morphogene, ausgehend von ihrer Quelle graduell über ein Gewebe verteilen“, erläutert Heisenberg. „Das Modell besagt nun, dass sich bestimmte Zelltypen in Abhängigkeit von der Konzentration des Signalmoleküls ausbilden.“ So entwickle sich ein Zelltyp A in der Nähe der Morphogenquelle, ein Zelltyp B etwas weiter entfernt, wo lokal niedrigere Mengen des Signalmoleküls vorhanden sind, und ein Zelltyp C beispielsweise dort, wo kein Botenstoff mehr hingelangt. Daher auch der Name *French Flag*, da sich ein Gewebe horizontal in Bereiche mit viel (Blau), wenig (Weiß) und keinem (Rot) Entwicklungsbotenstoff aufteilen lasse – wie bei der französischen Nationalflagge.

Die Sache mit der Flagge

„Das Modell funktioniert allerdings nur bei quasi statischen Geweben“, gibt der Klosterneuburger zu bedenken. Solche Gewebe findet man beispielsweise in frühen Entwicklungsstadien der Taufliege *Drosophila melanogaster*, in der das *French-Flag-*Modell schon sehr früh beschrieben wurde (*Cell* 54: 83-93). In Heisenbergs Hauptstudienobjekt, dem Zebrafisch *Danio rerio*, sieht die Sache jedoch anders aus: „Das Problem ist, dass die Musterbildung, beispielsweise im Neuralrohr des Zebrafischs, ein morphogenetisch sehr aktiver Prozess ist.“ Das heißt, bereits während sich der Gradient des Sig-

nalproteins Sonic Hedgehog ausbreitet, bewegen sich die Zellen kontinuierlich und vermischen sich wieder. Eine Zelle, die eine bestimmte Menge an Signal erhalten hat, wandert unter Umständen weg, und trotzdem kommt es zuverlässig zur Ausbildung der entsprechenden Domänen.

So reifte bei den Forschenden um Heisenberg in Zusammenarbeit mit dem Labor von Sean Megason an der *Harvard University* die Idee, dass ein weiterer Mechanismus hier eine Rolle spielen muss. „Das *French-Flag-*Modell kann recht gut erklären, wie sich die Domänen grob anordnen. Für die scharfe Trennung der Bereiche benötigt man jedoch einen Zellsortierungsmechanismus“, führt der Entwicklungsbiologe aus. Dabei kam den Klosterneuburgern die Differentielle-Adhäsions-Hypothese des US-amerikanischen Biologen Malcolm Steinberg in den Sinn. Diese hat zwar auch schon einige Jahrzehnte auf dem Buckel (sie stammt aus dem Jahre 1964), dennoch gilt sie bis heute als Standardtheorie zur Zellsortierung.

Die Hypothese behandelt Gewebe wie Flüssigkeiten, in denen Zellen mehr oder weniger frei umhertreiben können. Diese weisen unterschiedliche Grade der Oberflächenadhäsion auf und ordnen sich unter Minimierung der freien Grenzflächenenergie so lange, bis ein thermodynamisch stabiles Gleichgewicht erreicht ist. Heisenberg: „Zellen des Typs A lagern sich lieber an Zellen des Typs A und weniger gern an diejenigen des Typs B

an. So erreicht man durch die Sortierung der Zellen recht scharfe Domänengrenzen.“

In ihrer kürzlich in *Science* erschienenen Studie liefert Heisenbergs Gruppe nun den ersten experimentellen Nachweis, dass sowohl das *French-Flag*-Modell als auch die Differentielle-Adhäsions-Hypothese bei der Neurulation des Zebrafischs eine maßgebende Rolle spielen (370: 113-6). Während dieses Prozesses stülpt sich ausgehend vom Ektoderm das Neuralrohr aus, das den Grundstein für die Entwicklung des zentralen Nervensystems darstellt. Dabei lagern sich die Vorläuferzelltypen p3, pMN und p0 in scharf abgegrenzten Bereichen von der ventralen (Brust-) hin zur dorsalen (Rücken-) Seite des Neuralrohres an.

Die Forschenden konnten zeigen, dass die beteiligten Zelltypen Bindungen innerhalb ihrer eigenen Gruppe (homotypisch) gegenüber Bindungen zwischen verschiedenen Zelltypen (heterotypisch) bevorzugten. Dazu entnahmen sie einzelne Zellen aus dem Zellverband. „Wir verwendeten dafür Mikropipetten, mit denen wir Zellen ansaugten, sie aus dem Embryo lösten und gezielt in Kontakt miteinander bringen konnten“, erläutert Heisenberg. Die Entwicklungsbiologen maßen, bei welchem Unterdruck in den Mikropipetten sie die klebenden Zellen auseinanderreißen konnten. Dabei war beispielsweise bei einer p3-p3-Verbindung ein höherer Unterdruck, also mehr Kraft, nötig als bei einer p3-pMN-Verbindung.

Dieses Muster bestätigte sich für alle Zelltyp-Zelltyp-Kombinationen, wie Heisenbergs Gruppe mithilfe des von ihnen entwickelten Triplet-Assays feststellte. In diesem Versuch erzeugten die Forschenden eine Kette aus insgesamt drei Zellen zwischen den Mikropipetten. Zwei der Zellen gehörten einem Typ A, die weitere einem Typ B an. So bestand zwischen den Zellen stets ein homo- und ein

heterotypischer Kontakt. „Eine Kette bricht immer an ihrem schwächsten Glied und so konnten wir evaluieren, ob eine homotypische oder heterotypische Bindung bevorzugt wird“, erläutert Heisenberg.

Kleben und kleben lassen

Mithilfe von Transkriptom-Analysen und dem anschließenden Knockout einzelner Kandidatengene durch CRISPR-Cas gelang es der Gruppe, drei Adhäsionsmoleküle zu identifizieren, welche die unterschiedliche Affinität der Zelltypen untereinander beeinflussten. Alle drei Moleküle gehören zur Gruppe der Cadherine. „Wir konnten N-Cadherin, Cadherin 11 und das Protocadherin 19 als maßgeblich an der Zellsortierung beteiligte Adhäsine identifizieren. Das heißt natürlich nicht, dass nur diese drei eine Rolle spielen. Sie sind aber auf jeden Fall notwendig für eine adäquate Bindung“, fasst der Entwicklungsbiologe die Ergebnisse der Studie zusammen.

N-Cadherin ist das häufigste Cadherin in allen drei Zelltypen und weist einen Gradienten entlang der ventral-dorsalen Achse des Zebrafisch-Neuralrohres auf. Cadherin 11 wird nur in einem Streifen entlang des gesamten Rückenmarks exprimiert und korreliert hauptsächlich mit der pMN-Zellschicht. Eine Sonderrolle nimmt Protocadherin 19 ein: Exprimiert wird es in zwei parallelen Streifen entlang des Neuralrohres, von denen der ventrale Streifen mit der p3-Zelldomäne überlappt. „In einigen Zellen werden N-Cadherin und Protocadherin 19 coexprimiert. Dies ändert die

Bindungsaffinität der Adhäsine zueinander“, erläutert Heisenberg. Die Wechselwirkung der einzelnen Adhäsine zusammen mit dem Gradienten des Morphogens Sonic Hedgehog sorgen für die scharfe Domänenbildung während der Entwicklung des Neuralrohres im Zebrafischembryo.

Die Ergebnisse seien ein erster Schritt hin zu einem besseren Verständnis für die detaillierten Vorgänge während früher Stadien der Embryonalentwicklung, ist sich Heisenberg sicher. Die Kombination aus Morphogen-Gradienten und differentieller Adhäsion spiele sicher auch bei anderen mehrzelligen Organismen eine Rolle. „Aus meiner Sicht ist es wichtig zu erkennen, dass diese beiden Module bei der Morphogenese interagieren können. Jetzt muss man für jeden Organismus detailliert schauen, wie ausgeprägt der Beitrag der einzelnen Komponenten ist.“

In Zukunft wollen die Klosterneuburger weiter in die mechanistischen Besonderheiten der Embryonalentwicklung eintauchen. Besonders interessieren sich die Forschenden dafür, wie biochemische und mechanische Prozesse während der Embryogenese interagieren und rückkoppeln. Dafür sieht Heisenberg gute Voraussetzungen: „Wir haben hier in meiner Gruppe und dank unserer Kooperationspartner das große Glück, dass wir Experten unterschiedlichster Disziplinen zusammen in die Projekte holen. Durch diese Transdisziplinarität können wir Fragestellungen von diversen Seiten beleuchten – diese Art der Kooperation wird immer wichtiger werden.“

Tobias Ludwig

Besondere Zeiten erfordern ein besonderes Gruppenbild der AG von Carl-Philipp Heisenberg. Fotos: Privat



Säure für die Gesundheit

BAYREUTH: Soziale Insekten pflegen intensiven Kontakt und füttern sich oft sogar gegenseitig. Infektionen können sich so schnell ausbreiten. Ameisen haben jedoch clevere Gegenmaßnahmen entwickelt.

Ameisen und COVID-19 – auf den ersten Blick sieht man da eher keine Verbindung. Dabei sind Ameisen wie wir Menschen soziale Tiere, die in räumlicher Enge zusammenleben und intensive Kontakte untereinander pflegen. Wie die Ameisen verhindern, dass sich eingeschleppte Infektionen in der ganzen Kolonie ausbreiten, ist ein Forschungsgebiet von Simon Tragust, der inzwischen am Zoologischen Institut der Universität Halle tätig ist, und gerade die Ergebnisse seiner Bayreuther Postdoktorandenzeit publiziert hat (*eLife* 9: e60287).

„Als soziale Tiere haben Ameisen vermehrte Kontakte zum Beispiel bei der Aufzucht ihrer Jungen“, erklärt der Zoologe. „Solche engen Kontakte haben aber nicht nur Vorteile, sondern auch Nachteile wie eben die Gefahr der Ausbreitung von Krankheiten.“ Da Ameisen sich nicht nur gegenseitig putzen und pflegen, sondern auch Nahrung un-

tereinander austauschen, können Bakterien und Pilze schnell von einem Tier zum anderen gelangen. Um dies zu verhindern, ergreifen Ameisen jede Menge Maßnahmen. Bereits die Organisation ihrer Kolonie trägt dazu bei, die Ausbreitung von Krankheiten zu unterbrechen. So haben die einzelnen Tiere spezielle Aufgaben, die zu einer Gruppenbeziehungsweise Clusterbildung führen. Innerhalb dieser Gruppe hat jedes Tier dann zwar viele Kontakte, aber die Gruppen sind voneinander weitgehend getrennt. „Solche Cluster spielen auch bei der Ausbreitung von COVID-19 eine Rolle“, verdeutlicht Tragust. „Wir sehen eine sogenannte Clusterausbreitung etwa nach dem Besuch einer Sportveranstaltung, bei der ein Teilnehmer infiziert war.“

Darüber hinaus zeigen Ameisen – insbesondere Arten, die Ameisensäure bilden, wie die bei uns heimische Schwarze Wegameise (*Lasius niger*) oder die Waldameisen (*Formica* spp.) – bestimmte Verhaltensweisen, um die Hygiene im Nest hochzuhalten: Sie putzen sich und Nestgenossen nicht nur rein mechanisch, sondern auch mithilfe des Gifts ihrer Giftdrüse, das zu sechzig Prozent aus Ameisensäure besteht.

Auch die soziale Isolation von Kranken kommt vor, wie Tragust erklärt: „Es ist auffällig, dass kranke Tiere vor allem außerhalb der Kolonie sterben.“ Die Tiere werden also entweder von den Nestgenossen ausgeschlossen oder verlassen das Nest sogar freiwillig, um dieses zu schützen.

Ein Dreh- und Angelpunkt bei der Körperpflege ist die Ameisensäure, die auch im Zentrum von Tragusts Arbeiten mit Ameisen steht. „Diese einfache organische Säure besitzt eine sehr starke antibakterielle Wirkung“, stellt der Zoologe fest. „Viele Waldameisen mischen die Säure darüber hinaus mit Harz, das ebenfalls antibakteriell

wirkt.“ Daneben hat die Säure aber noch weitere Funktionen. So diente sie ursprünglich wohl hauptsächlich als Abwehrsekret, um Räuber wie Vögel abzuschrecken, sowie als Kommunikationsmittel, insbesondere als Aggressionspheromon.

Magensäure kommt von außen

Bereits im Rahmen seiner Doktorarbeit bei Sylvia Cremer in Regensburg beobachtete Tragust ein besonderes Putzverhalten bei der invasiven Gartenameise (*Lasius neglectus*). Nach der Nahrungsaufnahme beugen die Tiere ihren Hinterleib nach vorne, senken den Kopf und putzen sich im Bereich des Acidoporus, dem Ausgang der Giftdrüse. Von den meisten Wissenschaftlern wurde die Beobachtung als einfaches Putzverhalten abgetan, aber Tragust konnte zeigen, dass die Ameisen während dieses Verhaltens Giftdrüsensekret in den Mund aufnehmen, um damit beispielsweise ihre Brut zu desinfizieren.

Der Zufall wollte es, dass ihm auf einer Tagung Heike Feldhaar von der Universität Bayreuth erzählte, dass sie und ihre Mitarbeiter bei formicinen Ameisen – also solchen, die Ameisensäure produzieren können – oft ein extrem saures Magenmilieu beobachten. Während bei höheren Wirbeltieren im Magen typischerweise ein niedriger pH-Wert vorherrscht, ist das für Insekten eher ungewöhnlich. Tragust vermutete, dass formicine Ameisen ihr Gift vielleicht auch schlucken.

Zusammen mit Heike Feldhaar überprüfte er diese Theorie als Postdoktorand. „Evolutiv ist es sehr teuer, ein physiologisch saures Magenmilieu aufrechtzuerhalten. Man vermutet deshalb, dass der niedrige pH ursprünglich dazu diente, die aufgenommene Nahrung zu desinfizieren. Die Verdauung hätte sich dann erst später daran angepasst“, erklärt Tragust.

Gerade bei Ameisen würde eine gezielte Ansäuerung des Magens besonderen Sinn ergeben, da sie sich gegenseitig füttern, indem sie bereits aufgenommene Nahrung wieder hochwürgen. Auch die Tatsache, dass die Ameisen das Putzverhalten sogar nach der Aufnahme von Wasser zeigen, spricht in den Augen von Tragust gegen eine Funktion bei der Verdauung.

Aber wie misst man den pH-Wert des Mageninhalts einer Ameise? „Das ist eigentlich ganz einfach“, schmunzelt der Ameisenforscher. „Wenn man den Hinterleib abtrennt,



Ameise beim Putzen.
Foto: S. Tragust



Ameisenforscher Simon Tragust erklärt Schülerinnen und Schülern der Kinderuni Halle, wie sich Insekten vor Infektionen schützen.

Fotos: MLU/Maike Glöckner

lässt sich der Mageninhalt herausdrücken. Übersättigte Ameisen kann man sogar dazu bringen, etwas vom Mageninhalt hervorzuwürgen. Für die Bestimmung des pH-Werts haben wir dann auf einfaches Indikatorpapier zurückgegriffen.“ Stolz fügt er hinzu: „Die meisten dieser Experimente wurden im Rahmen von hervorragenden Bachelor- und Masterarbeiten durchgeführt.“

Als Nahrung boten die Forscher den Ameisen Honigwasser an, das sie bereitwillig trinken. Konnten sich die Tiere danach nach Belieben putzen, sank der pH-Wert im Magen in den folgenden 48 Stunden kontinuierlich ab und stieg erst wieder, wenn neue Nahrung aufgenommen wurde. Interessanterweise beschränkte sich das saure Milieu aber auf den Magen und breitete sich nicht auf den angrenzenden Mitteldarm aus. Dieser ist analog zum Dünndarm der Wirbeltiere der Hauptort der Verdauung und beherbergt auch das Darmmikrobiom. Verhinderten die Wissenschaftler, dass sich die Ameisen putzen konnten, sank der pH-Wert im Magen kaum. Damit ließ sich eine physiologische Ansäuerung ausschließen.

Als Nächstes überprüften die Forscher, ob die Ameisensäure einen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit des insektenpathogenen Bakteriums *Serratia marcescens* hat. Im Honigwasser, dessen pH von 5 mithilfe von Ameisensäure auf 4 gesenkt wurde, überlebten tatsächlich signifikant weniger Bakterien. Im nächsten Schritt verfütterten die Ex-

perimentatoren die Bakterien mit dem Honigwasser an die Ameisen. „Wir wollten untersuchen, wie viele der Bakterien wir anschließend wieder aus dem Verdauungstrakt zurückgewinnen konnten“, erklärt Tragust. „Schon vier Stunden nach der Nahrungsaufnahme hatten kaum noch Bakterien im Magen überlebt. Im Mitteldarm kamen sogar überhaupt keine Bakterien an.“ Damit war schon einmal gezeigt, dass die Säure tatsächlich die Bakterienlast der Nahrung verringern kann.

Nur die Nützlichen überleben

Um zu untersuchen, ob das gleichzeitig auch den Ameisen half, wurden diese wiederum mit Honigwasser mit und ohne Bakterien gefüttert. Zusätzlich wurde aber jetzt ein Teil der Ameisen daran gehindert, Ameisensäure aufzunehmen. Während Ameisen, die sich putzen durften, trotz Bakterienaufnahme genauso gut überlebten wie die Ameisen, die nicht-kontaminiertes Honigwasser erhalten hatten, starben Ameisen, die sich nicht putzen durften und kontaminierte Nahrung erhielten, deutlich häufiger. Aber nicht nur die Ameisen selbst, sondern auch Ameisen, die von ihnen gefüttert wurden, profitierten von der Ameisensäure. So starben Ameisen, die kontaminierte Nahrung von Spendern erhalten hatten und sich zuvor nicht hatten putzen dürfen, doppelt so häufig wie Ameisen, deren Spender zuvor Ameisensäure hatten aufnehmen können.

Abschließend stellten sich die Wissenschaftler die Frage, wie sich die Säure auf nützliche Bakterien im Darm der Ameisen auswirkt. „Das Darmmikrobiom von Ameisensäure produzierenden Ameisen ist nicht sehr vielfältig“, weiß Tragust. „Man findet aber immer wieder Vertreter der Acetobacteraceae, die auch in zuckerhaltigen Lösungen wie Nektar oder vergorenen Früchten vorkommen. Warum das so ist, meinen wir jetzt mit unseren Ergebnissen erklären zu können.“ Denn *Asaia*-Arten, die zur Familie der Acetobacteraceae gehören, konnten in Honigwasser mit Ameisensäure auch bei pH 3 noch problemlos überleben und wurden im sauren Magenmilieu nur langsam weniger. Gleichzeitig nahm ihre Zahl im Mitteldarm in der Zeit nach der Aufnahme von Nahrung und Ameisensäure sogar zu. „Wir glauben deshalb, dass die Ameisensäure eine Art chemischer Filter ist, der pathogene Bakterien aus kontaminierter Nahrung abtötet, nützlichen Bakterien wie den Acetobacteraceae aber nichts anhaben kann“, fasst Tragust zusammen.

Seit 2017 ist der Ameisenforscher von Bayreuth nach Halle umgezogen und forscht dort in der Gruppe von Robert Paxton auch an anderen sozialen Insekten wie Bienen. „Insgesamt interessiere ich mich für die Interaktion von Tieren und Mikroorganismen, einerlei ob es sich dabei um Pathogene oder Symbionten handelt“, sagt er. Soziale Insekten mit ihren hohen Anforderungen an Körperhygiene sind dafür ausgezeichnete Studienobjekte.

Larissa Tetsch

Bakterielle Dirigenten

BERN: Unserem Mikrobiom werden diverse Funktionen zugeschrieben. Wie es jedoch direkten Einfluss auf die Entwicklung unseres Immunsystems nimmt, konnten Forschende aus Bern nun zeigen – mit überraschenden Erkenntnissen.

In unserem täglichen Leben sind wir permanenten Attacken von Mikroorganismen ausgesetzt, die unser hochkomplexes Immunsystem abwehrt. Es gibt jedoch nicht nur Bakterien, Viren und andere Erreger, die uns böswillig gesinnt sind, sondern auch nützliche Bewohner unseres Körpers: das Mikrobiom. Die Gesamtheit aller uns besiedelnden Mikroorganismen hilft uns beispielsweise im Darm bei der Verdauung bestimmter Nahrungsbestandteile und muss dennoch permanent durch unsere Immunabwehr in Schach gehalten werden, damit es nicht zu einer Überbevölkerung kommt. „Es ist noch nicht richtig klar, wie unser Immunsystem diesen Spagat zwischen aggressiver Bekämpfung bössartiger Erreger und dem eher regulatorischen Kontrollieren wichtiger Bewohner realisiert“, erzählt Stephanie Ganai-Vonarburg, Professorin am *Department for BioMedical Research* der Universität Bern. Die Forscherin lieferte in ihrer kürzlich in *Nature* erschienenen Studie neue Erkenntnisse

zum beachtlichen Einfluss des Mikrobioms auf das Immunsystem (584: 274-8).

Dein Freund und Helfer

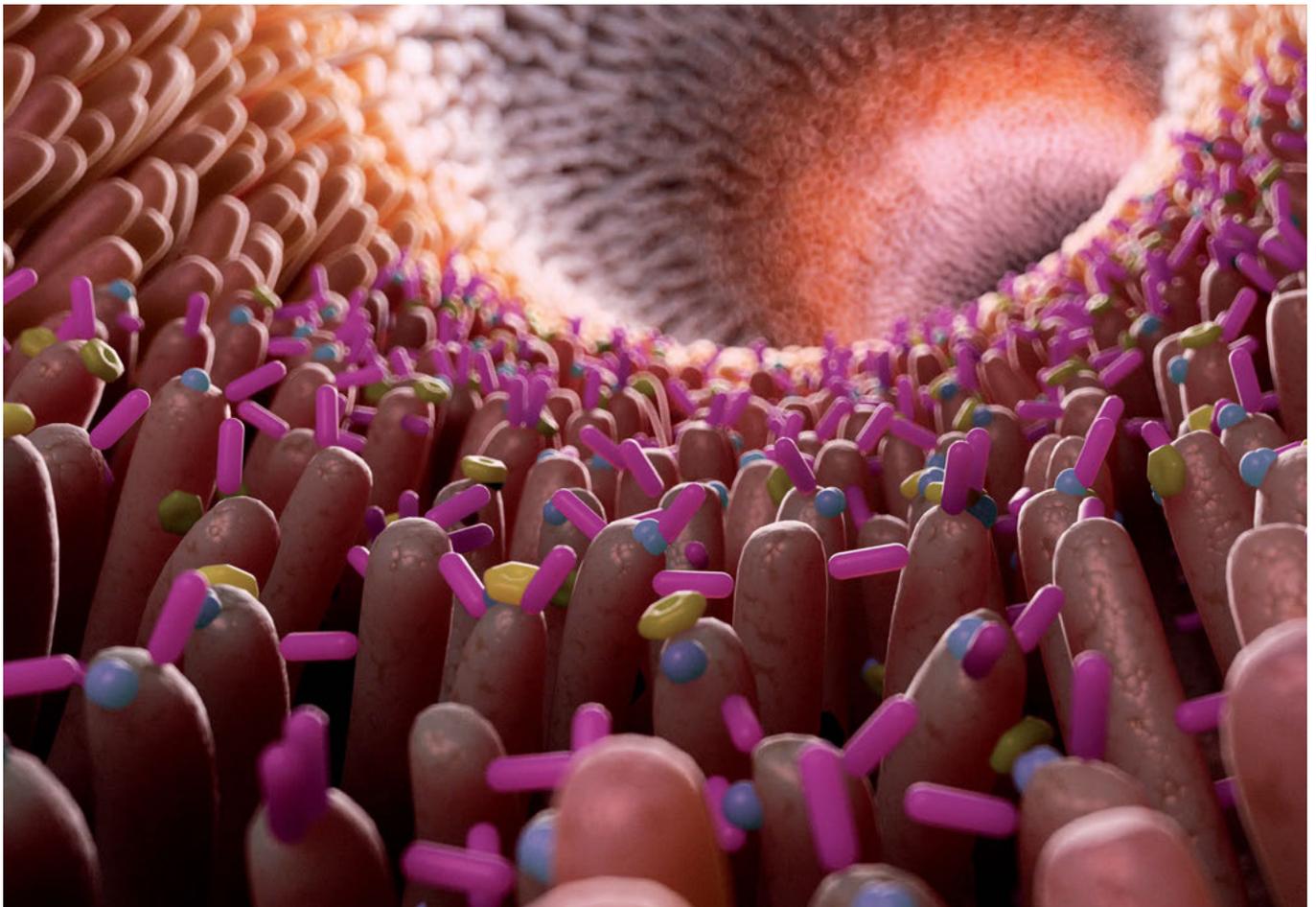
Wie die nützlichen Mitbewohner auf das Immunsystem wirken, interessierte die Berner Immunologin schon zu Beginn ihrer Karriere. „Bereits während meiner Doktorarbeit an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg habe ich mich intensiv mit dem Mikrobiom und dem sogenannten *Window of Opportunity* beschäftigt“, erinnert sie sich. Das *Window of Opportunity* beschreibt das Zeitfenster in der Entwicklung eines Individuums, in dem das Mikrobiom einen starken Einfluss auf das Immunsystem ausübt. „Viele Forschungsgruppen konnten bereits zeigen, dass eine Besiedlung keimfreier Mäuse mit Mikroorganismen kurz nach der Geburt einen positiven Effekt auf das gesamte Immunsystem hat.“ So wiesen die Wissenschaftler um den amerikanischen Immuno-

logen Richard S. Blumberg bereits 2012 nach, dass sich in Mäusen, die frühzeitig mit gutartigen Bakterien (sogenannten Kommensalen) besiedelt wurden, weniger schädliche T-Killer-Zellen ansammelten (*Inflamm. Bowel Dis. Monit.* 13: 29-30). Der französische Mikrobiologe Gérard Eberl und sein Team konnten im letzten Jahr zeigen, dass insbesondere die Aufnahme der ersten festen Nahrung nach dem Stillen in keimfreien Mäusen zu einer Aktivierung des frühgeburtlichen Immunsystems führte (*Immunity* 50: 1276-88.e5). Wurde diese mit Antibiotika unterdrückt, neigten die Versuchstiere in höherem Alter zu Immunpathologien. Eine Besiedlung zu späteren Zeitpunkten zeigte in der Regel keine positiven Effekte mehr.

Damit das Mikrobiom sich positiv auf das Immunsystem auswirken kann, muss die Antwort des Körpers auf die Siedler eine andere sein als auf Erreger, die beispielsweise in den Blutkreislauf gelangen. „Bei einer Infektion

Einflussreiche Mitbewohner: die Mikroben in unserem Darm.

Illustr.: Adobe Stock/SciePro



ist das oberste Ziel, den Erreger schnell und möglichst vollständig aus dem Körper zu entfernen. Bei einer Besiedlung hingegen muss das Immunsystem mit den Darmbakterien in Einklang leben und diese zwar als Fremdkörper wahrnehmen, aber ihre Präsenz akzeptieren“, erklärt die Berner Forscherin. Die Immunantwort sei hier eher regulatorischer Natur.

Dabei trägt das Mikrobiom auch dazu bei, das Immunsystem auf spätere, möglicherweise bösartige Erreger vorzubereiten. Ganal-Vonarburg: „Dieser frühzeitige Kontakt mit harmlosen Erregern aktiviert zum einen die angeborene Immunantwort – also vor allem dendritische Zellen und Makrophagen – und sorgt zeitgleich für einen angepassten Pool an voraktivierten B- und T-Zell-Rezeptoren.“ Die Zellen des angeborenen Immunsystems werden dabei durch unspezifische Entzündungsstimuli vermutlich über epigenetische Veränderungen in eine permanente Alarmbereitschaft versetzt. Für die erworbene und ungleich spezifischere Immunantwort spielt ein solches „Training“ zwar kaum eine Rolle, dennoch erleichtert ein diverser Pool an Immunrezeptoren möglicherweise die Erkennung unbekannter Keime.

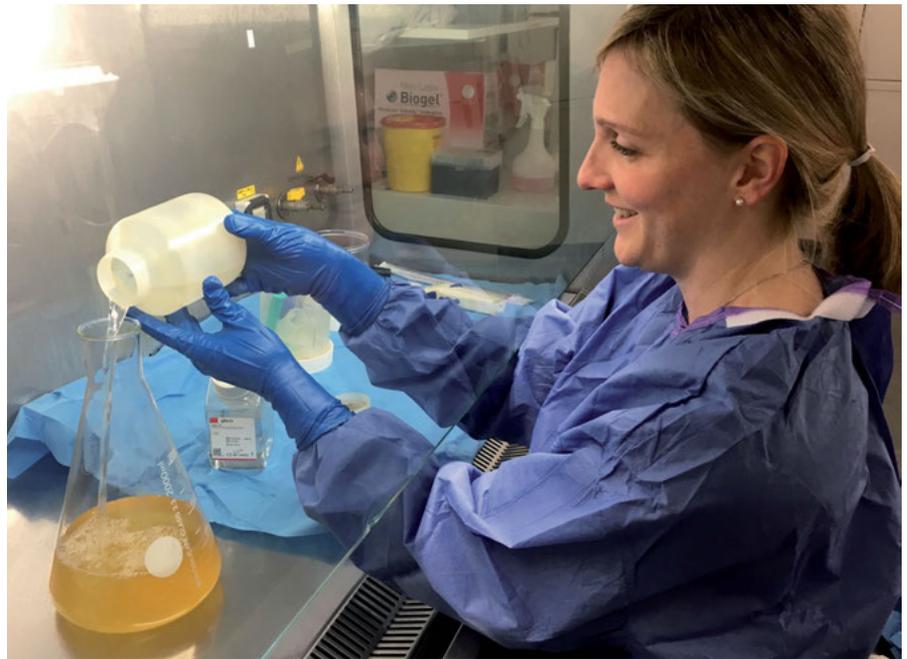
Fasziniert von der komplexen Beziehung zwischen den gutartigen Mitbewohnern und dem sich entwickelnden Immunsystem entschloss sich Ganal-Vonarburg, tiefer zu graben.

Wenn „mittelmäßig“ ausreicht

Um diesen Wechselwirkungen auf den Grund zu gehen, kolonisierten die Berner Forscher keimfreie Mäuse mit pathogenen und nicht-pathogenen Erregern, die sich nicht vermehren konnten. „Wir haben für diese Experimente einen *Escherichia-coli*-Stamm genutzt, der zwei essenzielle Aminosäuren nicht selbst herstellen konnte. In der Maus überlebte er bis zu 48 Stunden und starb dann ab“, erklärt Ganal-Vonarburg.

Die Immunologen kolonisierten die Mäuse nacheinander mit unterschiedlichen Keimen und maßen die Reaktionen des Immunsystems. Zusätzlich injizierten die Forscher den Versuchstieren die Erreger auch intravenös, um eine systemische Immunantwort zu erzeugen. Anschließend spülten sie den Darm der Mäuse aus oder entnahmen ihnen Serum, um darin nach Immunglobulinen zu suchen. Dabei fiel den Forschenden auf, dass die Immunglobuline des Typs IgA aus dem Darm weitaus unspezifischer waren als die Antikörper des Typs IgG aus dem Serum.

Dies erkläre sich vermutlich aus den unterschiedlichen Voraussetzungen und Aufgaben der beiden Immunglobulin-Klassen, so Ganal-Vonarburg. „Die Antikörper, die im Darm und anderen Schleimhäuten produziert werden, binden weniger selektiv und zeigen eher



Stephanie Ganal-Vonarburg möchte verstehen, wie das Mikrobiom unser Immunsystem beeinflusst.

Foto: Monica Iachizzi

eine Kreuzreaktivität.“ Das heißt, ein Immunglobulin erkennt mitunter mehrere Erreger. Woran das genau liegt, ist bisher nicht klar. Oft seien die Antikörper jedoch gegen allgemeinere Strukturen wie Lipopolysaccharide in der Außenhülle der Bakterien oder das Geißel-Protein Flagellin gerichtet und somit wenig spezifisch für einen bestimmten Erreger. So benötigt man nicht für jedes Pathogen einen eigenen hochpotenten Antikörper, sondern kann das Mikrobiom mit wenigen halbwegs aktiven Immunglobulinen ausreichend regulieren.

Das systemische Immunsystem hingegen setzt darauf, Eindringlinge gezielt zu vernichten. Zudem müssen die B-Zellen auf dieser Ebene auch immer von bereits sehr spezifischen T-Zellen aktiviert werden, was für das Anschalten der B-Zellen im Darm nicht erforderlich sei, so die Berner Immunologin. „Diese Faktoren tragen dazu bei, dass die Immunantwort im Darm weniger harsch ausfällt.“

Aus den Augen, aus dem Sinn

Neben den Antikörpern beschäftigte sich das Team um Ganal-Vonarburg auch mit den Antikörper-produzierenden B-Zellen und verglich deren Zell-Pools im Darm und den Lymphknoten. Dazu entnahmen die Forschenden die Immunzellen und isolierten deren mRNA. Den für die variablen Domänen der Antikörper codierenden Abschnitt, die VDJ-Region, schrieben die Berner anschließend in cDNA um und sequenzierten diese – mit einem überraschenden Ergebnis: Die B-Zellen des Darmes reagierten schwächer auf einen bekannten Erreger, sobald ein neues Pathogen auf den Plan trat.

„Das ist wirklich neu und ein großer Unterschied zur systemischen Immunantwort. Stellen Sie sich vor, Ihr Immunsystem würde bei jeder neuen Impfung die Keime von davor vergessen. Das wäre fatal“, erklärt die Berner Immunologin.

Im Darm, so die Vermutung der Forschenden, sei es hingegen eher nützlich, ein vergleichsweise schmales Repertoire an Immunglobulinen zu haben, um die Immunantwort ausbalancieren zu können. Ein zu breites Spektrum hätte womöglich eine ungewollte Erkennung von friedlichen Siedlern und sogar Ernährungsbestandteilen zur Folge. Somit konnten die Berner Immunologen auch zeigen, dass tatsächlich die Reihenfolge, in der die Erreger den Darm besiedeln, eine große Rolle bei der Ausbildung des Immunsystems spielt.

Als Nächstes wollen sich Ganal-Vonarburg und Co. stärker auf die Frage konzentrieren, wie wichtig das Mikrobiom speziell bei der frühgeburtlichen Entwicklung des Immunsystems ist. „Wir möchten sehr junge Mäuse mit Bakterien besiedeln und natürlich auch evaluieren, welche Rolle die mütterliche Flora hier spielt“, beschreibt die Immunologin die zukünftigen Projekte. So soll die Frage geklärt werden, ob die Besiedlung der Mutter mit bestimmten Keimen das Antikörper-Repertoire der Nachkommen beeinflusst. Ferner interessiert die Wissenschaftlerin, warum dieser frühe Zeitraum in der Entwicklung des Immunsystems so wichtig ist. „Ich habe die Hypothese aufgestellt, dass vieles in dieser Zeit über epigenetische Veränderungen geregelt wird, also Methylierungen oder Histonmodifikationen, die beide die Ablesbarkeit von Genen beeinflussen.“ Es bleibt also noch viel zu entdecken.

Tobias Ludwig



Stichwort des Monats

Mosaizismus

Lange Zeit galt der Lehrsatz, dass alle Zellen eines Körpers das gleiche Genom tragen. Heute wissen wir jedoch, dass (nicht nur) der Mensch vielmehr aus Zellen zusammengesetzt, die sich im Erbmaterial durchaus unterscheiden können – und damit einem Mosaik ähnelt, das aus vielen Steinen unterschiedlichster Farben besteht. Mediziner und Biowissenschaftler kennen dieses genetische Mosaik auch unter dem Begriff Mosaizismus; nicht zu verwechseln mit einer Chimäre. Der Unterschied: Der Mosaizismus beschreibt einen Organismus, der aus verschiedenen Zellpopulationen besteht, die sich zwar genetisch oder genfunktionell unterscheiden, aber einer einzigen, befruchteten Zelle, der Zygote, entspringen. Bei einer Chimäre mischen zwar auch genetisch unterschiedliche Zellpopulationen mit, diese stammen aber aus der Ver- schmelzung verschiedener Zygoten.

Wie die Wissenschaft immer weiter entschlüsselt, ist der Mosaizismus ein durchaus gängiges Phänomen. Im menschlichen Körper gibt es verschiedenste Formen davon. Ein Beispiel sind die roten Blutkörperchen oder Zellen der Pupille. Denn sie kommen im Vergleich zu anderen Zellen unseres Körpers ganz ohne Zellkern aus. Und auch bei der Differenzierung von Lymphozyten schleichen sich Zellen mit abweichendem Erbmaterial ein, indem sie nämlich ihre Gensequenzen ganz individuell miteinander rekombinieren. Hier unterscheiden sich sogar eineiige Zwillinge voneinander.

Bei Frauen mit einer XX-Geschlechtschromosomen-Verteilung geht der Mosaizismus sogar noch eine Stufe weiter: Nachdem sich die Zygote während der Embryonalentwicklung schon ein paar Mal geteilt hat und sich mehrere Hundert Zellen gebildet haben, wird per Zufall eines der beiden X-Geschlechtschromosomen zu einem Barr-Körperchen verpackt und damit stillgelegt – der sogenannte epigenetische Mosaizismus. Ein bekanntes Beispiel aus dem Tierreich, bei dem diese X-Inaktivierung phänotypisch sichtbar wird, ist das Schildpatt-Muster bei Katzen.

Dermatologen wissen, dass sich der Mosaizismus auch beim Menschen am ehesten an der Haut erkennen lässt. Vergleichsweise häufig sind die sogenannten Blaschko-Linien, die un-

ter normalen Bedingungen unsichtbar sind und vermutlich die Migration embryonaler Zellen nachzeichnen. Kommt es bei der Embryonalentwicklung jedoch zu Genmutationen, können sich die band- oder wirbelförmigen Areale der Blaschko-Linien auf der Haut farblich absetzen und charakteristische Streifen bilden.

Häufig sind solche somatischen Mosaizismen klinisch jedoch unbedeutend. Manche DNA-Mutationen können aber auch krankheitsrelevant sein. So sind beispielsweise alle Tumore im Körper klonale Mosaik, bei denen die genetische Information so verändert ist, dass die Zellen verstärkt wachsen und gegebenenfalls maligne Eigenschaften besitzen.

In guten wie in schlechten Zeiten

Abgesehen von der für das Immunsystem notwendigen Lymphozyten-Differenzierung kann ein Mosaizismus noch anders positiv wirken. Einen derartigen Fall dokumentierte 2014 ein Team um Dimitra Kiritsi von der Klinik für Dermatologie und Venerologie des Freiburger Universitätsklinikums. Kiritsi hatte Patienten mit der Hautkrankheit Epidermolysis bullosa genauer unter die Lupe genommen (*J. Invest. Dermatol.* 134(8):2097-2104). Die Haut der Betroffenen ist aufgrund eines Gendefekts äußerst sensibel und bildet schon bei leichtem Druck Blasen. Die vier Hauptformen werden durch Mutationen in 18 unterschiedlichen Genen verursacht.

Doch inmitten der Blasen und vernarbten Hautstellen ihrer Patienten entdeckte Kiritsi gesunde Hautflecken. Der Grund: Die Zellen waren erneut mutiert, was den Gendefekt repariert hatte und wodurch wieder gesunde Hautzellen wachsen konnten. In einem Interview mit dem *Spiegel* vermutet die Dermatologin, dass die Mosaikzellen nicht zufällig entstehen: „Es könnte sich um einen gezielten Mechanismus des Körpers handeln, sich selbst wieder gesund zu machen.“

Auch bei Trisomie 21 kann Mosaizismus einen positiven Einfluss haben. Manche Menschen mit klinischen Merkmalen des Down-Syndroms, aber relativ guter intellektueller Leistungsfähigkeit, haben Mosaik-Triso-

mie-21. Bei ihnen haben nicht alle Zellen den dreifachen Satz des Chromosoms 21, sondern sie verfügen aufgrund eines Fehlers bei der Mitose auch über Zelllinien mit normalem (disomen) Chromosomensatz. Häufig ist hier entscheidend, wann der reparierende Mitosefehler in der Embryonalentwicklung aufgetreten ist. Denn je größer der Anteil an disomen Zellen ist, desto eher können die Merkmale des Syndroms abgeschwächt sein.

Mosaizismus findet man aber nicht nur in Menschen und anderen Tieren, sondern auch in Pflanzen. Über die sogenannte programmierte DNA-Eliminierung sind Pflanzen (aber auch verschiedene Metazoen und einzellige Ciliaten) dazu in der Lage, Chromosomenfragmente oder ganze Chromosomen loszuwerden. Wie dieser Prozess in Pflanzen genau funktioniert, war bislang kaum untersucht. Andreas Houben vom Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und Pflanzenforschung (IPK) in Gatersleben und sein Team änderten das in diesem Jahr. Houben *et al.* untersuchten im Ziegengras (*Aegilops speltoides*), wie die Pflanze überzählige B-Chromosomen während der Embryonalentwicklung ausradiert (*Nat. Commun.* 11: 2764.). Der Vorfahre unseres Kulturweizens kann bis zu acht dieser sogenannten egoistischen Chromosomen tragen. Interessanterweise kommen sie fast im gesamten Pflanzenkörper vor, nur nicht in den Wurzeln.

Mikroskopaufnahmen zeigten, dass die B-Chromosomen während der Anaphase am Zelläquator festgehalten und dann in Mikrokernen eingeschlossen werden, wo sie anschließend abgebaut werden. Damit kann die Zelle alle B-Chromosomen auf einen Schlag auslöschen.

Aber warum möchte die Pflanze die B-Chromosomen ausgerechnet in den Wurzeln nicht haben? Die Pflanzenbiologen vermuten, dass das Ziegengras auf diese Weise womöglich Gene auf den B-Chromosomen radikal stummschalten möchte, was zur Unterscheidung zwischen Wurzel und Spross beiträgt. Eine weitere Theorie: Die Wurzelzellen möchten sich die Kosten für die Replikation und Aufrechterhaltung großer Mengen unnötiger DNA gerne sparen. *Juliet Merz*



Kennen Sie ihn?

Der Büchleinkatalytiker

Seine Vorlesung war Zündfunke, die Biologie grundlegend zu verändern. Als es dann passierte, hatte unser Gesuchter dem Feld jedoch schon wieder den Rücken gekehrt.

Es war eines der dunkelsten Jahre der jüngeren Weltgeschichte, als ein gebürtiger Wiener an demselben Ort, an dem Bram Stoker und Oscar Wilde ihre Studienabschlüsse machten, eine Vorlesung hielt, die bald darauf hohe Wellen in der Wissenschaft schlagen sollte. An drei Freitagen nacheinander sprach der berühmte Physiker vor jeweils 400 Zuhörern inklusive des Premierministers allerdings nicht über sein eigenes Fach. Vielmehr stürzte er sich mit dem Titel seines Vortrags völlig unbescheiden in die Kernfrage der Biologie schlechthin.

Die Wirren am Vorabend des Zweiten Weltkriegs hatten ihn an diesen Ort gebracht. Im Ersten Weltkrieg hatte er unmittelbar nach seiner Habilitation im Wiener Physikalischen Institut noch selbst kämpfen müssen; danach landete er über Berufungen nach Jena, Stuttgart und Breslau schließlich auf einem Lehrstuhl, den vor ihm bereits Albert Einstein und Max von Laue innehatten. Drei Jahre später trat er endgültig in deren Fußstapfen, als er während eines Ferienaufenthalts in den Schweizer Alpen die nach ihm benannte Gleichung ersann und damit ein gänzlich neues Feld seiner Disziplin eröffnete. Nochmals zwei Jahre darauf übernahm er als Nachfolger von Max Planck dessen Lehrstuhl an der Berliner Friedrich-Wilhelms-Universität. Mit Hitlers Machtergreifung sah er sich jedoch genötigt, auch dort wieder seine Koffer zu packen – und erfuhr schließlich Aufnahme an einem Edel-College in Oxford. Dort war er gerade angekommen, als er den berühmt-berüchtigten Anruf aus Stockholm erhielt...

Drei Jahre später wechselte der Hochgeehrte zurück in sein Heimatland nach Graz, doch bald nach Österreichs Anschluss an das Dritte Reich wurde er dort wieder entlassen. Daraufhin verließ unser Gesuchter endgültig

den „Dunstkreis“ des deutschen Nationalsozialismus – und nahm mehr als ein Jahr später an dem Ort, an dem er die erwähnte Vorlesung halten sollte, seine Arbeit an einem frisch gegründeten *Institute for Advanced Studies* auf.

Aufgrund dieses Hintergrunds waren viele überrascht, als er sich mit dem Titel seiner Vorlesung derart weit über die Grenzen seines Fachs hinauswagte. Folgerichtig bekannte er also zu Beginn seines Vortrags: „Einige von uns [müssen] sich schließlich an die Zusammenschau von Tatsachen und Theorien wagen, auch wenn ihr Wissen teilweise aus zweiter Hand stammt und unvollständig ist – und sie Gefahr laufen, sich lächerlich zu machen. So viel zu meiner Entschuldigung.“



„Mit diesen Worten schließt auch die Einleitung des knapp hundert Seiten starken Büchleins, in dem die kurze Vortragsreihe einige Monate später abgedruckt erschien. Die enorme Bedeutung dieses Büchleins sollte sich jedoch paradoxerweise weniger wegen seines Inhalts manifestieren, als vielmehr durch seine phänomenale Wirkung. Viele der Inhalte wurden von den wahren Experten des Fachs umgehend kritisiert – und sollten sich in der Folgezeit auch tatsächlich als fehlerhaft erweisen. Aber nicht alle!“

Wichtiger war indes, dass unser Gesuchter mit dem Büchlein schlichtweg die richtigen Fragen zur richtigen Zeit stellte. Insbesondere wurde es von einer ganzen Generation junger Physiker geradezu verschlungen, die der jahrzehntelangen kriegsbedingten Militärforschung ihrer Disziplin überdrüssig war. Und so machten diese Unzufriedenen sich hordenweise auf, um daraufhin den Biologen die Entschlüsselung der Mechanismen der Genetik weitgehend aus der Hand zu nehmen – und damit ihrerseits die neue Disziplin der Molekularbiologie zu begründen.

Die geradezu katalytische Bedeutung des Büchleins für diesen Prozess wird unter anderem durch eine kleine Anekdote dokumentiert, die sich etwa neun Jahre nach dessen Erscheinen zutrug. Unser Gesuchter erhielt den

Sonderdruck einer Arbeit, die sich schon bald darauf als epochal erweisen sollte. Im Begleitbrief schwärmte ihm einer der beiden Autoren – eben einer dieser jungen Physiker – vor, wie stark dessen Büchlein ihn selbst und seinen Co-Autoren, einen ausgebildeten Vogelkundler, beeinflusst habe. „Es sieht so aus, als ob Ihr Ausdruck vom ‚aperiodischen Kristall‘ sich als ungemein treffend erweisen wird“, schrieb er weiter – und meinte damit, dass die in ihrer Arbeit gezeigte molekulare Struktur direkt bestätigt habe, was jener in Vorlesung und Buch prinzipiell vorausgesagt hatte.

Unser Gesuchter antwortete jedoch nicht. Auch später, als die Code-Steuerung des Zellgeschehens, die er gleichfalls prinzipiell umrissen hatte, ebenfalls bestätigt wurde, blieb er – mittlerweile wieder zurück in Wien – still. Der Grund war, dass seine eigenen Erwartungen an das Thema bereits zuvor enttäuscht worden waren. Er hatte vermutet, dass sich hinter diesen elementarsten Vorgängen aller Zellen völlig neue Prinzipien verbergen, die Physik und Chemie alleine nicht erklären können. Als er sah, dass er damit falsch lag, zog er sich umgehend aus dem Thema wieder zurück...

Wie lauten der Titel des Büchleins sowie der Name des Autors, der ansonsten auch gerne noch mit einem samtpfötigen Haustier in Zusammenhang gebracht wird?

-RN-

Na, wer ist's?

Mailen Sie den gesuchten Namen und Titel samt Ihrer Adresse an: redaktion@laborjournal.de Wir verlosen zwei *Laborjournal-T-Shirts*. In LJ 10/2020 suchten wir **Noel Rose**. Gewonnen haben **Stefanie Ruf** (Potsdam) und **Claus Meyer** (Frankfurt).

Auflösung aus LJ 11/2020:

Die „Nobel-Zuarbeiterin“ ist die US-Mikrobiologin **Esther M. Zimmer Lederberg**, die den **Lambda-Phagen** aufspürte und die **Stempeltechnik zur Replika-Plattierung von Bakterienkolonien** einführte.

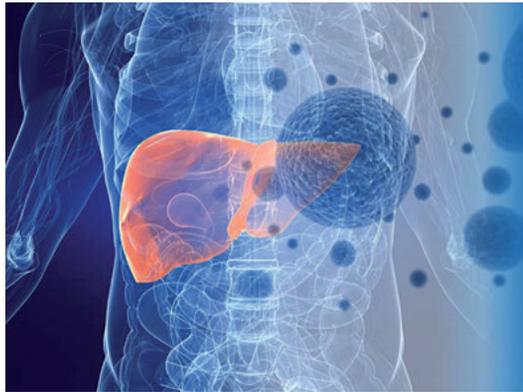
Topas Therapeutics, Hamburg

Voll tolerant

Mit 22 Millionen Euro hat das Hamburger Biotech-Start-up Topas Therapeutics seine Serie-B-Finanzierungsrunde abgeschlossen. Die sollen in die Weiterentwicklung der beiden Top-Wirkstoffkandidaten TMP203 und TMP501 fließen.

TMP203 befindet sich bereits in der klinischen Phase 1 und wurde gegen Pemphigus vulgaris entwickelt, einer seltenen Autoimmun-Hauterkrankung. TMP501 hingegen ist ein Kandidat zur Behandlung von Zöliakie. Diese durch eine Glutenunverträglichkeit verursachte Autoimmunerkrankung führt zu chronischen Entzündungen hauptsächlich des Dünndarms. TMP501 steht auf der Schwelle zu klinischen Studien.

Topas' Partikel-Konjugat-Technologieplattform (*Topas Particle Conjugates*, TPCs) basiert auf einer induzierten Antigen-spezifischen Immuntoleranz. Dafür werden die Nanopartikel mit Krankheits-relevanten Peptiden gekoppelt und übers Blut verabreicht. Spezialisier-



Topas' Strategie: Leberzellen mit Nanopartikeln füttern – und damit das Immunsystem überlisten. Foto: Topas

te Leberendothelzellen, die *Liver Sinusoidal Endothelial Cells* (LSECs), nehmen die Partikel auf.

LSECs sind ständig Antigenen ausgesetzt, die im Blut herumschwimmen. Diese Antigene präsentieren sie naiven T-Zellen – quasi als Signal: Alles gut, das ist nicht gefährlich! Dadurch fördern sie die Immuntoleranz gegenüber häu-

figen Antigenen, etwa aus der Nahrung – und hemmen gleichzeitig Entzündungen. Das Gleiche passiert nun mit den Peptiden, die per Nanopartikel die LSECs erreichen. Auch sie werden als „nicht gefährlich“ eingestuft. Folglich soll der Körper auf diese Weise lernen, solche bei Autoimmunerkrankungen fälschlicherweise als körperfremd deklarierten Antigene zu tolerieren.

Topas Therapeutics wurde 2006 aus dem Hamburger Wirkstoffentwickler Evotec ausgegründet, die Technologie gemeinsam mit Johannes Herkel und Kollegen am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) entwickelt. 2016 investierten bereits der Boehringer Ingelheim Venture Fund, EMBL Ventures, Epidarex Capital, Evotec und Gimv 14 Millionen Euro in die Firma. In der aktuellen Finanzierungsrunde erhielten sie Verstärkung von BioMedPartners und Vesalius Biocapital III.

-SM-

BioCopy, Freiburg und Aadorf, Schweiz

Schnell kopiert

BISKUIT – so lautet das gemeinsame Forschungsprojekt des Schweizer-Freiburger Biotech-Unternehmens BioCopy mit der Virologie des Universitätsklinikums Freiburg, welches just vom Land Baden-Württemberg eine Förderung in sechsstelliger Höhe erhielt. BISKUIT steht für „Biosensor für eine kosteneffiziente und schnelle Ermittlung des Immunstatus“. Kernstück dieses Projekts ist das Kaffeemaschinen-große Diagnostik-Gerät Bportable. Mit dessen Hilfe sollen innerhalb von einer halben Stunde spezifische Antikörper – etwa gegen SARS-CoV-2 – detektiert und somit ein patientenspezifischer Immunstatus erstellt werden.

Haupttechnologie von BioCopy ist ein Biomolekül-Kopierer, entwickelt von BioCopy-CEO und Mitgründer Günter Roth sowie Kollegen an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. Immobilisierte, hochverdünnte DNA-Fragmente werden via PCR vervielfacht und können auf derselben Mikrotiterplatte in RNA und Protein umgeschrieben werden. Solche Miniatur-Matrizen eignen sich dann für weitere Assays, zum Beispiel Antikörper-Bindekinetiken.

BioCopy wurde 2016 als Spin-off der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg gegründet. Sitz der Holding ist inzwischen Aadorf in der Schweiz, geforscht und entwickelt wird weiterhin in Emmendingen bei Freiburg.

-SM-

ChromoTek, Martinsried

Fast-Alleskönner

Im Oktober übernahm der US-amerikanische Hersteller von Antikörpern, Proteinen und Immunoassays Proteintech das Martinsrieder Biotech-Unternehmen ChromoTek. High-Tech Gründerfonds und Bayern Kapital verkauften zehn Jahre nach der *Seed*-Finanzierung des bayrischen Start-ups ihre Anteile an Proteintech.

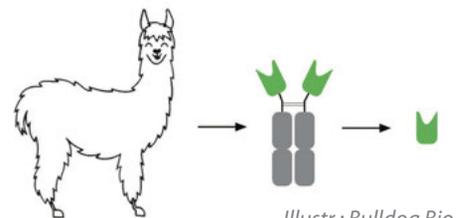
ChromoTek ist bekannt für ihre Forschungs-Nanobodies, die Anwendung in Einzelzellanalyse, hochauflösender Mikroskopie und Multiplex-Assays finden. Nanobodies, auch Einzeldomänen-Antikörper genannt, sind zehnmal kleiner als konventionelle Immunglobuline, da sie nur aus einer variablen Domäne von Schwere-Ketten-Antikörpern bestehen. Diese wiederum stammen aus Kameliden wie Alpakas. Bei vergleichbarer Epitop-Affinität sind Nanobodies erstaunlich stabil gegenüber Hitze und Detergenzien. Mit ihren 15 Kilodalton minimieren sie außerdem sterische wie auch Diffusions-Probleme der Forscher.

Kein Wunder also, dass Nanobodies in den letzten Jahren einen wahren Hype erlebt haben, auch

als therapeutische Miniatur-Antikörper. Zumindest den Forschungsmarkt sichert sich nun Proteintech mit der Übernahme von ChromoTek ein Stück weiter.

ChromoTek wurde 2008 als Spin-off der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München gegründet. Auch nach der Übernahme soll das Unternehmen als Teil der Proteintech-Gruppe am Standort Martinsried erhalten bleiben.

-SM-



Illustr.: Bulldog Bio

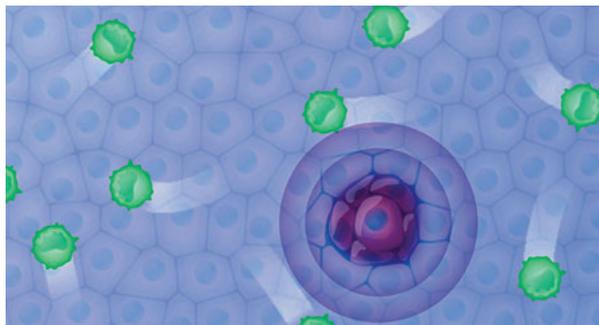
CatalYm, Martinsried

Enttarnt

Das biopharmazeutische Start-up CatalYm verdingt sich als Entwickler monoklonaler Antikörper für die Krebsimmuntherapie. In einer Serie-B-Finanzierungsrunde haben die Martinsrieder 50 Millionen Euro eingeworben und wollen damit ihren aktuell vielversprechendsten Kandidaten CTL-002 in die klinischen Phasen hieven.

CTL-002 fängt GDF-15 (*Growth Differentiation Factor 15*) ab, ein Mitglied der TGF (*Transforming Growth Factor*)- β -Superfamilie. GDF-15 wurde ursprünglich als *Macrophage Inhibitory Cytokine 1* (MIC-1) beschrieben, was zumindest eine der Funktionen des Zytokins gut beschreibt: Es inhibiert Makrophagen. Dies macht es, indem es die Interaktion von LFA-1 (*Lymphocyte Function-associated Antigen 1*) und ICAM-1 (*InterCellular Adhesion Molecule 1*) hemmt. Immunzellen können dann nicht ans Endothel

andocken, um die Blutgefäße zu verlassen und im Gewebe „aufzuräumen“. Außerdem wird die T-Zell-Aktivierung inhibiert.

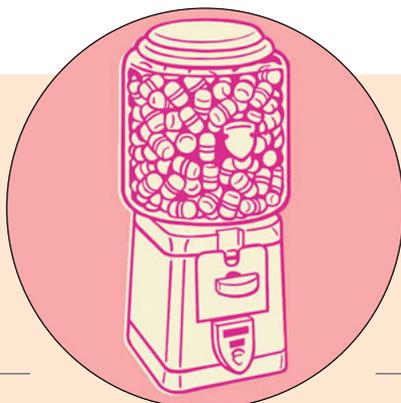


CatalYm will getarnte Tumore für Immunzellen sichtbar machen.
Illustr.: CIBSS/Univ. Freiburg, Michal Rössler

Eine erhöhte GDF-15-Expression ist deshalb ein Zeichen für Gewebeschäden oder Tumore – und bedeutet für Krebspatienten meist eine schlechte Prognose. Der Tumor schafft

sich durch die Ausschüttung von GDF-15 quasi seine eigene Mikroumgebung und wird so für das Immunsystem unsichtbar. Viele der derzeit verfügbaren Krebstherapien erreichen solche Tumore nicht.

Das soll CTL-002 ändern und durch die Neutralisierung von GDF-15 die sogenannten immunresistenten Tumore enttarnen. Den Rest erledigen dann Immunzellen. Ob das so funktioniert, wie im Labor von Jörg Wischhusen an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg erdacht, wird die mit der erbaulichen Finanzspritze ermöglichte *Proof-of-Concept*-Studie zeigen. Investiert in die Technologie und damit in das 2016 aus der Uni Würzburg ausgegründete Start-up CatalYm haben Vesalius Biocapital III, Novartis Venture Fund, Wachstumsfonds Bayern, coparion, Forbion und BioGeneration Ventures. -SM-



Wirkstoff des Monats

Kybella

Seit Oktober ist eine Fett-weg-Spritze auf dem Markt. Glauben Sie nicht? Stimmt aber. Bereits seit 2016 in der EU zugelassen, aber jetzt erst in Läden zu kaufen ist Kybella. Der Wirkstoff war von der irischen Firma Allergan entwickelt worden, die im Mai 2020 von der US-amerikanischen AbbVie gekauft wurde.

Die Indikation ist überraschend präzise: Die Spritzen sind nur für Erwachsene, die ein deutliches Doppelkinn haben und psychisch daran leiden, aber nicht fettleibig sind.

Der wirksame Stoff in Kybella ist die sekundäre Gallensäure Desoxycholsäure. Sie wirkt wie ein Detergenz und greift Zellmembranen an, und zwar in vitro diejenigen aller Zellen (Dermatol. Surg. 36: 899-908). Die Zellen im Fettgewebe scheinen allerdings besonders empfindlich zu sein. Denn injiziert man die Substanz in das Fettgewebe, sterben als Erstes die in diesem Fall lästigen Adipozyten. Warum das so ist, weiß man noch nicht wirklich.

In vier klinischen Phase-3-Studien in Nordamerika und Europa wurde die Wirksamkeit von Desoxycholsäure auf die Fettdepots unter dem Kinn untersucht. Eine dieser Studien ist die doppelt verblindete REFINE-1 (Dermatol. Surg. 42, 38-49). Hier testeten jeweils etwa 250 Personen in Verum- und Placebogruppe die Wirkung der Spritzen. 83 Prozent von ihnen waren weiblich, das Durch-

schnittsalter betrug 49 Jahre und der mittlere Body Mass Index lag bei 29. Damit waren die Probandinnen samt der gut dreißig Männer also als ziemlich dick, aber gerade noch nicht als fettleibig einzustufen.

Für die Auswertung mussten die Teilnehmerinnen beurteilen, ob ihr Doppelkinn geschrumpft war. Außerdem wurde der Kinnschwabbel ausgemessen, manchmal sogar per Kernspinnresonanztomographie. Tatsächlich war bei sehr vielen Personen das submentale Fett – so der Fachbegriff für das Fett unter dem Kinn – nach sechs Injektionen messbar kleiner geworden. Und was blieb nach der Lipolyse zurück? Schlaffe Hautsäcke oder straffe Kinne? In der Publikation sind ein paar Vorher-Nachher-Bilder enthalten, die dokumentieren, dass zumindest bei den abgebildeten Damen die Kinne an Kontur gewonnen hatten und demnach ansehnlicher geworden waren.

In den USA ist Kybella bereits seit vier Jahren auf dem Markt. Allerdings stellte man dort inzwischen fest, dass unsachgemäße Injektionen Nekrosen auslösen können. Deshalb muss hierzulande die verschreibungspflichtige Fett-weg-Spritze vom Arzt gesetzt werden – und zwar mehrfach an etlichen Stellen in der präplatyalen Region am Hals. Karin Hollricher

EIN VIRTUELLER BESUCH AUF EINER DIGITALEN MESSE

Analytica analysiert

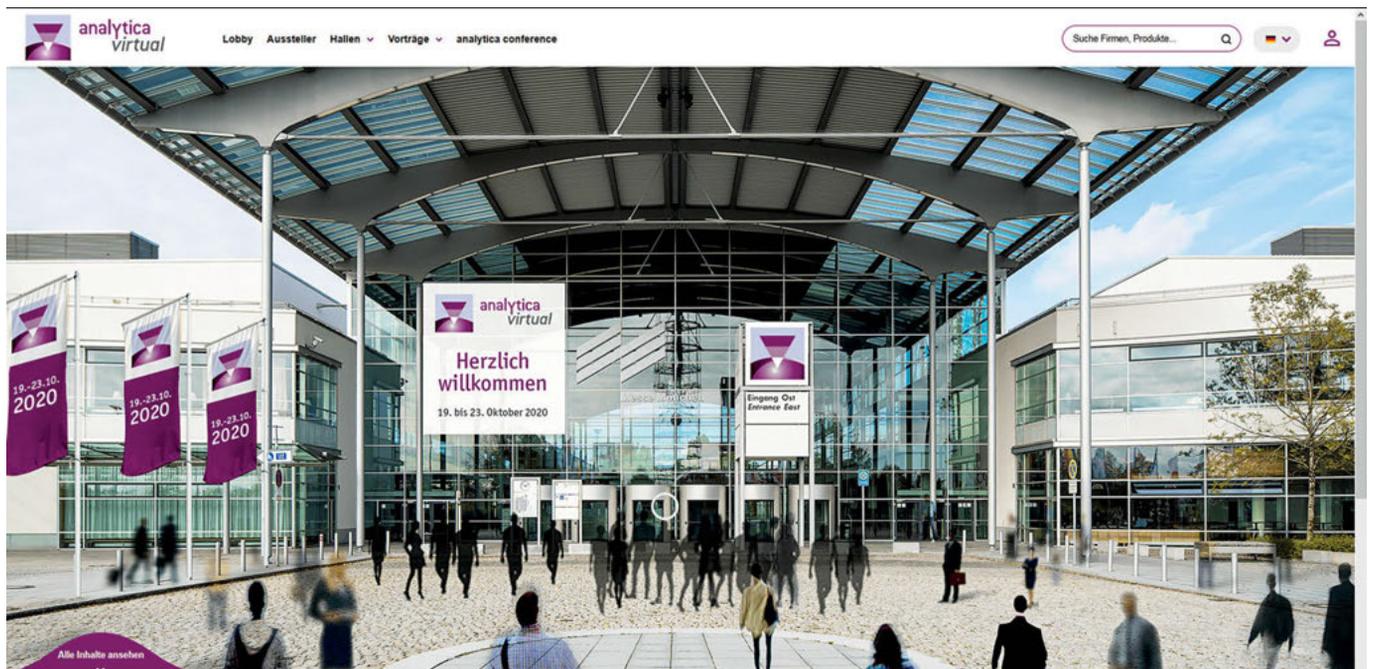
Im Jahr 2020 ist alles anders. Auch Messeveranstaltungen wie die analytica, logischerweise. Umso spannender, ob und wie es die große Labormesse geschafft hat, das Konzept aus der Halle in virtuelle Sphären zu transferieren. Ein Spaziergang über die analytica virtual.

Diese Ruhe. Tiefenentspannt finde ich mich vor dem Eingang Ost des Messegeländes München wieder. Zur Linken hängen dunkel-magentafarbene Fähnchen mit dem *analytica*-Emblem. Über den Eingangstüren begrüßt mich ein übermannshohes Schild: „Herzlich willkommen!“ Na dann mal hinein ins Vergnügen. Schließlich bin ich nur noch einen Schritt entfernt vom „weltgrößten Branchentreffpunkt“. Genauer: Einen Klick. Denn erst-

Millionen Schulstunden und Sportveranstaltungen, Konferenzen und Kindergeburtstage ins Wasser – sondern eben auch die *analytica*.

Irgendwann war jedoch klar: Es wird sie dieses Jahr dennoch geben, aber eben virtuell. Fünf Tage, rund um die Uhr: 268 Aussteller aus 24 Ländern, 323 virtuelle Messestände, Live-Kontakte zu den Ausstellern, mehr als 300 Fachvorträge. Quasi 120 Stunden geballtes Messeerlebnis!

ten sich alle Besucher registrieren. Meine beruflich genutzte E-Mail-Adresse war allerdings nicht Formular-kompatibel und wurde konsequent ignoriert. Außerdem war der Messe-Plattform mein Webbrowser nicht genehm. Die Reporterin von Welt hat aber glücklicherweise Ausweichmöglichkeiten parat, und so finde ich mich alsbald neben zahlreichen Reporten-Besuchern in der Lobby der Messehalle.



Hereinspaziert in die digitale *analytica virtual*...

malig in ihrer 52-jährigen Geschichte präsentiert sich die *analytica* rein in Einsen und Nullen: *analytica virtual 2020*.

Eigentlich hätte alles sein können wie immer. Alle zwei Jahre – brav im Wechsel mit der Hannoveraner *Labvolution*, früher *Biotechnica* – präsentieren auf dem Münchener Messegelände Hersteller von Labortechnik, Analytik und Biotechnologie ihre neuen oder nicht ganz so neuen Produkte und Dienstleistungen. Eigentlich ein fixer Termin für alle Branchen-Assoziierten. Dieses Jahr hatte die Messe München vom 31. März bis zum 3. April eingeladen. Eigentlich. Doch statt nationaler und internationaler Aussteller meldete sich SARS-CoV-2 an. Und so fielen in diesem Frühjahr nicht nur

So kam es, dass der *Laborjournal*-Redakteur eine Reporterin aussandte, um sich einen Überblick zu verschaffen, über dieses Experiment, über die Aussteller – und überhaupt.

Kein Drängeln. Wie angenehm!

Also stehe ich eines Montagmorgens, genauer am 19. Oktober, vor dem Eingang Ost des Messegeländes München und begehre um Einlass. Das heißt, eigentlich *sitze* ich – ich *sitze* auf meinem Bürostuhl und schaue auf ein Bild des Osteingangs, vor dem ein pulsierender weißer Kreis mich zum Klicken auffordert.

Bis dorthin zu kommen, war nicht so einfach, denn vor dem kostenlosen Eintritt muss-

Der Info-Point lockt mit einem Messe-Erklärvideo, drei Wegweiser nach links führen zu den Vorträgen, der *analytica conference* sowie der Ausstellung „*Digital Transformation*“; nach rechts geht's zu den Aussteller-Ständen, Produktneuheiten und Start-ups. Einige Aussteller – vermutlich die mit dem dicksten Geldbeutel – durften die Lobby mit ihren Schriftzügen schmücken.

Alles gibt sich heimelig und geordnet. Und so angenehm ruhig. Kein Drängeln, kein „Entschuldigung, darf ich mal vorbei?“, kein Dauergemurmel. Ein wenig irritierend sind allerdings die anderen Messebesucher. Denn einige sehen eher aus wie Senioren auf dem Weg zum Taubenfüttern. Selbst eine Familie mit Kinder-

wagen interessiert sich für das Neueste aus der Analytik; oder sie sind auf dem Weg zum virtuellen Zoo falsch abgebogen. Gut, ich selbst sitze auch in Hoodie und Jeans vor dem Rechner, mit Kopfhörern auf den Ohren. Allerdings läuft weder Messe- noch Fahrstuhlmusik.

Um mich von den Senioren abzusetzen, schlüpfte ich flugs in die Halle mit den Messeständen, an denen die Hersteller sich und ihre Produkte präsentieren. Ich kann wählen zwischen Biotech & Bioanalytik, Diagnostik & Medizin, Premieren, Analytik & Messtechnik, Labortechnik sowie erneut Start-ups. Als „Bio-tech-Tante“ zieht es mich zu ersterem.

Wie im wahren Leben protzen einschlägige Markt Giganten mit zahlreichen Ständen, während kleinere Unternehmen ihr Zeug bescheiden auf einer Seite zur Schau stellen. Aber immerhin ist die Aufmachung aller Stände ähnlich, egal ob Thermo Fisher oder das

meln sich die Produktinfos nun in einem Datenordner.

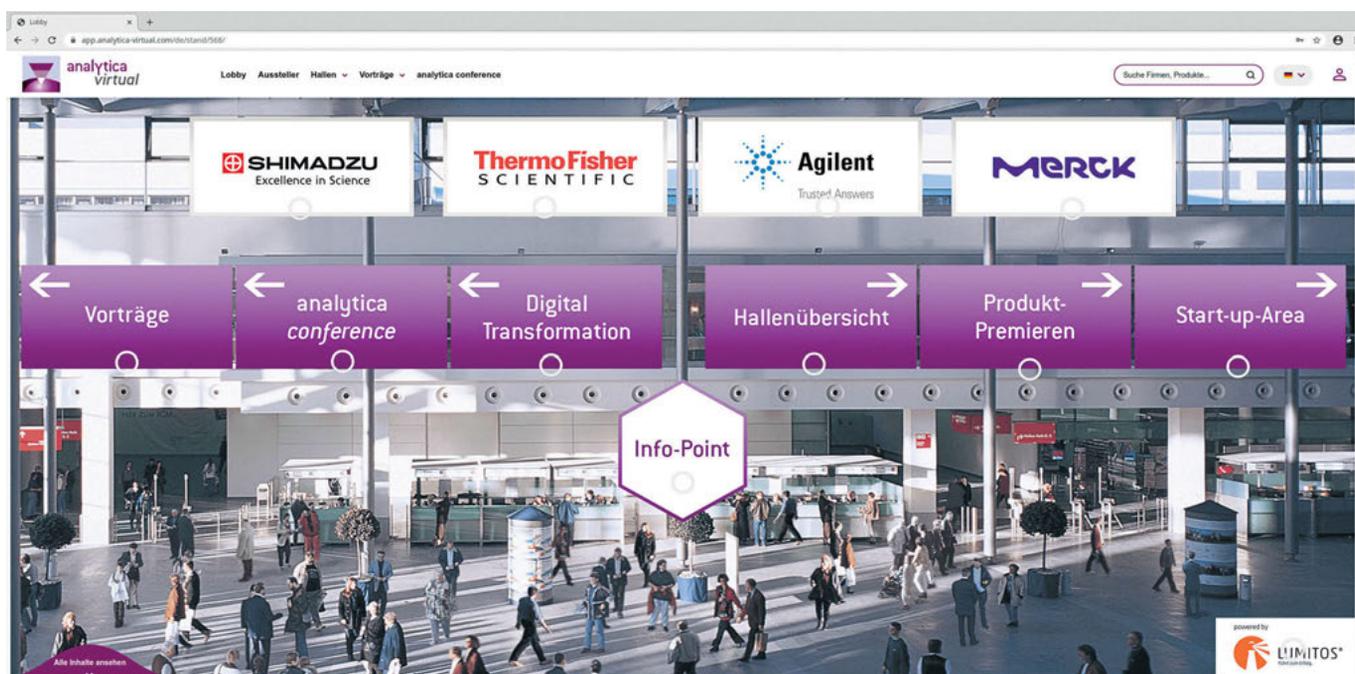
Allerdings werde ich beim Klick auf den „Herunterladen“-Link darauf aufmerksam gemacht, dass ich „mit dem Absenden des Formulars [einwillige], dass die LUMITOS AG [meine] Daten an [beliebige Firma] zur Bearbeitung [...] weitergibt.“ Und weiter: „[Beliebige Firma] und ggf. das für die Bearbeitung Ihrer Anfrage zuständige Konzernunternehmen dürfen Sie zum Zwecke der Werbung per E-Mail, Telefon oder Brief kontaktieren.“ Aber ich könne diese Einwilligung jederzeit widerrufen, erfahre ich noch. Der Online-Marketing-Dienstleister LUMITOS richtet die *analytica* gemeinsam mit Messe München aus und betreut unter anderem die Fachportale *bionity.com* oder *chemie.de*.

Weitere Stand-Features sind erklärende Videos, Querverweise zu anderen Ständen der

entscheiden, mit wem ich sprechen möchte? Gar nicht, erfahre ich kurze Zeit später. Vielmehr werde ich als Besucherin quasi kategorisiert – und zwar nach Namen, Firma und Berufsbezeichnung. Reagiert also eher der technische Support auf meine Anfrage oder die Marketingbeauftragte?

Keine Blubbergeräusche. Schade!

Mein Chat-Partner verrät mir, dass er – sobald ich mich am Stand aufhalte – viele meiner Daten sehen kann, die ich bei der Anmeldung angegeben habe. Danach entscheiden die Menschen am anderen Ende der Leitung, wer mit dem potenziellen Kunden chattet oder ihn gar einfach mal anspricht. Denn auch das geht. Nicht nur die Besucherin kann den Chat starten. Auch die Unternehmer können die Besucher anschreiben. Am besten unverfäng-



... Müde Füße waren einmal, jeder Kontakt ist nur ein paar Klicks entfernt.

Start-up aus Pusemuckel. Das liegt auch daran, dass „technisch bedingt“ die Anzahl der präsentierten Produkte auf maximal vier begrenzt ist. Marie Kondo, die japanische Aufräum-Expertin, wäre zufrieden.

Freudestrahlend empfangen mich schneide, virtuelle Standbewacher und Ansprechpartnerinnen. Wenigstens sie halten sich an den Dresscode. Mit dem Temperament einer Schaufensterpuppe preisen sie Produktinformationen an, Broschüren finden sich im virtuellen Broschürenständer. Was es sonst auf Hochglanzpapier und mit warmem Händedruck – und mit ein wenig Glück sogar mit einem Kugelschreiber! – gibt, lässt sich nun als PDF herunterladen. Statt also im Regal sam-

Firma – so es sie denn gibt –, Hinweise zu Produktpremieren oder Vorträgen. Wer möchte, bietet als Aussteller neben der Mail-basierten Kontaktmöglichkeit einen Chat oder gar eine Videocall-Funktion an, zum Beispiel für akute Fragen zum Produkt oder einfach mal zum Reden. Ob die Senioren auch schon hier waren?

Die Kontaktaufnahme will natürlich getestet werden. Denn wenn der *Laborjournal*-Redakteur sagt: Schau dich mal auf der Messe um, meint er eigentlich: Sprich mit den Ausstellern und frag sie nach deren Meinung! Also schaue ich mir auf einer Leiste zwischen dem Kontakt- und dem Chatformular die Profilfotos potenzieller Ansprechpartner samt Qualifikation an – und frage mich: Wie kann ich nun

lich mit „Guten Tag! Schön, dass Sie da sind!“. Die Aussteller seien beim *Briefing* durch das Messteam sogar explizit darauf hingewiesen worden, die Besucher niemals mit dem – jederzeit sichtbaren – Namen anzuschreiben. Denn das könnte Teile der Bevölkerung verunsichern. Kurz überlege ich, ob ich meine Webcam abklebe oder besser direkt den Stecker ziehe. Stattdessen ziehe ich weiter.

Es locken die Produkt-Neuheiten, denn weshalb geht man sonst auf Messen? Der Kaffee ist es nicht, denke ich – und nehme einen großen Schluck aus meiner Kaffeetasse. 77 Premieren zähle ich. Zum Beispiel das neue kalibrierbare Wasserband WTB von Memmert mit 3,5-Zoll-Touchscreen. Edel. Ob es auch so

merkwürdige Blubbergeräusche macht, wenn man es anschaltet, wie das alte Schätzchen aus den 1970er-Jahren damals an der Uni? Aber natürlich höre ich nichts blubbern. Schade, eigentlich.

Einen Klick weiter steht „der schnellste Muffelofen der Welt“, der Phönix Black der Firma CEM für „schnelle Veraschung“. Oder True Nano UHPLC System, ein klitzekleines Chromatographie-System der Firma VICI.

Dann die gefühlt dreimillionste Zentrifuge von Eppendorf mit dem Namen 5425 R, die Volumina zwischen 0,2 und 5 Millilitern noch schneller herunterkühlen und noch leiser schleudern soll. In Gedanken höre ich sie rotieren. Nana, ist der Rotor auch wirklich austariert? Bevor es gleich Schimpfe von einer virtuellen Chef-TA gibt, ziehe ich mich in die Lobby zurück. Die potenziellen Zoobesucher scheinen ihrem Ziel immer noch nicht nähergekommen zu sein. Wie frustrierend.

Also schnell weiter in die Start-up-Area. Dort tummeln sich 17 „Frischlinge“ aus aller Welt. Wobei nur einer aus den USA den Weg ins virtuelle München gefunden hat, während sechs weitere aus Deutschland und der Rest aus dem nahen Europa stammen. Beispielsweise bietet FaCellitate aus Mannheim unter anderem Mikrotiterplatten sowie Reagenzien für die 3D-Zellkultur feil, während Spacetek aus Muri in der Schweiz ihr TOF-Massenspektrometer vorstellt.

Wie auch bei den anderen Firmen kann sich der Besucher bei den Jungunternehmen über deren Produkte informieren – via Broschüren und Erklärfilmchen. Zeit, die Video-Funktion zu testen, entscheide ich, und klicke auf das Kamerasymbol am Stand des Planegger Start-ups INCYTON. Bange Sekunden, es tutet einmal, es tutet zweimal,... bis im Videokonferenz-Fenster Marton Nagy auftaucht. Der Biotechnologe ist R&D-Spezialist beim Spin-off der HP Medizintechnik GmbH, einem Medizintechnikhersteller aus Oberschleißheim. Jetzt hat er aber Video-Dienst. „Ich sitze im Labor, und das Gerät, das wir eigentlich auf der *analytica* präsentieren wollten, steht hinter mir“, sagt Nagy. Das Gerät, das ist der CYRIS flox, der auf der Messe eigentlich seinen Markteinstieg feiern sollte. Der Zellinkubator misst vollautomatisch Veränderungen der Zellmorphologie und Metabolismusaktivitäten über Tage bis Wochen. „Aber jetzt machen wir es halt virtuell.“

Digital hat durchaus Vorteile

Das funktioniere auch erstaunlich gut, sagt Nagy. Bis zu 300 Klicks pro Tag verzeichnet die junge Firma, zahlreiche Anfragen erreichen sie via Chat, ein- bis zweimal am Tag meldet sich jemand über die Video-Funktion.

Um die Kunden gebührend zu empfangen, teilen sich immer ein technischer Experte sowie ein *Sales Agent* eine Schicht. Praktischerweise können die Leute von Zuhause oder vom Labor aus konferieren. So eine virtuelle Messe hat offenbar durchaus Vorteile. „Logistisch ist es schon eine Erleichterung, ein knapp 200 Kilogramm schweres Gerät nicht durch die Gegend transportieren zu müssen“, sagt Nagy. Das spare Zeit und Kosten.

Auch international tut sich einiges. Anfragen aus Australien, Asien und den USA trudelten bereits ein. Bei INCYTON ist man also durchaus zufrieden.

Ein ähnliches Bild empfängt mich bei Sensific, einer Ausgründung des Instituts für

kel-Tracking-Sensor, der Ende des Jahres vorgestellt werden soll. Also lasse ich ihn mal lieber arbeiten und gehe meiner Wege.

Es gilt, die Vortragslandschaft zu erobern. Die wartet mit gleich drei Konzepten auf. Die *analytica conference* ist ein bereits etabliertes Format der *analytica*, in welchem verschiedenste wissenschaftliche Themen vorgetragen werden – konkret geht es zum Beispiel um Biopharmazeutika, Chromatographie und Massenspektrometrie, Daten-Management oder die Analyse von pathogenen und Antibiotika-resistenten Bakterien. In jeweils drei ein- bis zweistündigen *Sessions* laufen über den Tag verteilt mehrere Vorträge parallel ab. Insgesamt sind es etwa 220, die von Wissenschaft-



Das echte Hands-on-Ausprobieren ging dieses Jahr allerdings leider nicht.

Experimentelle Physik der Uni Ulm. „Es ist viel internationales Publikum hier. Etwa fünfzig Prozent der Besucher stammen nicht aus Deutschland“, erzählt Jonas Pfeil, erneut von Angesicht zu Angesicht.

Sensific entwickelt und vermarktet optische Messtechnologien, wie das vollautomatische und lernende *Imaging*-System ODIN für Partikel- und Zellanalyse. Das erst 2019 gegründete Unternehmen ist mit vier Mitarbeitern recht überschaubar. Deshalb ist auch Pfeil froh, dass die Messe virtuell abläuft. „Vermutlich wären wir zu zweit zur Messe gefahren. Das hätte aber auch bedeutet, dass zwei Leute eine Woche lang außer Haus gewesen wären“, sagt er. Da bleibt dann einiges liegen.

So hingegen betreuen Pfeil und seine Kollegen den Messestand vom Rechner aus. Wer gerade keine „Messe-Schicht“ hat, geht seiner regulären Arbeit nach. Jonas Pfeil zum Beispiel arbeitet an einem Prototypen für einen Parti-

lern sowohl aus der *Academia* als auch der Industrie in englischer Sprache gehalten werden. Um teilzunehmen, muss sich ein Besucher für jeden einzelnen Vortrag anmelden. Es folgt eine Bestätigungs-E-Mail mit allen relevanten Daten wie Link, Datum, Uhrzeit und Titel der Veranstaltung. Außerdem lässt sich alles im Profilbereich der Messe-Webseite nachlesen.

Die Sonderschau *Digital Transformation* mit 19 Vorträgen informiert über die Digitalisierung im Labor. Da ist es schon irgendwie ironisch, dass ich mich zwar problemlos für ein Webinar zum Thema „*Connect the lab*“ anmelden kann, die gespeicherten und per Mail versandten Links mich jedoch ein ums andere Mal wieder zur Registrierungsseite führen. Erst am dritten Messetag klappt die Registrierung bis zum Ende, und ich kann den sechsminütigen Kurzvortrag sehen.

Für ein weiteres Webinar kann ich mich ebenfalls anmelden, bekomme auch eine An-

meldebestätigung per E-Mail, allerdings ist der Vortrag bereits am Vortag abgelaufen. Das war aber nicht klar, da die Infos zum Webinar weder Datum noch Zeit enthielten.

Die ausstellenden Firmen haben außerdem die Möglichkeit, Produkte oder Prozesse ebenfalls in Webinaren vorzustellen. Merck etwa referierte auf Deutsch über die „Probenvorbereitung zur photometrischen Analyse“, Rubix auf Englisch über „*Outdoor air quality monitoring – use cases and solutions*“. Alle Vorträge und Webinare wurden vor der *analytica virtual* aufgezeichnet, um sie dann punktgenau abspielen zu können. Das bietet viele Vorteile: „Ähs“ und Versprecher können korrigiert oder herausgeschnitten werden. Wenn der Vortragende nuschelt, hilft aber auch das nichts. Und ich kann dann noch nicht einmal meinen Sitznachbarn fragen: „Was hat er gesagt?“

Ebenfalls praktisch: Die Vortragenden können bereits während des Webinars Fragen über die Chatfunktion beantworten. Das macht zum Beispiel auch Christoph Jansen. Normalerweise kümmert er sich bei Mettler Toledo, dem Schweizer Hersteller von Präzisionsmessgeräten, um die technischen Belange von Großkunden. Am 21.10. jedoch referiert er über „Die Zukunft hat schon begonnen. Was das ‚smarte Lab‘ heute schon kann, und wohin sich der Trend entwickeln wird.“

Aber „das Menschliche“ fehlt

Offenbar gibt es dabei jedoch technische Probleme, denn hin und wieder hängt das Video. Bald füllt sich der Chat-Verlauf mit den für 2020 typischen Videokonferenz-Floskeln wie „Hört jemand noch etwas?“. Jansen schreitet ein und bittet die Betroffenen, sich per E-Mail zu melden. Er würde dann einen Link verschicken, über den das Webinar auch später noch angeschaut werden könne.

Am Nachmittag telefonieren wir. Jansen sieht die virtuelle Messe als Chance: „In der aktuellen Situation ist es definitiv ein Vorteil, da es so einfach keine Gesundheitsrisiken gibt.“ Trotzdem vermisst er das Treiben einer Präsenzmesse, die direkten Kontakte, „das Menschliche“, wie er sagt. „Networking kommt zu kurz. Selbst mit den implementierten Tools ist ein Live-Besuch noch immer durch nichts zu ersetzen.“

Auch die Vorträge hätten natürlich eine andere Qualität. Die Aufnahmen würden am Ende oftmals viel zu glatt wirken, zu leblos. „Für mich persönlich ist es bei einem Vortrag außerdem wichtig, den Leuten in die Augen zu sehen“, sagt er. „Dort lese ich Zustimmung oder Irritation, dann kann ich das eine oder andere noch mal genauer erklären.“

Auch Felix Lambrecht fehlen die Interaktionen mit den Kunden. Lambrecht ist *Chief*

Product Officer des Dresdner Start-ups Anvajo, das mit dem fluidlab R-300 ein handliches Gerät zur Mikroskopie und Spektrometrie entwickelt hat. „Wir haben von unseren Besuchern gehört, dass ihnen das In-die-Hand-Nehmen, das Austesten-Können fehlt“, sagt er. Trotzdem betont er: „Die *analytica* war die beste virtuelle Messe-Erfahrung in diesem Jahr, unsere Erwartungen wurden übertroffen.“

Grund für diese Euphorie sind nicht nur die zahlreichen Anfragen und Kontakte – oder *High Quality Leads*, wie Lambrecht sie nennt –, sogar auch aus dem asiatischen Raum und den USA. Vielmehr war auch das Anvajo-Webinar zu jedem angebotenen Zeitpunkt gut besucht. Am Donnerstagabend zählte Lambrecht zweihundert Teilnehmer. „Das hätten wir auf einer Präsenzveranstaltung vermutlich nicht geschafft“, sagt er. Gerade kleine Firmen würden durch die Webinare eine viel größere Reichweite erreichen. „Wenn ich einen Wunsch äußern dürfte, wäre es der, Webinare auch in Zukunft parallel zur Präsenzveranstaltung anzubieten“. Wir geben das mal so weiter.

Vorträge Tag und Nacht

Insgesamt jedoch funktioniert das Abspielen der Webinare und Vorträge zufriedenstellend. Praktischerweise – und für Sie getestet: Es lassen sich auch mehrere Vorträge gleichzeitig abspielen und getrennt voneinander stumm schalten. Für Menschen mit überdurchschnittlicher Auffassungsgabe bietet dies ungeahnte Möglichkeiten.

Die strikten Zeitfenster führen indes hin und wieder zu komischen Situationen. Wenn ein Webinar während des Abspielens stockt, wird die Übertragung trotzdem zum vorhergesagten Zeitpunkt abgebrochen. Der Vortragende wird dann gnadenlos abgewürgt. Das wäre bei so mancher Präsenzveranstaltung eine traumhafte Einrichtung.

Inzwischen ist es auch an diesem Messetag Abend geworden. Die *analytica virtual* wirbt jedoch mit 24 Stunden Erreichbarkeit, vor allem für die Besucher aus Übersee. Folglich ist die Messe den ganzen Tag und die ganze Nacht geöffnet, inklusive Vorträge. Selbst die Senioren sind noch unterwegs. Aber sind die Firmen abends auch noch direkt ansprechbar? Bei einer großen, international agierenden Firma mache ich Halt und schreibe gegen 19 Uhr in den Chat. Ich habe Fragen und möchte gerne reden. Am liebsten jetzt. In der Kontaktleiste werden neun Ansprechpartner angezeigt. Ich warte. 10 Minuten, 20 Minuten. Nach 45 Minuten gebe ich auf und mache Feierabend. Glücklicherweise ist der Weg nicht weit.

Am nächsten Morgen finde ich eine E-Mail in meinem Postfach „Guten Morgen, Frau März, ich leite Ihre Anfragen an meinen Kollegen X

weiter. Er wird sich dann in Kürze bei Ihnen melden. Beste Grüße.“ Das war am 22.10., und ich warte heute noch.

Wenige Tage nach dem Ende der *analytica virtual* veröffentlicht die Messe München eine Zusammenfassung. Insgesamt 21.641 Teilnehmer aus 152 Nationen besuchten die Messe, mehr als 33.000 Zugriffe auf die Webinare und Vorträge wurden gezählt. „Durchschnittlich waren an jedem der fünf Veranstaltungstage mehr als 5.000 Teilnehmer auf der virtuellen *analytica* aktiv – in der Spitze sogar über 7.000“, lese ich.

Respektable Leistung

Aber was bedeutet das? Ein Blick in die *analytica*-Historie verrät es. 2016 kamen 35.000 Besucher aus 119 Nationen nach München, 2018 waren es sogar noch einmal 8.000 mehr. 1.164 Aussteller präsentierten vor zwei Jahren ihre Produkte, das sind mehr als viermal so viele wie 2020.

Offenbar fiel dies auch LUMITOS auf, denn am dritten Messetag erreichte mich eine E-Mail mit der Bitte, „Kolleginnen und Kollegen kurzfristig über die *analytica virtual* zu informieren.“ Gerne hätte ich mehr dazu erfahren, meine Kontaktversuche per Mail verhallten allerdings antwortlos in virtuellen Sphären.

Trotzdem ist die *analytica virtual* offenbar ein Erfolg. Die Menschen, mit denen ich gesprochen, geschrieben oder gechattet habe, waren zufrieden. „Besser als erwartet“, fiel sogar. Denn die Alternative wäre gewesen: keine Messe. Innerhalb von gerade mal einem halben Jahr ein völlig neues Messekonzept aus dem Boden zu stampfen, ist eine respektable Leistung. Die interviewten Aussteller fühlten sich denn auch gut vom Messteam in der Vorbereitung unterstützt. Detaillierte Videos erklärten jeden Schritt, den es nach der Anmeldung zu bewältigen gab.

Dass es dennoch hier und da hakte, ist mehr als verständlich. Denn es ist auch nicht anders als im Labor: Man kann sich noch so gut auf das Experiment vorbereiten, wenn es so weit ist, wird etwas passieren, womit niemand gerechnet hat: Die Zellen wachsen nicht so schnell wie sonst, das Reagenz ist trotz erst in acht Monaten ablaufender Mindesthaltbarkeit kaputt – und das Gerät misst Mist.

Alle können nur lernen, für zukünftige Experimente und für zukünftige Messen. „Ich freue mich auf jeden Fall auf die nächste Präsenzmesse“, sagt Christoph Jansen von Mettler Toledo. Und was sagen die Veranstalter? „Die nächste *analytica* findet von 21. bis 24. Juni 2022 als Präsenzmesse auf dem Gelände der Messe München statt.“

Na dann, bis in anderthalb Jahren.

Sigrid März

FIRMENPORTRÄT: T-KNIFE, BERLIN

Aus der Maus

Humane T-Zell-Rezeptoren für die adoptive T-Zell-Therapie – made by Berliner Mäusen. T-knife verspricht affinere und spezifischere Rezeptoren gegen solide Tumoren. Dieser neue Ansatz weckt das Interesse von Investoren – und die Hoffnung auf nebenwirkungsärmere Krebstherapien.

Adoptive T-Zell-Therapien sind durchaus beeindruckend, aber auch nichts wahnsinnig Neues. Mit Kymriah (Tisagenlecleucel oder CTL019, Novartis) zur Behandlung von speziellen Lymphomen und Leukämien sowie Yescarta (Axicabtagen-Ciloleucel oder KTE-C19, Gilead Sciences), ebenfalls gegen spezielle Lymphome, sind sogar bereits zwei CAR-T-Zell-Therapien in den USA und der EU zugelassen. Warum also haben sich im August dieses Jahres vier Geldgeber zusammengesetzt und sagenhafte 66 Millionen Euro in ein kleines Berliner Biotech-Start-up und ihre T-Zell-Technologie investiert?

Zur Klärung der Frage lohnt sich ein Blick auf die Krebsarten, die Kymriah und Yescarta bekämpfen: Maligne Lymphome und Leukämien, also bösartig veränderte Blutzellen. Beide Therapien fokussieren sich mithilfe ihrer chimeren Antigen-Rezeptoren (CAR) auf den B-Zell-Marker CD19. Der Rezeptor besteht aus einem Antigen-bindenden Antikörperfragment (hier gegen CD19), welches über eine transmembrane Domäne mit dem intrazellulären Teil verbunden ist, der wiederum bei Antigenbindung die T-Zell-Aktivierung initiiert.

Andere Therapieansätze knöpfen sich T-Zell-Rezeptoren (TCRs) vor. Isolierte T-Zellen eines Krebspatienten werden mit Genen für

tumorspezifische TCRs ausgestattet, vermehrt und wieder refundiert. Der Bauplan für diese TCRs kann beispielsweise aus tumorreaktiven Spenderzellen gewonnen werden. Aber auch hier liegt der Forschungsfokus auf hämatologischen Erkrankungen. „Bei soliden Tumoren gibt es bisher noch keinen vergleichbaren Erfolg“, sagt Elisa Kieback im Gespräch mit *Laborjournal*. „Wir denken, dass das unter anderem an der Qualität beziehungsweise am Design der T-Zell-Rezeptoren liegt.“ Die Immunologin ist Geschäftsführerin und Mitgründerin von T-knife, so der Name des großzügig finanzierten Start-ups aus Berlin. T-knife entwickelt ebenfalls T-Zell-Therapien, aber gegen solide Tumoren. Und die haben es in sich.

Solide Tumoren sind anders

Die sogenannte Tumor-Mikroumgebung (*tumor microenvironment*) ist bei soliden Tumoren anders als bei Lymphomen oder leukämischen Zellen. Es gibt eine kompakte Struktur mit Stroma und Blutgefäßen. Vereinfacht gesagt ist so ein solider Tumor ein eigenes, komplexes Organ. Und diese Struktur erschwert den therapeutisch eingesetzten T-Zellen ihre Arbeit, denn sie erreichen einfach nicht alle Krebszellen.

Aber es gibt auch Vorteile gegenüber hämatologischen Krebsarten – und die liegen auf der Zelloberfläche. Wie bereits erwähnt stürzen sich die bereits zugelassenen T-Zell-Therapien auf CD19. Dieser Marker ist allerdings nicht tumorspezifisch. „Man nimmt also in Kauf, dass die Therapie nicht nur die CD19-positiven malignen Zellen eliminiert, sondern auch gesunde B-Lymphozyten“, sagt Kieback. „Solide Tumore hingegen haben oft Eigenschaften von beispielsweise Herz- oder Lungengewebe.“ Nun könne ein Mensch zwar ganz gut ohne B-Zellen leben, aber nicht ohne Lungenepithel. Deshalb braucht es für den Angriff auf solide Tumoren einen spezifischen Marker.

Den hat T-knife mit MAGE-A1 (*Melanoma-associated Antigen 1*) in der Pipeline. Was genau MAGE-A1 samt seinen Verwandten aus der Gruppe der *Cancer/Testis*-Antigene machen, weiß keiner so genau. Aber sie werden – wie der Name verrät – auf Tumoren und Hodengewebe exprimiert. Nun ist es so, dass Spermatozyten, also Spermien-Vorläuferzellen, nicht vom Immunsystem angegriffen werden. Man sagt, sie sind immunprivilegiert. Für T-Zellen, die gegen MAGE-A1 scharf gemacht werden, bleibt demnach nur noch Tumorgewebe als Angriffsziel. „Deswegen geht man



Transgene Maus, die T-Zellen mit humanen Oberflächenrezeptoren produziert, welche ihrerseits das Tumor-Antigen MAGE-A1 erkennen.

Foto: SFB-TR 36

davon aus, dass eine solche Therapie keine Nebenwirkungen auf gesundes Gewebe hat, sondern wirklich nur spezifisch Tumorzellen angreift“, fasst Kieback zusammen.

Damit die T-Zellen ihr Ziel sicher finden, stattdessen die Forscher von T-knife sie mit optimierten TCRs aus. Und das machen die Jungunternehmer mit einem einzigartigen Ansatz – in transgenen Mäusen.

HuTCR- oder *Humanized T-Cell Receptor*-Plattform nennen sich diese Maus-Linien, die T-knife selbstbewusst als ihre Kerntechnologie bezeichnet. Sie basiert auf Forschungsarbeiten von Thomas Blankenstein und Kollegen am Max-Delbrück-Centrum (MDC) für Molekulare Medizin.

„Nach meinem Biologie-Studium bin ich 2004 nach Berlin ans MDC gekommen und habe dort erst als Doktorandin, später als Postdoc gearbeitet“, sagt Kieback. Sie hat die Entwicklung und Optimierung der Maus-Linien also hautnah miterlebt. Nach 2016 leitete sie eine klinische Studie mit modifizierten T-Zellen, um deren Wirksamkeit an Patienten mit multiplem Myelom, also Knochenmarkkrebs, zu testen. Dieses Projekt wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) mit vier Millionen Euro gefördert.

Trotzdem war bald klar, dass die Technologie der *HuTCRs* das akademische Umfeld verlassen muss, um wachsen und den Weg in die Anwendung finden zu können. Ende 2017 gründeten Blankenstein, Kieback und der Mann für die Finanzen, Holger Specht, die GmbH. Elisa Kieback agiert seit 2018 als T-knife-CEO, Holger Specht ist nach wie vor Gesellschafter – und Thomas Blankenstein forscht weiter im MDC an neuen Ideen.

Affiner als vom Menschen selbst

Zwei der oben genannten Investoren – Boehringer Ingelheim Venture Fund und Andera Partners – unterstützten die Frisch-Ausgegründeten mit einer *Seed*-Finanzspritze, mit der T-knife die ersten Schritte in der freien Wirtschaft wagen konnte. Zu den beiden gesellten sich im August 2020 noch Versant Ventures und RA Capital Management aus den USA, um am Ende die 66 Millionen Euro schwere Finanzierung auf den Weg zu bringen. Mehr hat im Jahr 2020 kein deutsches Biotech-Start-up eingeworben. Das ist viel Verantwortung und vermutlich noch höherer Erwartungsdruck. Den merkt man Elisa Kieback aber nicht an. Zuversichtlich und selbstsicher berichtet sie von *HuTCR*, klinischen Studien und „ihren“ transgenen Mäusen.

Was ist nun das Besondere an den Mäusen? Die Forscher haben sie mit den Bauplänen für TCR $\alpha\beta$ -Einheiten ausgestattet, so dass sie T-Zellen mit humanen TCRs exprimieren kön-

nen. Werden die Mäuse mit einem menschlichen, tumorspezifischen Antigen immunisiert, reifen im murinen Immunapparat T-Zellen mit hochaffinen TCRs. Eine negative Thymusselektion entfällt, denn das Maus-Immunsystem erkennt die menschlichen Antigene logischerweise als fremd. Kein Grund also, diese TCRs auszusortieren, um körpereigenes Gewebe zu

zwischen Spender und Empfänger letzterer dauerhaft immunsupprimierende Medikamente nehmen muss, da er das Organ ansonsten abstoßen würde.

Nun ist es aber kontraproduktiv, das Immunsystem beziehungsweise die Aktivierung der T-Zellen zu unterdrücken, wenn doch genau diese T-Zellen den Tumor auslöschen sol-



T-knife-Geschäftsführerin Elisa Kieback hat 66 Millionen Euro Investorengelder für ihre Firma im Gepäck.

Foto: T-knife

schützen. Dieser als immunologische Toleranz bekannte Prozess sorgt im Menschen dafür, dass Tumorzellen oftmals nicht vom eigenen Immunsystem erkannt werden, weil die Zellen zu – na ja – menschlich sind. Die TCR-Kandidaten aus der Maus sind also affiner für humane Tumorantigene als es TCRs aus menschlichen Spendern wären – und spezifischer als solche, die eine künstliche Affinitätsreifung durchlaufen haben.

Ein Stamm für jedes System

Für eine T-Zell-Therapie wird der genetische Code eines derart optimierten TCRs via viralem Vektor in T-Zellen transferiert. Diese wurden zuvor dem Patienten bei einer Art Blutwäsche, der Apherese, entnommen. Unter Reinraum-Bedingungen werden die T-Zellen dann expandiert und anschließend dem Krebspatienten wieder zurück ins Blut gegeben.

Weil nicht alle Menschen gleich sind, gibt es auch unterschiedliche Maus-Stämme, und zwar je nach HLA-System. HLA steht für Humanes Leukozytenantigen, also das menschliche Wirbeltier-Pendant des *Major Histocompatibility Complex* (MHC). Bekäme ein Patient einen TCR aus einer Maus mit „falschem“ HLA, würde das Immunsystem diesen als fremd erkennen. Eine solche immunologische Abwehrreaktion kennen wir aus der Transplantationsmedizin, wo bei großen HLA-Unterschieden

len. Also muss für jedes HLA-System ein entsprechender Maus-Stamm her. „Die gängigsten HLA-Systeme haben wir mit unseren Maus-Linien bereits abgedeckt“, sagt Kieback. „Andere sind noch in der Entwicklung.“ So will T-knife später möglichst alle Patienten mit kompatiblen T-Zell-Rezeptoren versorgen.

Präklinische Studien sehen vielversprechend aus. Bereits im kommenden Jahr sollen erste Krebspatienten in einer klinischen Phase-1-Studie mit der neuen T-Zell-Therapie gegen MAGE-A1 behandelt werden. „Dafür optimieren wir gerade den Herstellungsprozess, also die T-Zell-Isolierung sowie Aktivierung und Expansion, in Kooperation mit der belgischen Sparte des US-amerikanischen Auftragsentwicklers Catalent“, sagt Kieback. Im dortigen Gosselies hatte Catalent erst Anfang des Jahres den Zell- und Gentherapie-Entwickler MaSTherCell akquiriert. Demnach gäbe es dort nicht nur die entsprechende Expertise, sagt Kieback, sondern auch geeignete Reinräume.

Nicht nur die Investitionen, sondern auch die Zwischenschritte werden also immer größer auf dem Weg zur potenziell ersten weltweiten Zulassung einer TCR-basierten T-Zell-Therapie *made by* T-knife aus Berlin.

Sigrid März

(Was T-knife sowie deren Mäuse und T-Zellen mit einem Messer zu tun haben, berichtet Elisa Kieback weiter im Interview auf Laborjournal online.)



PRODUKTÜBERSICHT: TISCHZENTRIFUGEN

Universelle Laborschleudern

Tischzentrifugen sind die Alleskönner unter den Zentrifugen. Dank austauschbarer Rotoren können sie fast mit jedem Laborgefäß Karussell fahren. Mit einem speziellen Bauteil bestückt, werden sie sogar zum Zentrifugen-Kraft-Mikroskop.

Tischzentrifugen waren mit die ersten Geräte in biowissenschaftlichen Laboren. Bereits 1869 trennte Friedrich Miescher in seinem Tübinger Schlosslabor Lymphozyten-Zellkerne, die er aus eitrigen Verbänden gewann, mithilfe einer Zentrifuge von den restlichen Zellbestandteilen. Wie Mieschers historische Zentrifuge aussah, ist nicht überliefert. Es dürfte aber eine kleine, mit Reagenzgläsern bestückte Zentrifuge gewesen sein, die er mit einer Handkurbel in Bewegung setzte.

Dass Miescher als erster Wissenschaftler DNA isoliert hatte, geriet schnell in Vergessenheit. Seine Idee, einzelne Zellkomponenten mithilfe der Zentrifugalkraft zu trennen, verbreitete sich jedoch rasch in den Laboren von Biochemikern und Medizinern. Zum endgültigen Durchbruch verhalf ihr der Schwede Theodor Svedberg, der in den 1920er-Jahren an der Universität Uppsala eine Analytische Ultrazentrifuge (AUC) konstruierte.

Aus seinen theoretischen Arbeiten zum Sedimentationsverhalten von Makromolekülen in einem Zentrifugalfeld wusste Svedberg, dass sehr hohe Zentrifugalbeschleunigungen (RCF) nötig waren, um die Molekulargewichte von Makromolekülen zu bestimmen – und er musste einen Weg finden, sie während der Sedimentation beobachten zu können.

Zentrifuge mit Kamera

Svedberg installierte deshalb ein optisches System im Inneren der Zentrifuge. Dieses bestand im Wesentlichen aus einer unterhalb des Rotors angeordneten Lichtquelle sowie einer darüber installierten Kamera, die Bilder der sedimentierenden Makromoleküle schoss. Damit die Lichtstrahlen die Proben passieren konnten, verwendete Svedberg zudem



The Svedbergs Ultrazentrifuge kann man noch immer in seinem ehemaligen Kellerlabor an der Universität Uppsala bestaunen.

Foto: Cynthia Wolberger

einen geschlitzten Rotor. Bereits mit seinen ersten AUC-Prototypen erreichte Svedberg eine Zentrifugalbeschleunigung, die etwa dem hunderttausendfachen der Erdbeschleunigung (g) entsprach. Mit ihnen ermittelte er die Molekulargewichte verschiedener Proteine, wie zum Beispiel Hämoglobin und Serumalbumin, wofür er 1926 den Nobelpreis erhielt. Svedberg arbeitete auch danach verbissen daran, die Zentrifugalbeschleunigung seiner AUC weiter zu erhöhen, bis er seinem Ziel von einer Million g schließlich recht nahekam. Dabei ließ er sich auch nicht von explodierenden Rotoren abschrecken, die ihm bei mehreren zehntausend Umdrehungen pro Minute und 900.000 g um die Ohren flogen. Im Dauerbetrieb schafften seine Ultrazentrifugen mit gekühlten und im Vakuum laufenden Rotoren aber immerhin schon 525.000 g.

Nach Svedbergs Pionierarbeit wurde die AUC von einigen wenigen Zentrifugenherstellern weiterentwickelt, die schließlich die Eine-Million-g-Grenze knackten. Möglich wurde dies insbesondere durch extrem stabile und dennoch leichte Rotoren aus Titan oder Kohlefasern, die den enormen Belastungen wäh-

rend der Ultrazentrifugenläufe standhalten. Auch das optische System brachten die Zentrifugenbauer mit Xenon-Blitzlampen und Photomultiplier-Röhren auf den aktuellen Stand.

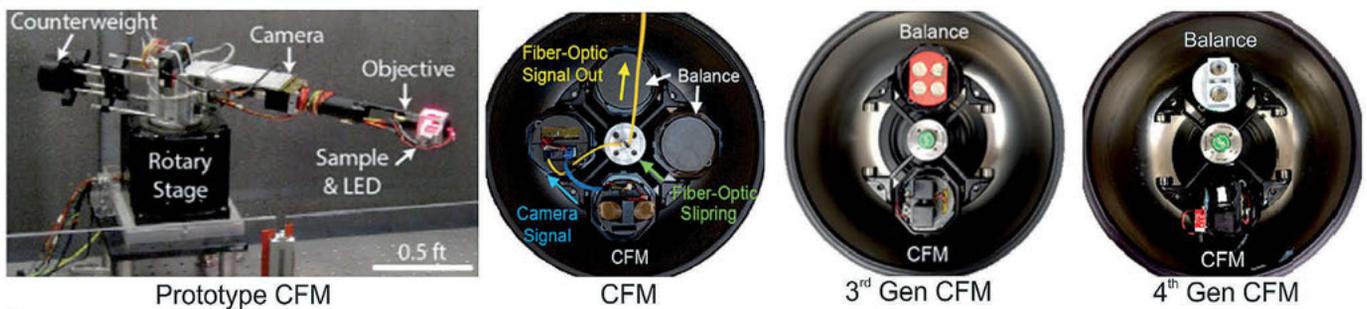
Am zugrundeliegenden Prinzip der analytischen Ultrazentrifugation hat sich jedoch seit Svedberg nichts Wesentliches geändert.

Aufgrund der teuren und komplizierten Technik sind Ultrazentrifugen aber eher etwas für Spezialisten und zählen zu den Exoten unter den Tischzentrifugen.

Etwas gemüthlicher als die AUC

Weit häufiger anzutreffen und aus keinem Labor wegzudenken sind dagegen Tischzentrifugen mit moderaten Umdrehungszahlen bis etwa 20.000 Umdrehungen pro Minute (RPM) und Zentrifugalbeschleunigungen von 30.000 RCF, die mit verschiedenen Rotoren und Probengefäßen bestückt werden können. Eigentlich lässt sich fast jedes Laborgefäß mit den vielseitigen Alleskönnern im Kreis herumschleudern, angefangen von Ependorfgefäßen sowie Zentrifugenröhrchen aller Couleur mit Volumina von wenigen Millilitern bis zu einem Liter über Blutentnahmegefäße bis hin zu Mikrotiterplatten. Entsprechend kann man meist zwischen verschiedenen Festwinkel- oder Ausschwingrotoren wählen, die mit unterschiedlichen Gefäßaufnahmen beziehungsweise Adaptern ausgerüstet sind. In viele Tischzentrifugen sind zudem Kühlsysteme integriert, die die Rotorkammer in einen Eisschrank verwandeln und auf bis zu -20 Grad Celsius kühlen können.

Mit einer Tischzentrifuge kann man aber weit mehr anstellen, als nur Zellen oder gefällte Proteine und Nukleinsäuren zu pelletieren. Bereits vor zehn Jahren entwickelten Ken Halvorsen und sein Laborkumpel Wesley Wong am Rowland Institute at Harvard ein sogenanntes Zentrifugen-Kraft-Mikroskop (*Centrifuge Force Microscope*, CFM). Die beiden untersuchten damals, wie sich biologische Einzelmoleküle verhalten, wenn mechanische Kräfte auf sie einwirken. Diese Kräfte kann man zum Beispiel mit einem Rasterkraftmikroskop oder einer optischen Pinzette messen – wenn



Der erste Prototyp des Zentrifugen-Kraft-Mikroskops (CFM) drehte sich noch auf einer offenen Arbeitsfläche. Die nächsten Generationen haben die beiden Erfinder Wesley Wong und Ken Halvorsen in einen Zentrifugenrotor integriert. In der aktuellen Version wird das Bildsignal drahtlos via Wi-Fi vom Rotor zu einem PC übertragen.

Fotomontage: Ken Halvorsen

man sich diese sündhaft teuren Geräte leisten kann. Da Halvorsen und Wong das hierzu nötige Kleingeld fehlte, mussten sie sich etwas anderes einfallen lassen. Sie kamen schließlich auf eine ziemlich schräg klingende Idee: Die beiden hefteten tausende Einzelmoleküle mit einem Ende an die Oberfläche eines Objektträgers und hängten ein winziges Polystyrolkügelchen (*Bead*) an das andere. Den Objektträger montierten sie am äußersten Punkt eines Kranauslegers, der sich mithilfe eines Elektromotors um die eigene Achse drehte. Um beobachten zu können, was mit den Einzelmolekülen passiert, wenn der Arm rotiert, installierten sie auf diesem ein Objektiv sowie eine Mikroskop-Kamera und beleuchteten den Objektträger mit einer LED.

Sobald der Kranausleger schnell genug rotiert, bewegen sich die Kügelchen durch die Zentrifugalbeschleunigung zum Ende des Auslegers und ziehen die auf dem Objektträger fixierten Einzelmoleküle in die Länge. Erreichen die Kügelchen die Fokusebene des optischen Systems, sind sie im Mikroskop deutlich als dunkler Punkt zu erkennen. Wird die Drehzahl beziehungsweise die Zentrifugalbeschleunigung weiter erhöht, reißen die Moleküle entzwei, wodurch die Kügelchen aus der Fokusebene herauswandern und nur noch verschwommen zu sehen sind (*Biophys. J.* 98: 53-55).

Überdehnte Nukleinsäure

Wong und Halvorsen ermittelten mit dem Zentrifugen-Kraft-Mikroskop zum Beispiel, wie viel Kraft nötig ist, um DNA auseinanderzuziehen. Dazu biotinylierten sie ein kurzes DNA-Fragment an beiden Enden. Ein Ende verknüpften sie mit der Streptavidin-beschichteten Oberfläche des Objektträgers, das andere mit einem Streptavidin-ummantelten Polystyrol-*Bead*. Mit dem CFM konnten sie beobachten, wie die DNA bei etwa 213 Umdrehun-

gen pro Minute überdehnt wurde und begann auseinanderzureißen. Aus der Umdrehungszahl berechneten die zwei eine Zugkraft von 66 Piconewton für die Überdehnung von DNA. Das entsprach ziemlich genau dem Wert, den verschiedene andere Gruppen vorher mit wesentlich teureren Verfahren ermittelt hatten.

Der *Open-Air* rotierende Kran des Zentrifugen-Kraft-Mikroskops war noch eine ziemlich wilde Konstruktion, bei der jeder Sicherheitsbeauftragte die Hände über dem Kopf zusammenschlagen hätte. Wong und Halvorsen verbesserten den Aufbau jedoch peu à peu und integrierten ihn schließlich in den Rotor-Becher einer üblichen Tischzentrifuge. Bei ihrer jüngsten, im Dezember vorgestellten Variante werden die Kamera-Bilder kabellos via Wi-Fi von der Zentrifuge an einen PC übermittelt und können mit einer einfach zu bedienenden Software ausgewertet werden (*Biophys. J.* 119: 1-9).

Die Wi-Fi-Lösung für das Zentrifugen-Kraft-Mikroskop inspirierte Halvorsen, der inzwischen an der *University at Albany* in New York forscht, auch gleich noch zur Konstruktion einer smarten Halterung für Zentrifugenröhrchen. Diese enthält fünf batteriebetriebene LEDs, die den unteren Teil des Röhrchens von der Seite beleuchten, sowie jeweils gegenüberliegend angebrachte Lichtsensoren. Dazu kommt noch ein kleiner Raspberry-Pi-Computer und ein Wi-Fi-Modul. Mehr ist nicht nötig, um die Sedimentation der zentrifugierten Proben in Echtzeit beobachten zu können.

Mit diesem einfachen optischen System kann man zum Beispiel die Sedimentation von Proben überwachen und optimieren – oder die Zentrifuge automatisch anhalten lassen, sobald die Sedimentation abgeschlossen ist. Mehr als 1.000 RPM wollte Halvorsen den als Stromquelle für die LED eingesetzten Lithium-Ionen-Batterien aber nicht zumuten: Der smarte Zentrifugen-Adapter ist also durchaus noch ausbaufähig (*PLoS ONE* 13(4): e0195907).

Ganz ohne Strom kommt dagegen eine putzige, kleine Zentrifuge aus, die Manu Prakashs Team an der *Stanford University* zusammenbastelte. *Curiosity-driven Science* lautet der Wahlspruch seiner Gruppe. So ist es kein Wunder, dass sich Prakash eines Tages fragte, wie das kleine Plastik-Blinkbärchen seiner Tochter funktioniert. Wenn er einen Handhebel an der Seite des Bären auf und ab bewegte, leuchtete eine Lampe auf, obwohl der Bär keine Batterie enthielt. Prakash besorgte sich im Spielzeugladen einen zweiten Blinkbären und schaute sich sein Innenleben an. Er fand darin ein raffiniertes, durch die Auf- und Abbewegung des Handhebels angetriebenes Getriebe, das einen Dynamo in eine äußerst schnelle Drehbewegung versetzte.

Handyfuge

Prakash übernahm dieses Prinzip und fügte das Getriebe in ein Handteller-großes Gehäuse ein, das er mit einem Lasercutter aus Plexiglas herauschnitt. Den Dynamo ersetzte er durch eine kleine, als Zentrifugen-Rotor dienende Plastikscheibe, die zwei Eppendorfgefäße aufnehmen kann. Bewegt man den Hebel dieser sogenannten *Handyfuge* möglichst rasch auf und ab, dreht sich der Rotor nach wenigen Sekunden mit mehr als 3.000 RPM und erzeugt eine Zentrifugalbeschleunigung von weit über 500 g. Das genügt zum Beispiel für die Zentrifugenschritte eines einfachen SARS-CoV-2-LAMP-Assays, den Constance Cepko und Brian Rabe an der *Harvard Medical School* in Boston entwickelten (*PNAS* 117 (39): 24450-58).

Prakash modelte Cepkos LAMP-Assay schließlich zum *Handyfuge*-LAMP-Assay um, mit dem man ohne Strom und zu minimalen Kosten innerhalb von einer Stunde SARS-CoV-2 in Speichel nachweisen kann (*medRxiv* doi: 10.1101/2020.06.30.20143255).

Harald Zähringer

Tischzentrifugen

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	MAX. KAPAZITÄT MAX. RPM	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
AHN Biotechnologie Nordhausen www.cappahn.com Kontakt: Tel. +49 3631 652420 info@cappahn.com	ahn myLab CLC-01 Klinische Zentrifuge	6 x 10 ml (Ausschwingrotor) / 8 x 15 ml (Festwinkelrotor) / 16 x 10 ml (Festwinkelrotor) 4.000 RPM	Mehrere Gefäß- und Rotoroptionen Präzise Bedienung Memory-Funktion Sicherheits-Bremssystem Unwucht-Erkennungsfunktion	Auf Anfrage
	ahn myLab HC-01 Hämatokrit-Zentrifuge	24 Kapillarröhrchen von 75/45 mm Länge 12.000 RPM	Geringer Platzbedarf, robustes Design Speicherfunktion des letzten Durchlaufs Sicherheits-Bremssystem Unwucht-Erkennungsfunktion	Auf Anfrage
	ahn myLab UC-01 Universalzentrifuge	Kapazität abhängig v. Rotortyp 4.500 RPM	Mehrere Rotor-Optionen 9 Beschleunigungs- und Verzögerungs- modi Ausgezeichnete Benutzersicherheit	Auf Anfrage
	CAPPRondo Universalzentrifuge	Kapazität abhängig v. Rotortyp 4.500 RPM	9 Beschleunigungs- & Verzögerungsmodi Sicherheits- & Unwucht- Erkennungsfunktion Programmierbar mit bis zu 99 Programmen	Auf Anfrage
	CAPPRondo Hochgeschwindig- keits-Kühlzentrifuge	30 x 1,5/2,0 ml; 8 PCR Streifen- Röhrchen (Festwinkelrotor) 4 x 4 x 1,5/2,0 ml (Ausschwing- rotor) 17.000 RPM	Betriebstemperatur: -20°C bis 40°C Mehrere Rotor-Optionen Sicherheits- und Unwucht-Erkennungsfunktion	Auf Anfrage
	CAPPRondo Klinische Zentrifuge	Bis zu 8 x 15-ml-Röhrchen auf einem Festwinkelrotor 6.500 RPM	Präzise U/min-Einstellung in Schritten von 100 U/min und Einstellung von 500–6.500 U/min Sicherheits- und Unwucht- Erkennungsfunktion Smart-Air-Flow-Design reduziert Lärm	Auf Anfrage
	CAPPRondo Klinische Zentrifuge	Kapazität abhängig v. Rotortyp 4.000 RPM	Bis zu 99 anwenderdefinierte Protokolle Sicherheits- und Unwucht-Erkennungsfunktion	Auf Anfrage
Beckman Coulter Krefeld www.beckman.de Kontakt: Uwe König Tel. +49 2151 333 5 ukoenig@beckman.com	Airfuge Tisch-Ultrazentrifuge	7 ml 110.000 RPM (199.000 x g)	Luftgekühlt Rotor für die Elektronenmikroskopie Chylomikronen-Rotor	Auf Anfrage
	Optima MAX-XP Tisch-Ultrazentrifuge	194 ml (6 x 32 ml) 150.000 RPM (1.019.000 x g)	Ausschwingrotoren, Near-Vertical-Rotoren, Festwinkelrotoren Biosafe-Version Unterstützt 21 CFR Part 11	Auf Anfrage
	Optima MAX-TL Tisch-Ultrazentrifuge	41 ml (8 x 5,1 ml) 120.000 RPM (627.000 x g)	Ausschwingrotoren, Near-Vertical-Rotoren, Festwinkelrotoren, Vertikalrotoren Biosafe-Version	Auf Anfrage
	Avanti J-15 Hochleistungs- Tischzentrifuge	3.000 ml (4 x 750 ml) 10.200 RPM (11.420 x g)	„Ultra-Harmonic-Technology“ für schonende Beschleunigungs- programme Festwinkel- und Ausschwingrotoren Mikrotiter- plattenträger	Auf Anfrage
	Avanti J-15R Hochleistungs- Tischzentrifuge	3.000 ml (4 x 750 ml) 10.200 RPM (11.420 x g)	„Ultra-Harmonic-Technology“ für schonende Beschleunigungs- programme Festwinkel- und Ausschwingrotoren Mit Kühlung Mikrotiterplattenträger In 4 Minuten auf 4°C	Auf Anfrage
	Allegra X-30R Universal- Tischzentrifuge	1.600 ml (4 x 400 ml) 18.000 RPM (29.756 x g)	Diverse Festwinkel- und Ausschwingrotoren Mit Kühlung Mikrotiterplattenträger +2° bis 40°C	Auf Anfrage
	Allegra X-30 Universal- Tischzentrifuge	1.600 ml (4 x 400 ml) 16.000 RPM (23.511 x g)	Diverse Festwinkel- und Ausschwingrotoren Mikrotiterplatten- träger IVD zertifiziert	Auf Anfrage
Bio-Budget Technologies Krefeld www.biobudget-shop.de Kontakt: Frank Mäschtig Tel. +49 2151 6520830 info@bio-budget.de	Kleinzentrifuge	6 x 50-ml-Plastik-Tubes oder 6 x 15-ml-Plastik-Tubes 300–4.000 RPM	Festwinkelrotor (54°) Für konische Tubes Großes beleuchtetes Display, einfache, intuitive Bedienung mit Anzeige für Umdrehung oder RCF und Zeit Timer startet nach Erreichen der gewählten Geschwindigkeit Impulstaste zum kurzen Anzentrifugieren	895,-
Biosan Riga (Lettland) www.biosan.lv Kontakt: Tel. +371 67 426 137 info@biosan.lv	LMC-3000	6 x 50 ml; 12 x 15 ml 100–3.000 RPM	Einstellen der Rotordrehzahl in U/min oder RCF 6 Rotoren, einschließlich Rotor für Mikrotiterplatten und Gelkarten Diagnose der Rotor-Unwucht	1.290,-
	LMC-4200R	6 x 50 ml; 24 x 10 ml 100–4.200 RPM	Temperatur von -10°C bis +25°C Einstellen der Rotordrehzahl in U/min oder RCF 7 Rotoren, einschließlich Rotor für Mikrotiter- platten und Gelkarten	3.400,-
Biozym Scientific Hess. Oldendorf www.biozym.com Kontakt: Helmut Prechel Tel. +49 5152 9020 support@biozym.com	PlateFuge Mikrotiter Centrifuge	2 x Mikrotiterplatte 2.550 RPM (600 x g)	Swing-Out-Rotor Halb so groß wie übliche Mikrotiterplatten- Zentrifugen Für alle Mikrotiterplatten (randlos, mit Rand)	Ab 495,-
	LC-8 Lab Centrifuge LC-8 Plus Lab Centrifuge	8 x 15-ml-Tubes 3.500 RPM (1.500 x g) LC-8 5.000 RPM (3.070 x g) LC-8 Plus	LCD-Display Kühlluftstrom reduziert Erwärmung der Proben Adapter für 5-ml-Tubes und 7-ml-Blutröhrchen erhältlich	598,-



»I keep cool in tough situations,
so do my samples.«

Centrifuge 5425 R

Ingmar, stolzer Nutzer der neuen gekühlten Centrifuge 5425 R. Unsere neue Mikrozentrifuge steht für bewährte Zuverlässigkeit und herausragenden Probenschutz. Erfahren Sie mehr über Ihren langlebigen Begleiter:

www.eppendorf.com/cool-in-tough-situations



Tischzentrifugen

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	MAX. KAPAZITÄT MAX. RPM	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Carl Roth Karlsruhe www.carlroth.de Kontakt: Tel. +49 721 56060 info@carlroth.de	Zentrifuge CD-0412-50	6 x 50 ml 4.000 RPM	LCD-Display für Drehzahl oder RZB-Wert und Zeit Für Zentrifugenröhrchen 15- oder 50-ml, Typ Falcon Lieferung inkl. 6-fach Winkelrotor	895,-
	Zentrifuge FC 5706	6 x 50 ml 6.000 RPM	LCD-Anzeige mit Hintergrundbeleuchtung Für 6 Zentrifugenröhrchen 15- oder 50-ml, Typ Falcon oder 12 x 15-ml-Standardröhrchen	1.225,-
Eppendorf Hamburg www.eppendorf.com Kontakt: eppendorf@eppendorf.com	Centrifuge 5702	4 x 100 ml 4.400 RPM	Ideal für die Zellkultur Sehr leiser Betrieb	1.683,-
	Centrifuge 5702 R	4 x 100 ml 4.400 RPM	Gekühlt Sehr leiser Betrieb	3.992,-
	Centrifuge 5702 RH	4 x 100 ml 4.400 RPM	Gekühlt und beheizt Sehr leiser Betrieb	4.512,-
	Centrifuge 5804	4 x 250 ml 14.000 RPM	Für mittleren Proben-Durchsatz Kleine Stellfläche	3.548,-
	Centrifuge 5804 R	4 x 250 ml 14.000 RPM	Gekühlt Für mittleren Proben-Durchsatz	6.305,-
	Centrifuge 5810	4 x 750 ml 14.000 RPM	Für hohen Proben-Durchsatz Kleine Stellfläche 3 Liter Kapazität	4.659,-
	Centrifuge 5810 R	4 x 750 ml 14.000 RPM	Für hohen Proben-Durchsatz Gekühlt 3 Liter Kapazität	7.809,-
	Centrifuge 5910 R	4 x 750 ml 14.000 RPM	Universal Rotor- und Adapter-Konzept Gekühlt 4 Liter Kapazität	8.779,-
Herolab Laborgeräte Wiesloch www.herolab.de Kontakt: Tel. +49 6222 58020 info@herolab.de	UniCen HR Super High-Speed-Zentrifuge	4 x 200 ml 30.000 RPM (bis 70.434 x g)	Sehr leise und vibrationsfrei durch flexible Achse Touchscreen-Control-Panel mit vielen Funktionen Mit Kühlung	Ab 8.000,-
	UniCen MR Universalzentrifuge	4 x 200 ml 24.000 RPM	Hochgeschwindigkeits-Zentrifuge Universell einsetzbar Sehr leise und vibrationsfrei aufgrund flexibler Achse Mit Kühlung	Ab 5.000,-
	UniCen M Luftgekühlte Universalzentrifuge	4 x 200 ml 18.000 RPM	Geringer Platzbedarf Universell einsetzbar Sehr leise und vibrationsfrei aufgrund flexibler Achse	Ab 3.000,-
	HiCen TR Große Tischzentrifuge	4 x 500 ml 16.000 RPM	15 Rotoren zur Auswahl Große Auswahl an Bechern und Adaptern bzw. Tragringen für Ausschwingrotor Ruhiger Lauf Mit Kühlung	Ab 7.900,-
	HiCen T Große Tischzentrifuge	4 x 500 ml 14.000 RPM	15 Rotoren zur Auswahl Große Auswahl an Bechern und Adaptern bzw. Tragringen für Ausschwingrotor Ruhiger Lauf Mit Luftkühlung	Ab 5.600,-
	HiCen GT Extragroße Tischzentrifuge	4 x 1.000 ml 14.000 RPM	4 Ausschwingrotoren zur Auswahl Auch Festwinkelrotor 4 x 1.000 ml möglich Ruhiger Lauf Mit Luftkühlung	Ab 9.700,-
Andreas Hettich Tuttlingen www.hettichlab.com Kontakt: Tel. +49 7461 7050 info@hettichlab.com	Rotofix 32 A	4 x 100 ml / 6 x 94 ml 6.000 RPM	9 Rotoren zur Auswahl IVD-konform nach 98/79/EG Einfache Bedienung durch Folientastatur	1.798,-
	Universal 320 / 320 R	4 x 200 ml / 6 x 94 ml 16.000 RPM	18 Rotoren zur Auswahl IVD-konform nach 98/79/EG Modell 320 R einstellbar von -20 bis +40 °C mit Vorkühlfunktion	2.880,- 5.457,-
	Rotina 380 / 380 R	4 x 290 ml 15.000 RPM	9 Rotoren zur Auswahl IVD-konform nach 98/79/EG Modell 380 R einstellbar von -20 bis +40 °C mit Vorkühlfunktion	3.899,- 6.338,-
	Rotina 420 / 420 R	4 x 600 ml 15.000 RPM	5 Rotoren zur Auswahl IVD-konform nach 98/79/EG Modell 420 R einstellbar von -20 bis +40 °C mit Vorkühlfunktion	4.593,- 7.105,-
	Rotanta 460 / 460 R	4 x 750 ml 15.000 RPM	8 Rotoren zur Auswahl Zugelassen nach Richtlinie 93/42/EWG Modell 460 R einstellbar von -20 bis +40 °C mit Vorkühlfunktion	5.630,- 8.179,-
ibs tecnomara Fernwald www.tecnomara.de Kontakt: Tel. +49 6404 8090 info@tecnomara.de Hersteller: AFI Centrifuges	ISA	600 ml 6.700 RPM (6.331g)	Erhältlich mit Kühlung oder Ventilationssystem Diverse Ausschwing- und Festwinkelrotoren für Tubes bis 100 ml und Mikrotiterplatten Automatische Unwucht- und Rotorerkenennung	Ab 2.450,-
LTF Labortechnik Wasserburg www.labortechnik.com Kontakt: Tel. +49 8382-9852-0 info@labortechnik.com	CVP-2	Für 2 PCR-Platten gleichzeitig 300–1.500 RPM	Plattenzentrifuge + Vortex Für 96- und 384-Well-Platten Speziell für PCR/DNA-Analysen	1.090,-
	LMC-4200R	10–50 ml 100–4.200 RPM (Tubes) 100–2.000 RPM (Platten)	Rotor für Tubes, Mikrotiterplatten, Gelkarten Mit Kühlfunktion Große Auswahl an Rotoren Niedriger Geräuschpegel	Ab 3.590,- zzgl. Rotor
	LMC-3000	10–50 ml 100–3.000 RPM (Tubes) 100–2.000 RPM (Platten)	Rotor für Tubes, Mikrotiterplatten Große Auswahl an Rotoren Sanfter Start und Stopp Niedriger Geräuschpegel	Ab 1.299,- zzgl. Rotor
	Maxi CM-7S	12–50 ml 100–3.500 RPM	Mit Kühlfunktion Für Kühlräume und Kühlschränke geeignet, dauerbetriebsfähig	Ab 1.139,- zzgl. Rotor

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	MAX. KAPAZITÄT MAX. RPM	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
NBS Scientific Weinheim www.nbsscientific.de Kontakt: A. Gund Tel. +49 62013987000 info@nbsscientific.de	CappRondo Universal-Zentrifuge	-- 500-4.500 RPM	Sehr viele Rotoroptionen für vielfältigste Einsatzmöglichkeiten 9 Beschleunigungs- und Verzögerungsstufen Ultraleise	ca. 2.800,-
	CappRondo Klinische Zentrifuge	-- 6.800 RPM	Für 8 x 15-ml-Tubes Adapter für kleinere Tubes (5,0 ml, 7,0 ml, 10,0 ml und 1,5/2,0 ml) inklusive Extragroßes Display Unwuchtausgleich	ca. 950,-
	CappRondo Swing-Out Klinische Zentrifuge	-- 4.000 RPM	Festwinkelrotoren für 8 x 15-ml- und 16 x 10-ml-Tubes, Ausschwingrotor für 6 x 10-ml-Tubes Kompakt Reduktionsadapter für kleinere Mikrotubes (2,0 ml, 3,0 ml, 4,0 ml, 6,0 ml und 9,0 ml) inklusive	ca. 1.500,-
Sarstedt Nümbrecht www.sarstedt.com Kontakt: Tel. +49 2293 3050 info@sarstedt.com	SC 2700	6 Röhrenhalter 4.310 RPM	Zwei voreingestellte und ein individuelles Programm Ausschwingrotor RZB: 2.700 x g	1.049,-
Sigma Laborzentrifugen Osterode am Harz www.sigma-zentrifugen.de Kontakt: Tel. +49 55 22 50 07-0 info@sigma-zentrifugen.de	Sigma 1-7	90 ml 8.000 RPM (6.153 x g)	Ungekühlte Tischzentrifuge 6-fach Winkelrotor für 1,1–15-ml-Blutentnahme- und Rundbodengefäße	Auf Anfrage
	Sigma 2-7	450 ml 4.000 RPM (2.540 x g)	Ungekühlte Tischzentrifuge Ausschwingrotoren, Winkelrotoren, PCR, Mikrotiterplatten	Auf Anfrage
	Sigma 2-7 Cyto	400 ml 2.000 RPM (635 x g)	Ungekühlte Tischzentrifuge Zytologie-Rotoren und Zubehör, Ausschwingrotoren	Auf Anfrage
	Sigma 2-16P	400 ml 15.000 RPM (20.627 x g)	Ungekühlte Tischzentrifuge Ausschwingrotoren, Winkelrotoren, PCR, Hämatokrit, Mikrotiterplatten	Auf Anfrage
	Sigma 2-16KL	400 ml 15.300 RPM (21.913 x g)	Gekühlte Tischzentrifuge Ausschwingrotoren, Winkelrotoren, PCR, Hämatokrit, Mikrotiterplatten Optional: Heizung, Inertgas	Auf Anfrage
	Sigma 2-16KHL	400 ml 15.300 RPM (21.913 x g)	Kühl- und beheizbare Tischzentrifuge Ausschwingrotoren, Winkelrotoren, PCR, Hämatokrit, Mikrotiterplatten Optional: Inertgas	Auf Anfrage
	Sigma 3-16L Sigma 3-16KL	1.600 ml 15.300 RPM (21.475 x g)	Ungekühlte oder gekühlte Tischzentrifuge, Ausschwingrotoren, Winkelrotoren, PCR, Mikrotiterplatten	Auf Anfrage
	Sigma 3-18KS Sigma 3-18KHS	1.600 ml 18.000 RPM (30.070 x g)	Gekühlte oder kühl-/beheizbare Tischzentrifuge Ausschwingrotoren, Winkelrotoren, PCR, Mikrotiterplatten Optional: Inertgas	Auf Anfrage
	Sigma 3-30KS Sigma 3-30KHS	564 ml 30.000 RPM (70.121 x g)	Gekühlte oder kühl-/beheizbare Tischzentrifuge Ausschwingrotoren, Winkelrotoren, PCR, Mikrotiterplatten Optional: Heizung, Inertgas	Auf Anfrage
	Sigma 4-16S Sigma 4-16KS	3.000 ml 13.500 RPM /15.000 RPM (KS) (21.917 x g)	Ungekühlte oder gekühlte Tischzentrifuge Ausschwingrotoren, Winkelrotoren, PCR, Mikrotiterplatten	Auf Anfrage
	Sigma 6-16S	4.000 ml 13.500 RPM (21.917 x g)	Ungekühlte Tischzentrifuge Ausschwingrotoren, Winkelrotoren, PCR, Mikrotiterplatten, Blutbeutel Optional: Heizung	Auf Anfrage
	Sigma 6-16KS	4.000 ml 15.000 RPM (25.419 x g)	Gekühlte Tischzentrifuge Ausschwingrotoren, Winkelrotoren, PCR, Mikrotiterplatten, Blutbeutel Optional: Heizung & mehr	Auf Anfrage
Thermo Fisher Scientific Langensfeldbold www.thermofisher.com Kontakt: Tel: 0800 1 536 376 (DE) Tel. +49 6184 90 6000 info.labequipment.de@thermofisher.com	Thermo Scientific Medifuge	8 x 10 ml (Ausschwingrotor) 8 x 15 ml (Festwinkelrotor) 4.900 RPM	DualSpin-Rotor mit austauschbaren Festwinkel- und Ausschwingbechern 4 individuell anpassbare Programme für Routineprotokolle Kompakte Bauweise, kleine Stellfläche	1.167,-
	Thermo Scientific Heraeus Megafuge 8/8R	4 x 145 ml (Ausschwingrotor) 6 x 50 ml (Festwinkelrotor) 17.850 RPM	Außergewöhnliche Kapazität auf geringer Stellfläche Intelligente, einfach zu bedienende Benutzeroberfläche Sicherer Auto-Lock-Rotorwechsel auf Knopfdruck in nur 3 Sekunden	Ab 2.294,- Ab 5.408,- (mit Kühlung)
	Thermo Scientific Heraeus Megafuge 16/16R	4 x 400 ml (Ausschwingrotor) 6 x 100 ml (Festwinkelrotor) 15.200 RPM	Schneller Auto-Lock-Rotorwechsel Leichte, langlebige Fiberlite-Kohlefaserrotoren ClickSeal-Biocontainment-Kappen	Ab 3.808,- Ab 6.242,- (mit Kühlung)
	Thermo Scientific Megafuge ST4 Plus/ST4R Plus	4 x 1.000 ml (Ausschwingrotor) 6 x 100 ml (Festwinkelrotor) 15.200 RPM	Kapazität: bis zu 4 l (einschl. 196 Blutentnahmeröhrchen & 96 konischen-15-ml-Röhrchen) & 13 verfügbare Rotoren Schneller Auto-Lock-Rotorwechsel Leichte, langlebige Fiberlite-Kohlefaserrotoren	Ab 5.377,- Ab 8.828,- (mit Kühlung)
	Thermo Scientific Heraeus Multifuge X1/X1R	4 x 400 ml (Ausschwingrotor) 14 x 50 ml (Festwinkelrotor) 15.200 RPM	Schneller Auto-Lock-Rotorwechsel Leichte, langlebige Fiberlite Kohlefaserrotoren Intuitives Bedienfeld mit digitalem Display	Ab 4.616,- Ab 7.411,- (mit Kühlung)
	Thermo Scientific Multifuge X4 Pro/X4R Pro	4 x 1.000 ml (Ausschwingrotor) 6 x 250 ml (Festwinkelrotor) 15.200 RPM	Farbiger Touchscreen für schnelle Programmierung und Speicherung von 100 Programmen Schneller Auto-Lock-Rotorwechsel Leichte, langlebige Fiberlite-Kohlefaserrotoren	Ab 6.631,- Ab 10.558,- (mit Kühlung)



Biolumineszenz ist in der Natur ein weitverbreitetes Phänomen. Biowissenschaftler verwenden insbesondere Biolumineszenz-Systeme aus Meerestieren für Zell-Assays und Imaging-Techniken.

Foto: United States Postal Services

Methoden-Special: Neue Biolumineszenz-Systeme

Teuflich schönes Licht

Biolumineszierende Organismen sind nicht nur aus optischen Gründen faszinierend. Sie liefern auch die Komponenten für zahlreiche Reporter-Gen-Assays und Biolumineszenz-Imaging-Verfahren. Mit einem neuentdeckten Biolumineszenz-System aus Pilzen kann man sogar Pflanzen zum Leuchten bringen.

Verglichen mit populären Fluoreszenzproteinen wie dem Grün fluoreszierenden Protein (GFP) oder mCherry sehen Biolumineszenz-Systeme manchmal etwas blass aus. Das liegt vor allem an ihrem relativ schwachen Signal-zu-Hintergrund-Verhältnis. Die Biolumineszenz kann aber einen Trumpf ausspielen, der sie für zahlreiche biologische Assays und Techniken äußerst attraktiv macht: Sie benötigt zur Anregung keine Lichtstrahlen, die für Zellen gefährlich sind und zum Ausbleichen von Fluoreszenzproteinen führen können.

Biolumineszierende Organismen reichen von Bakterien über Glühwürmchen bis zu Pilzen. Ihre spezifischen Luciferine und Luciferasen liefern die Bausteine für Biolumineszenz-basierte Assays, die Biowissenschaftler rund um die Uhr für ihre Experimente einsetzen. Die Luciferase oxidiert das zugehörige Luciferin zu elektronisch angeregtem Oxyluciferin, das rasch in den stabileren Grundzustand übergeht und dabei Photonen aussen-

det. Bei Biolumineszenz-basierten Reporter-Assays platziert man das Luciferase-Gen stromabwärts des Zielgens, exprimiert das Konstrukt in einem passenden Zelltyp und gibt das Substrat Luciferin zu einem Zellysate. Wird das Zielgen exprimiert, findet die Reaktion von Luciferase mit Luciferin statt und die entstehenden Lichtsignale werden registriert. Auch wenn man die Biolumineszenz einsetzt, um zum Beispiel Zellen für das Zell-Imaging zu markieren, muss Luciferin bei den gängigen Systemen von außen zugeführt werden.

Leuchtende Bakterien

Diesen Nachteil kann man mit dem Biolumineszenz-System von Leuchtbakterien umgehen. Bei diesen sitzen sämtliche Komponenten, die für die Biolumineszenz nötig sind, auf dem sogenannten *luxCDABE*-Operon. Die von *luxAB* codierte Luciferase katalysiert die Reaktion des Luciferins FMNH₂ (reduziertes Fla-

vin-Mononukleotid) mit Sauerstoff und einem Fetaldehyd zu FMN, Wasser und einer Fettsäure, bei der Biolumineszenzlicht entsteht. Anschließend überführt die von *luxCDE* codierte Fettsäure-Reduktase die Fettsäure unter Energieaufwand wieder in einen Aldehyd, während FMN durch eine Flavin-Reduktase zu FMNH₂ reduziert wird.

Für viele *Imaging*-Techniken reicht die Helligkeit der bakteriellen Biolumineszenz jedoch nicht aus. Die Postdoktorandin Carola Gregor aus Stefan Hells Gruppe am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen fand jedoch einen Weg, mit dem man das Licht in den Leuchtbakterien heller aufdrehen kann (*PNAS* 115: 962-67). Dazu erweiterte sie das *luxCDABE*-Operon des Bakteriums *Photobacterium luminescens* mit dem *frp*-Gen des Wasserbakteriums *Vibrio campbellii*, das für eine Flavin-Reduktase codiert. Anschließend schleuste sie das aufgepeppt Operon in *E. coli* ein und optimierte es durch Zufallsmutagenese

und entsprechende Screenings. Das hierdurch entstandene *ilux*-Operon (*improved lux operon*) erzeugte in *E. coli* eine siebenmal hellere Biolumineszenz als das *luxCDABE*-Operon, wodurch auch einzelne Zellen unter dem Mikroskop sichtbar waren.

Das *ilux*-Operon ist aber nicht nur auf *E. coli* beschränkt, sondern lässt sich auch an Säugerzellen adaptieren. Gregor und ihre Kollegen optimierten die Codons hierzu zunächst mit einem entsprechenden Software-Tool. Anschließend synthetisierten sie die Gene, klonierten sie separat in Expressions-Vektoren und cotransfizierten mit diesen HEK293-Zellen. Am hellsten leuchteten die Zellen mit diesem sogenannten co-Lux-System, wenn die Forscher einen dreifachen Überschuss der Fettsäure-Reduktase-codierenden *luxC*-, *luxD*- sowie *luxE*-Plasmide in die Zellen einschleusten. Die Synthese des Aldehyds scheint also der Geschwindigkeits-bestimmende Schritt der Reaktion zu sein. Wird das co-Lux-System effektiv in den Zellen exprimiert, ist die Lumineszenz ähnlich stark wie bei der Feuerfliegen-Luciferase.

Dank ihrer Farbvielfalt können fluoreszierende Reporter-moleküle verschiedene Informationen über eine Probe liefern. Mit biolumineszierenden Reportern ist dies nicht so einfach möglich, obwohl ihr Biolumineszenz-Spektrum ebenfalls von Blau bis Rot reicht. Luciferasen reagieren zum einen oft mit fremden Luciferinen über Kreuz, zum anderen überlappen häufig auch ihre Spektren. Mit kommerziellen Systemen, die zwei Luciferase-Reporter enthalten, sind Analysen deshalb nur nacheinander möglich. Ein Beispiel hierfür ist das Dual-Luciferase-Reporter-System aus *Firefly*-Luciferase (Fluc) und Luciferin sowie Seefeder-Luciferase (Rluc) und Coelenterazin.

Wahlweise Grün oder Rot

Martha Grossels Team vom *Connecticut College* in New London, USA, schuf deshalb per Zufallsmutagenese zwei sehr ähnliche Fluc-Varianten: Eine setzt *Firefly*-Luciferin um, wodurch eine rote Biolumineszenz entsteht, die andere Benzothiophen-Luciferin, woraus eine grüne Biolumineszenz resultiert. Mit diesem *Dual Analyte Reporter with Two Firefly Luciferase Substrates* (DART)-Assay ist es möglich, zwei Biolumineszenz-Signale gleichzeitig zu messen (*Sci. Rep.* 8: 5990).

Besonders ausgeklügelt ist das Nano-bit-Biolumineszenz-System, mit dem man Zellantworten auf Proteinebene untersuchen kann, etwa posttranslationale Modifikationen (*Commun. Biol.* 3: 8). Hierzu benötigt man neben dem Luciferase-Enzym zwei Primär-Antikörper gegen das Zielprotein: einen aus Kaninchen und einen aus der Maus.

Die eingesetzte Luciferase stammt ursprünglich aus der Tiefsee-Garnele *Oplophorus gracilirostris*, wurde jedoch gentechnisch modifiziert und in ein System mit zwei getrennten Untereinheiten umgebaut. Die große Untereinheit (LgBiT) ist 18 kDa schwer, die kleine (SmBiT) 11 Aminosäuren lang. Eine enzymatisch aktive Luciferase entsteht nur, wenn sich 18-kDa-Domäne und 11-aa-Peptid nahe genug kommen. Die beiden Untereinheiten hängen an einem sekundären anti-Maus- beziehungsweise anti-Kaninchen-Antikörper.

Das Versuchs-Protokoll ist überschaubar und besteht im Wesentlichen darin, das Zellysate mit den Primär- und Sekundärantikörpern zu inkubieren. Die Sekundärantikörper erkennen ihre jeweiligen Primärantikörper und nähern sich so weit an, dass sich die anhängenden Luciferase-Untereinheiten zur vollständigen Luciferase vereinen können.

Wie man das Biolumineszenz-*Imaging* verwenden kann, um biologische Prozesse in Versuchstieren über Wochen zu beobachten, zeigt Kathryn L. Pepples Gruppe an der *University of Washington* in Seattle (*Sci Rep.* 10: 11377). Sie untersuchte, wie sich unterschiedliche Im-

troffene Auge konzentrierten, nicht aber um das unbehandelte Auge.

Auch die Krebsforschung könnte von Biolumineszenz-basierten Systemen profitieren, etwa bei Zytotoxizitäts-Tests in Zellkulturen. Forscher versuchten schon vor einigen Jahren, Luciferasen in diesen Tests einzusetzen – die damals verwendete Fluc war aber nicht stabil genug. Neuentdeckte Luciferasen aus Meerestieren wie Ruderfußkrebsen erzeugen jedoch nicht nur helleres Licht als Fluc, mit einer Halbwertszeit von mehreren Tagen sind sie auch ungleich stabiler. Darüber hinaus sind sie kleiner (ca. 20 kDa gegenüber 61 kDa) und obendrein ATP-unabhängig.

Freigelassene Luciferase

Preet M. Chaudharys Team von der *University of Southern California*, Los Angeles, konzentrierte sich für einen Zytotoxizitäts-Assay zunächst auf die aus dem Ruderfußkrebs *Gaussia princeps* stammende Luciferase (Gluc), die im natürlichen Umfeld sekretiert wird. Die US-amerikanischen Forscher vermuteten deshalb, dass Gluc in Zellen gefangen bleibt, wenn



Die Luciferase Gluc des Ruderfußkrebses *Gaussia princeps* wird sekretiert. Ein amerikanisches Forscherteam nutzte dies für einen Biolumineszenz-basierten Zytotoxizitäts-Test.

Foto: R. Hopcroft

munzelltypen bei einer lokalen Infektion verhalten. Die dafür nötigen vier Mauslinien, die Luciferase von Neutrophil-, Myeloid-, T- oder B-Zell-spezifischen Promotern exprimierten, erhielt die Gruppe durch Kreuzung auf Basis des Cre/Lox-Systems. Die Luciferase brachte eine Mauslinie mit, die vor dem ROSA26-Luciferase-Transgen ein gefloxtes Transkriptions-Stoppocodon trug. Das Substrat Luciferin injizierten die Forscher in die Bauchhöhle der rekombinierten Tiere. Nach entsprechender Verletzung konnten sie verfolgen, wie sich die biolumineszierenden Immunzellen bei einer Regenbogenhautentzündung um das be-

die Signalsequenz fehlt. Sobald die Zellen jedoch durch cytotoxische Substanzen angegriffen werden und die Membran durchlässig wird, müsste Gluc im Zellüberstand auftauchen.

Um diese Hypothese zu überprüfen, klonierte die Gruppe eine Gluc-Variante ohne Signalsequenz in verschiedene Expressionsvektoren und transfizierte mit diesen die Krebszelllinie 293FT. Anschließend behandelten Chaudharys Mitarbeiter die Zellen mit einer tödlichen Dosis Digitonin und führten mit dem Kulturüberstand einen Biolumineszenz-Assay durch. Tatsächlich war die Lumineszenz



Warum der im brasilianischen Urwald wachsende Giftpilz *Neonothopanus nambi* luminesziert, ist Forschern noch nicht klar. Eine russisch-österreichische Gruppe fand jedoch heraus, wie das Biolumineszenz-System des Pilzes funktioniert und übertrug es auf Pflanzen.

Foto: C. Stevani

in diesem bis zu 5.000-mal höher als im Überstand der unbehandelten Kontrollen. Ermöglicht von diesem Ergebnis klonierten die Kalifornier ein ganzes Potpourrie an Luciferasen aus verschiedenen Meerestieren in die Expressionsvektoren und führten mit diesen den gleichen Versuch durch. Auch mit diesen Luciferasen konnten die Forscher die zunehmende Biolumineszenz im Überstand nachweisen, wenngleich der Anstieg nicht so stark war wie mit der *Gaussia*-Luciferase. In Reminiszenz an den populären Strand *El Matador State Beach* an der kalifornischen Pazifik-Küste in Malibu nannten die Forscher ihren Zytotoxizitäts-Test *Matador-Assay* (*Sci. Rep.* 8:199).

Matador-Assay für CAR-T-Zellen

Den Matador-Assay könnte man zum Beispiel im Verlauf der CAR-T-Zell-Therapie einsetzen. Bei dieser werden T-Zellen aus Patientenblut gewonnen und *ex vivo* mit chimären Antigen-Rezeptoren (CAR) ausgestattet, die Tumorzellen erkennen. Die expandierten CAR-T-Zellen werden den Patienten während einer Chemotherapie wieder zurückgegeben und sollen die Tumorzellen attackieren und ausschalten. Mit dem Matador-Assay könn-

te man CAR-T-Zellen auf ihre Wirksamkeit hin überprüfen. Dabei nutzt man einen wesentlichen Vorteil des Assays aus: Die Signale können nur von den attackierten Zielzellen stammen, nicht aber von den T-Zellen. Viele übliche Zytotoxizitäts-Assays können nicht unterscheiden, ob der gefundene Marker für den Zelltod, etwa ein endogenes Protein oder Enzym, aus den Zielzellen oder den Effektorzellen stammt.

Die CAR-T-Zell-Therapie ist eine Gratwanderung. Die Rezeptoren auf den T-Zellen müssen stark genug an Epitope auf den zu tötenden Zellen binden, dürfen aber keine anderen Körperzellen angreifen. Der ebenfalls von Chaudharys Gruppe ausgearbeitete Malibu-Assay könnte das Screening von Kandidaten vereinfachen und bei der Suche nach perfekten Antikörper-Molekülen helfen (*Sci. Rep.* 10: 2318). Hierfür wird ein aufs Minimum reduzierter Antikörper, der zum Beispiel gegen das von B-Zellen exprimierte Oberflächenantigen CD19 gerichtet ist, mit einer Luciferase verknüpft. Die Luciferase (Nluc) dieses sogenannten Malibu-Glo-Reagens stammt aus der Tiefseegarnele *Oplophorus gracilorostris* und enthält im Gegensatz zur Gluc des Matador-Assays das Sekretionssignal.

Wie gut der jeweilige Antikörper exprimiert wird, ist an der Biolumineszenz von 293F-Zellen zu erkennen, die mit dem Konstrukt transfiziert werden. Um die Bindeaffinität des Antikörpers beurteilen zu können, inkubiert man die Zielzellen 45 Minuten lang in einem Nluc-Überstand und misst nach einem kurzen Waschschrift und der Zugabe des Substrats Coelenterazin die an die Zellen gebundene Lumineszenz.

Mit dem Topanga-Assay der Kalifornier, der ebenfalls nach einem Strand benannt ist, kann man schließlich untersuchen, wie sich Variationen der Zielzellen auswirken, wenn die T-Zellen unverändert bleiben (*Sci. Rep.* 9: 1957). Dazu exprimiert man eine Auswahl potenzieller Antigene, beziehungsweise deren extrazelluläre Domänen, als Fusion mit einer Luciferase. Durch das beibehaltene Sekretionssignal gelangt das Fusionsprotein in den Kulturüberstand, der daraufhin mit CAR-T-Zellen inkubiert wird. Innerhalb einer halben Stunde kann man auf diese Weise Antigene aufspüren, die gut an die CAR-T-Zellen binden. Diese könnte man wiederum als Basis für die Entwicklung verbesserter Rezeptoren einsetzen.

Enges Wellenlängen-Fenster

Mit Chlorophyll fangen Pflanzen Sonnenenergie für die Photosynthese ein. Diese Fähigkeit steht Biolumineszenz-Anwendungen in Pflanzen jedoch im Weg, weil die Lichtsignale innerhalb des Spektrums verschluckt werden, in denen Chlorophyll absorbiert – also zwischen 400 und 500 sowie 600 bis 700 Nanometern. Oft ist es für das Substrat auch schwierig, bis in das Gewebe vorzudringen, in dem die Luciferase exprimiert wird. Angesichts des happigen Preises von Luciferin und seiner toxischen Wirkung ist eine großzügige Dosierung keine Option.

Einen möglichen Weg aus diesem Dilemma fand ein großes internationales Team unter Federführung von Ilia V. Yampolsky vom *Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry* in Moskau, dem neben russischen und brasilianischen Wissenschaftlern auch Fyodor Kondrashovs Gruppe vom IST-Austria in Klosterneuburg angehörte. Die Forscher entdeckten 2018 eine völlig neue, zu bisherigen Enzymen nicht homologe Luciferase (nnLuz) in dem brasilianischen Giftpilz *Neonothopanus nambi*.

Der Pilz stellt sein Leuchtsubstrat über den Kaffeesäure-Stoffwechselweg her. Hefezellen, die nnLuz und drei Enzyme des Substrat-Stoffwechselwegs exprimierten, leuchteten in Kaffeesäure-haltigem Medium. Mäuseembryonen, in die nnLuz-mRNA injiziert wurde, zeigten ebenfalls eine Lumineszenz, wenn sie mit dem passenden Luciferin versorgt wurden (*PNAS* 115(50): 12728-32).

Illuminate Your Research!

Discover the NanoLuc[®] Luciferase & HaloTag[®] Protein Toolbox for Various Applications

NanoLuc[®] Luciferase Platform Technology

NanoLuc[®] Reporter Protein:

Transcriptional Regulation – Cell Signaling – RNA Interference

NanoBRET[™] Assays:

Protein:Protein Interactions – Target Engagement – Ligand Binding Assays

NanoBiT[®] Assays:

Protein:Protein Interactions – Immunoassays

HiBiT Protein Tagging:

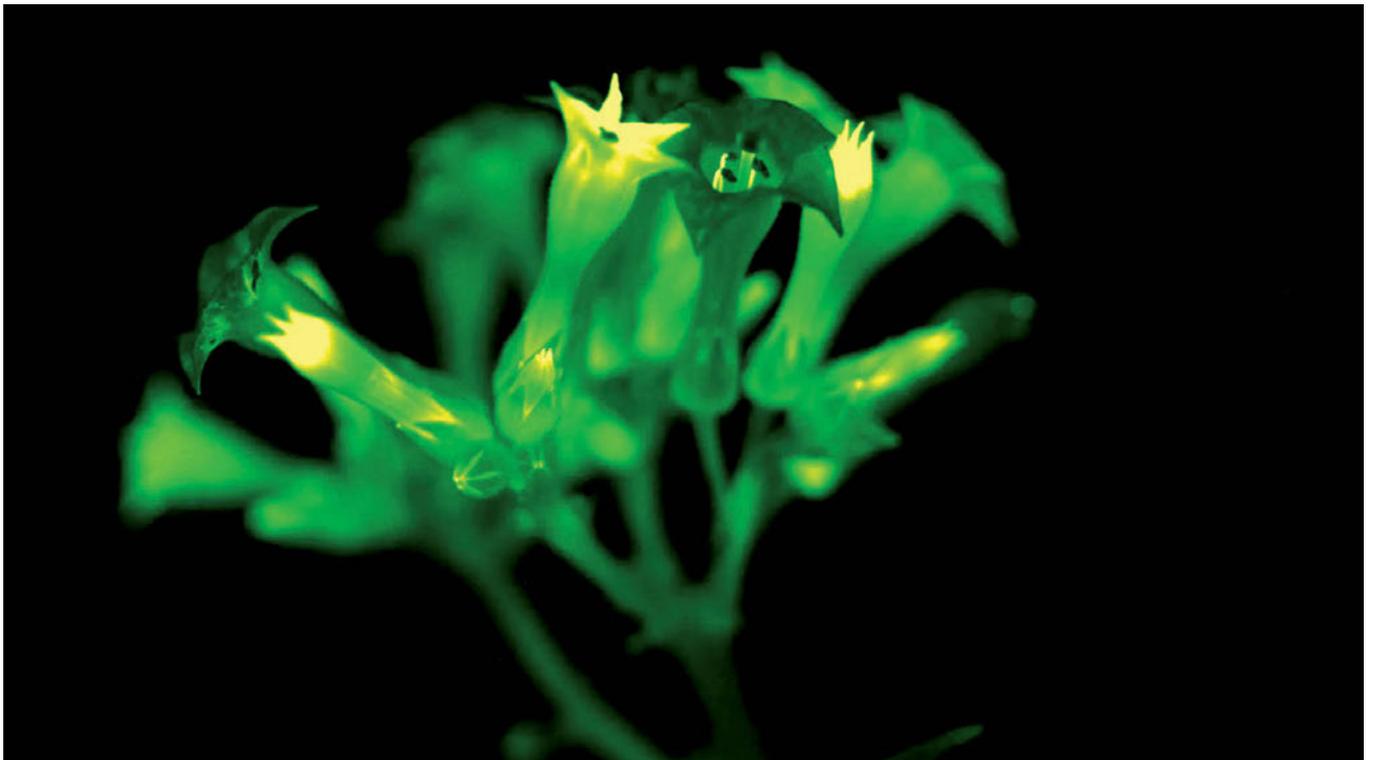
Protein Expression – Degradation – Stability – Secretion – Receptor Trafficking

www.promega.com/nanoluc-platform

HaloTag[®] Protein Platform Technology

- » Cellular Imaging
- » Super Resolution Microscopy
- » FACS
- » Targeted Protein Degradation
- » Protein Interactions
- » Target Identification
- » Protein Arrays
- » Protein Isolation (Pull Down)

www.promega.com/halotag-technology



Biolumineszierende Pflanzen – das Moskauer Start-up Planta will in dieses Geschäft einsteigen.

Foto: Planta/MRC London Institute of Medical Sciences

Kaffeensäure (3,4-Dihydroxymizsäure), die Analog-Fotografen übrigens für Entwicklerflüssigkeit verwenden, entsteht über den Phenylpropanoidweg und ist der häufigste in pflanzlicher Nahrung vorkommende sekundäre Pflanzenstoff. Diese Schnittstelle von Pilz und Pflanze machte sich nicht nur die russische Gruppe zunutze, sondern auch eine US-amerikanische von der *University of Minnesota* mit Daniel Voytas als Seniorautor (*Nature Biotechnol.* 38: 944-46; *Elife* 9: e52786).

Die Forscher manipulierten den pflanzlichen Stoffwechsel mit vier Pilzgenen. Ziel war, das Biolumineszenz-Substrat ausgehend von endogener Kaffeensäure in Pflanzen entstehen zu lassen und mit der exprimierten *nnLuz* umzusetzen. Die Strategie ging tatsächlich auf. Transient mit *Agrobacterium tumefaciens* transformierte oder transgene Tabakpflanzen, die das Biolumineszenz-System exprimierten, emittierten Licht mit einer Wellenlänge von circa 525 Nanometern, das perfekt in die Lücke zwischen den Chlorophyll-Absorptionsspektren passte. Regionen, in denen viel Kaffeensäure vorliegt, zum Beispiel Wurzelspitzen, leuchteten heller. Auch Bedingungen, die die Kaffeensäureproduktion ankurbeln, verstärkten die Lumineszenz – etwa Hormonbehandlung, Trockenstress, Verwundung oder ein zusätzliches Synthese-Gen. Der Trick mit dem Substrat-Recycling in Leuchtbakterien funktioniert auch hier: Caffeoylpyruvat-Hydrolase überführt das verbrauchte Leuchtsubstrat wieder in Kaffeensäure.

Während sich die russisch-österreichische Gruppe die Mechanismen des Biolumineszenz-Systems genauer anschaute, brachten die US-Kollegen transient transformierte Dahlien, Petunien und Rosen sowie Tomatenpflanzen zum Leuchten. Das System eignet sich offensichtlich für verschiedenste Pflanzenspezies und auch als Reporter für Genexpressions-Studien. Setzten die Forscher die Biolumineszenz-Gene beispielsweise hinter einen tagsüber aktiven diurnalen Promoter, leuchteten die Pflanzen täglich zum Beginn der Nacht besonders stark.

Louisa Gonzalez-Sommeyer, Doktorandin in Fyodor Kondrashovs Labor, hat am IST-Austria die molekularbiologischen Vorarbeiten zu dem Pilzsystem geleistet und bei einem Forschungsaufenthalt in Moskau die ersten Pflanzenexperimente durchgeführt. Ihr ehemaliger Kollege Karen Sarkisyan, der an der Entdeckung des Systems wesentlich beteiligt war, leitet inzwischen am *Imperial College* in London sein eigenes Labor. Zudem gründete er in Moskau das Start-up Planta, das mit der Pilzlumineszenz leuchtende Zierpflanzen herstellen will.

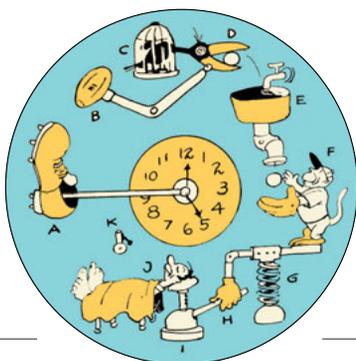
Gonzalez-Sommeyer berichtet, dass Pflanzen mit konstitutivem Promoter ihre volle Leuchtkraft jeweils im Tagesverlauf entwickeln. Stellt man sie ins Dunkle, behalten sie den circadianen Rhythmus zumindest für einen weiteren Tag bei. Sie könnte sich vorstellen, dass Pflanzenarten mit hohem Kaffeensäure-Spiegel besonderes Leuchtpotenzial haben.

Die IST-Forscherin hält das neue Biolumineszenz-System aufgrund der hohen Sensitivität für besonders geeignet, um physiologische Veränderungen oder Variationen in der Genexpression in Echtzeit zu verfolgen. Nicht auf schädigendes Fluoreszenzlicht und Substratzugabe angewiesen zu sein und Pflanzen intakt lassen zu können, sei ein wesentlicher Vorteil. Über gerichtete Evolution oder *Metabolic Engineering* ließe sich das pilzliche Biolumineszenz-System vermutlich noch besser auf Gegebenheiten in Pflanzenzellen anpassen. Eine weitere Optimierungsstrategie wäre ihrer Ansicht nach, die Verfügbarkeit der Kaffeensäure zu erhöhen.

Gonzalez-Sommeyers Forschung an dem neuen Biolumineszenz-System geht jedenfalls weiter, wenn auch nicht am IST-Austria, sondern bei Planta in Russland.

Da Kaffeensäure im tierischen Stoffwechsel nicht vorkommt, ist das neue Biolumineszenz-System noch den Pflanzenforschern vorbehalten. Vorerst. Es fehlen nur zwei zusätzliche Enzyme, damit Tierzellen Tyrosin in Kaffeensäure umwandeln können. Mit einem euphorischen „Yes!“, bestätigt Gonzalez-Sommeyer, dass HEK293T-Zellen, die neben dem eigentlichen Gen-Repertoire mit einem Gen für die Produktion von Tyrosin-Ammonium-Lyase und Komponenten der 4-Hydroxyphenylacetate-3-Monooxygenase ausgestattet wurden, das erhoffte Lichtsignal abgaben.

Andrea Pitzschke



Neue Produkte

ZYTOMETRIE

Farbstoffe

Name und Hersteller:

StarBright Blue 700, Violet 440 und Violet 610 von Bio-Rad

Technik: Die Farbstoffe bestehen aus fluoreszierenden Nanopartikeln, die mit Antikörpern konjugiert sind. Sie sind stabil, bleichen nicht aus und sind kompatibel mit allen gängigen Durchflusszytometern und *Cell Sortern*.



Vorteile: Die Farbstoffe harmonieren mit allen üblichen Färbepuffern und verlieren ihre Signalstärke nach der Fixierung nicht.

Mehr Informationen:

Tel. +49 89 3188 4393

www.bio-rad-antibodies.com/starbright

PIPETTIEREN

Reagenz-Reservoire

Name und Hersteller:

12-Well-Reservoire von Integra Biosciences

Technik: Jede Kammer ist für bis zu 3 Milliliter Flüssigkeit ausgelegt und verfügt über ein patentiertes SureFlo-Anti-Abdichtungsrelief – eine Reihe winziger Rillen auf dem Boden des Reservoirs. In Kombination mit der speziellen hydrophilen Oberflächenbehandlung zur Verhinderung von Flüssigkeitsansammlungen bieten die Reservoire ein äußerst niedriges Totvolumen.

Vorteile: Die Reservoire eignen sich besonders für das Mehrkanalpipettieren von Proben auf eine 96-Well-Platte. Der Abstand von 9 Millimetern zwischen den Reservoir-Kammern stimmt mit dem Well-Abstand der Platte überein. Sie ermöglichen zudem 12-Well-Verdünnungen innerhalb des Reservoirs oder die Übertragung von 12 Proben aus dem Reservoir auf eine Mikroplatte.

Mehr Informationen:

Tel. +49 6409 81999 15

www.integra-biosciences.com



ELISA

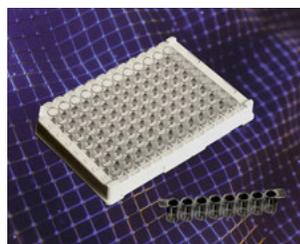
Mikrotiterplatten

Name und Hersteller:

Krystal Platten und 8er-Streifen von Porvair Sciences

Vertrieb: Dünn Labortechnik

Technik: Platten mit mittlerer Bindungskapazität von 100 bis 200 ng IgG/cm² können über eine hydrophobe, passive Adsorption große Moleküle mit hydrophoben Regionen binden. Platten mit hoher Bindungskapazität von 400 bis 500 ng IgG/cm² haben eine hydrophobe Oberfläche für die Adsorption von Proteinen mit verschiedenen Anteilen hydrophober Bestandteile.



Vorteile: Die Platten sind für Affinitätsbindungstests wie zum Beispiel ELISAs optimiert. Sie sind besonders interessant für COVID-19 Diagnose- sowie virologische und serologische Labore.

Mehr Informationen:

Tel. +49 2683 4 30 94

www.dunnlab.de

ZELLKULTUR

Auftau-Block

Name und Hersteller:

SmartBlock *cryo thaw* von Eppendorf

Technik: Der Auftau-Block für den Thermomixer bietet ein spezielles Auftauprogramm für gefrorene Zellen bis +37 °C.

Vorteile: Mit dem Auftau-Block ist ein kontrolliertes und zuverlässiges Auftauen eingefrorener Zellen möglich.

Mehr Informationen:

Tel. +49 2232 418-0

www.eppendorf.com/thermomixer





NEULICH AN DER BENCH (201): FLOW-BASIERTE PROTEINSYNTHESE

Der Amidator

Bei klassischen Peptidsyntheseverfahren ist meist nach fünfzig Aminosäuren das Ende der Fahnenstange erreicht. Mit einer neuen Technik, die die Festphasen-Flow-Chemie für die Verlängerung der Aminosäurekette nutzt, kann man in wenigen Stunden ein funktionsfähiges Protein mit 164 Aminosäuren herstellen.



Ribosomen brauchen nur wenige Minuten für die Synthese durchschnittlicher Proteine. Ganz so schnell ist der Amidator, den Nina Hartrampf in Bradley Pentelutes Gruppe am Massachusetts Institute of Technology mitentwickelte, noch nicht. Er kann aber innerhalb wenigen Stunden wesentlich längere Peptide beziehungsweise Proteine herstellen als übliche Peptidsynthesizer.

Foto: MIT

In den letzten Jahren wurde vermehrt über automatisierte Flow-Chemie-Systeme für Reaktionsoptimierung und Synthese kleiner Moleküle berichtet. Sie bieten viele Vorteile, unter anderem präzise Kontrolle der Reaktionsbedingungen und hohe Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Während meines Postdocs in Bradley Pentelutes Gruppe am Massachusetts Institute of Technology (MIT) haben wir uns die Frage gestellt, ob wir diese Vorzüge auch bei der Festphasen-basierten Synthese von Peptiden nutzen können.

Wir untersuchten dazu die Amidbindungsknüpfung während der Peptidsynthese an einer vollautomatisierten Plattform für Festpha-

sen-Flow-Chemie. Die Amidkupplung ist eine der wichtigsten Reaktionen in der organischen Chemie. Da sie insbesondere bei der Peptidsynthese verwendet wird, konzentrierten wir uns in einem ersten Schritt auf die zwanzig natürlich vorkommenden Aminosäuren als Bausteine.

Zahllose Variationen

Bei der Peptidsynthese knüpft man mehrere Bindungen hintereinander. Weil jede Aminosäure chemisch etwas unterschiedlich ist, ergeben sich selbst bei einem kurzen Peptid schon unzählige Möglichkeiten, wie man

Kopplungsreagenzien, Lösungsmittel, Kopplungstemperatur *et cetera* variieren und kombinieren kann.

Die Reaktion unter Flow-Bedingungen ist ziemlich schnell und dauert nur etwa ein bis zwei Minuten pro Kopplungszyklus. So konnten wir innerhalb weniger Monate einen großen Datensatz zusammentragen und das „Rezept“ für die Synthese von Peptiden immer weiter verfeinern (*Science* 368(6494): 980-87). Ganz entscheidend bei der Optimierung waren neben der Schnelligkeit noch zwei weitere Faktoren: Wir kontrollierten die Reaktionsbedingungen mithilfe der Flow-Chemie sehr präzise, wodurch Nebenreaktionen minimiert

wurden. Zudem erhoben wir mithilfe der Plattform automatisiert analytische Daten, welche uns halfen, die Reaktionsbedingungen miteinander zu vergleichen.

Mit herkömmlichen Methoden kann man dreißig bis fünfzig Amidkupplungen hintereinander durchführen. Mit der von uns entwickelten Technik ist es dagegen möglich, Sequenzen von bis zu maximal 164 Aminosäuren zu synthetisieren – und zwar immer mit dem gleichen optimierten Rezept. Wir mussten die Bedingungen also nicht mehr an besonders herausfordernde Peptidsequenzen anpassen (und davon gibt es bei Peptiden viele!).

Was bedeutet es nun, wenn man Peptide von weit über hundert Aminosäuren innerhalb weniger Stunden chemisch synthetisieren kann? Die von uns hergestellten Peptidsequenzen sind so lang, dass sie nach Aufreinigung und Faltung tatsächlich funktionale Proteine und Enzyme ergeben, die im Labor weiterverwendet und untersucht werden können. Um dies nachzuweisen, synthetisierten wir zum Beispiel die bakterielle RNase Barnase, die wir danach reinigten und schließlich zum aktiven Protein falteten. Parallel dazu stellten wir Barnase auch biologisch mit rekombinanten Methoden her. Anschließend führten wir verschiedene Assays mit beiden Barnase-Varianten durch und stellten fest, dass sie sich tatsächlich ganz ähnlich verhalten.

Auch spiegelverkehrt

Was macht man mit der *Flow*-basierten Proteinsynthese und was ist ihr Vorteil gegenüber der biologischen Expression? Obwohl wir die Optimierung für die zwanzig natürlich vorkommenden Aminosäuren durchgeführt haben, muss man sich bei der Auswahl der Bausteine unserer chemischen Proteinsynthese keinesfalls mit diesen begnügen. Im Vergleich zur biologischen Synthesefabrik, dem Ribosom, können wir mit unserer *Flow*-basierten Peptidsynthese-Plattform (Amidator) zum Beispiel beliebig viele unnatürliche Aminosäuren integrieren, die etwa posttranskriptionellen Modifikationen entsprechen – oder auch komplette Proteine aus unnatürlichen Aminosäuren herstellen. Da wir auch spiegelverkehrte Proteine synthetisieren können, könnte man die *Flow*-basierte Methode auch für den sogenannten *Mirror-Image-Phage-Display* einsetzen.

Nun kann man sich natürlich fragen, warum dann überhaupt noch jemand rekombinante Proteine exprimiert. Hierauf zu verzichten, wäre jedoch zu voreilig. Neben den oben genannten Vorteilen unserer Methode, hat sie auch Nachteile: Ungeachtet der op-

timierten Bedingungen ist ein biologisches System häufig präziser, weshalb wir bei der Länge unserer synthetisierten Proteine weiterhin limitiert sind. Und weil wir für unsere Plattform nach wie vor die herkömmlichen Kopplungsreagenzien, Lösungsmittel *et cetera* verwenden, ist die rekombinante Synthese auch die grünere Herstellungsmethode. Aber was noch nicht ist, kann ja noch werden! Das Potenzial, die gesamte Amidbindungsknüpfung umzudenken und grüner zu gestalten, ist jedenfalls gegeben.

Synthese besser verstehen

Nachdem wir die Synthese ganzer Proteine demonstriert hatten, wollten wir mit unserer Synthesestrategie noch einen Schritt weitergehen. Die insgesamt über 1.700 von uns hergestellten Peptide enthielten die analytischen Daten von mehr als 35.000 Amidbindungsknüpfungen. Zusammen mit unseren Kooperationspartnern aus der Gomez-Bombarelli-Gruppe am MIT haben wir mithilfe von *Deep-Learning*-Algorithmen versucht, Vorhersagen über die Synthese zu treffen (ACS Cent. Sci. doi:org/10.1021/acscentsci.0c00979). Kopplungen in der Peptidsynthese sind nämlich nicht nur von dem zu verknüpfenden Baustein abhängig, sondern auch von allen vorher gekoppelten Aminosäuren. Mit den gesammelten Daten wollen wir sequenzspezifischen Synthese-Phänomenen zuvorkommen, um noch höhere Ausbeuten zu erzielen.

Zusammenfassend bietet die *Flow*-basierte Synthese von Peptiden an der Festphase die Möglichkeit, Reaktionsbedingungen schnell zu optimieren und die Synthesemethoden sowohl an die jeweilige Aminosäure als auch an die Aminosäuresequenz anzupassen. Mithilfe der neuen Technologie lassen sich Peptide und Proteine mit einer Länge von über 100 Aminosäuren innerhalb weniger Stunden synthetisieren. Sie eröffnet zudem die Möglichkeit, chemisch-modifizierte Proteine mit kompletter Kontrolle über jeden einzelnen Aminosäure-Baustein herzustellen.

Nina Hartrampf

Nina Hartrampf promovierte bei Dirk Trauner (LMU München) mit der *Totalsynthese eines Alkaloids aus Schlangenweinstein*. Nach ihrem Postdoc in Bradley Pentelutes Gruppe am MIT trat sie im März 2020 eine Assistenz-Professur für „Next Generation Synthesis“ an der Universität Zürich an.

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/shop



SARS-CoV-2-Methoden: Mit Sybodies und DARPins gegen SARS-CoV-2

Selektionsmaschine für synthetische Nanobodies

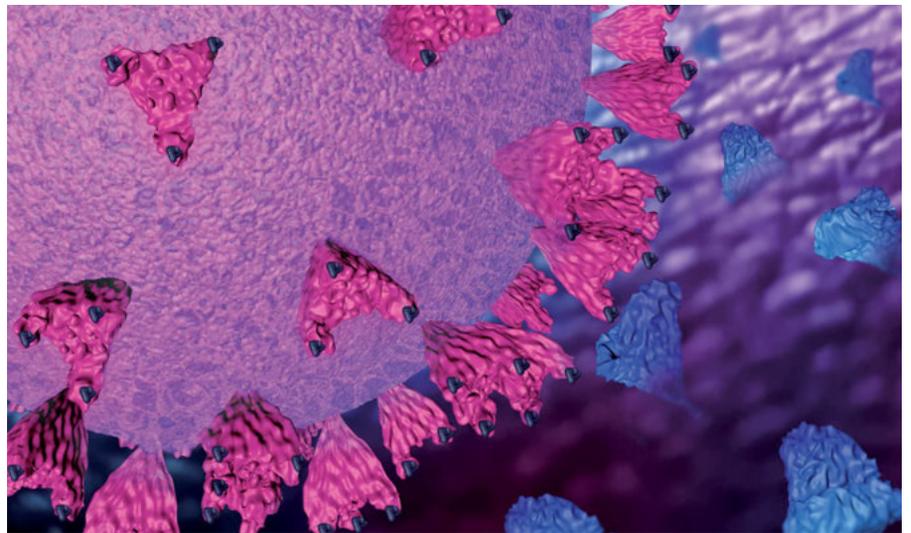
Es gibt viele Möglichkeiten, Antikörper gegen ein Zielprotein herzustellen, eine davon ist der Ribosomen-Display. Viele Jahre wurde er wenig genutzt, in Zeiten von SARS-CoV-2 ist er jedoch aktueller denn je.

Spätestens seit Donald Trump gegen seine Corona-Infektion mit Antikörpern vorgeht, wird darüber diskutiert, wer welche SARS-CoV-2-Antikörper hat oder wann haben wird, wie sie wirken, und ob man sie als Diagnostikum oder als Therapeutikum nutzen kann.

Zu SARS-CoV-2-Antikörpern gibt es viele Publikationen. Zwei der Arbeiten entstanden unter Mitwirkung des Labors von Markus Seeger an der Universität Zürich. Seeger verwendete ein Display-Verfahren, bei dem man für die Herstellung der Antikörper keine Tiere benötigt, sondern nur Laborequipment. „Das Spike-Protein des Virus ist ein sehr gutes Antigen, man kann leicht Antikörper dagegen generieren. Mit unserer Methode haben wir innerhalb von drei Wochen hoch spezifische und effiziente Sybodies gegen die Rezeptorbindedomäne (RBD) des Spike-Proteins isoliert“, erklärt Seeger.

Sybodies sind keine klassischen oder Einzelketten-Antikörper, sondern synthetische Nanobodies. Letztere sind kleine und sehr stabile Antikörper von Kameliden (s. *Laborjournal* 4/2019: 32-37). Von Sybodies ist die Rede, wenn diese Moleküle nicht aus immunisierten Tieren, sondern aus einer synthetischen Bibliothek gewonnen wurden. Solche Bibliotheken hatten die Forscher in Zürich vor Jahren generiert, um Sybodies gegen Membranproteine zu gewinnen.

Was ist das Besondere an den Membranproteinen – oder anders herum gefragt: Warum hat man sich die Mühe gemacht, eine synthetische Bibliothek anzulegen, statt eine Maus zu immunisieren? Seeger: „Man kann gegen alle möglichen Epitope sehr gut Nanobodies aus immunisierten Alpakas oder Lamas generieren. Aber es gibt Moleküle, mit denen man mit dieser Strategie nicht ans Ziel kommt. Dazu gehören sehr konservierte Proteine, denn mit diesen kann man nicht immunisieren. Schwierig ist es auch, aus Tieren Antikörper gegen spezielle Konformationen eines Proteins oder gegen instabile Proteine zu gewinnen. Membranproteine sind außerhalb der Membran nicht stabil, deshalb haben wir auf synthetische Bibliotheken gesetzt.“



Die kleinen Sybodies (schwarz) sollen verhindern, dass das Spike-Protein (lila) von SARS-CoV-2 an den ACE2-Rezeptor (blau) andocken kann. Illustration: Rayne Zaaymant-Gallant/EMBL

Display-Bibliotheken kennt man schon seit über zwanzig Jahren. Man kann eine Bibliothek entweder aus dem natürlichen Antikörper-Repertoire naiver, also nicht immunisierter Tiere gewinnen – oder man stellt Nanobodies synthetisch her, indem man, ausgehend von einer oder mehreren Bindersequenzen, die variablen Bereiche an ausgewählten Stellen zufällig mutieren lässt.

Rekombinante Binder

Die Milliarden und Abermilliarden verschiedenen Sequenzen für Binder lässt man von Phagen, Bakterien oder Hefen exprimieren oder *in vitro* von Ribosomen translatieren, testet sie auf ihre Bindungsfähigkeit und isoliert von positiven Klonen die jeweilige Nukleinsäuresequenz. Diese Methode funktioniert mit Nanobodies ebenso wie mit rekombinanten Bindern wie Affibodies, Anticalinen, Monobodies oder DARPins, die ganz andere Grundstrukturen haben als Immunglobuline (*J. Cell. Biol.* 209: 633-44).

Seeger setzte auf Ribosomen-Display. Der Vorteil: Man muss keine Mikroorganismen transformieren. Dies ist der entscheidende limitierende Schritt bei den anderen

drei Display-Technologien. Deshalb sind Ribosomen-Display-Bibliotheken etwa tausendmal diverser. „Man kann standardmäßig zehn hoch zwölf Varianten einer Bibliothek in einem Selektionsexperiment testen“, berichtet Seeger. Diese Technologie wurde bisher nicht besonders häufig eingesetzt, denn der Umgang mit dem *In-vitro*-Translations- und -Transkriptionssystem war lange Zeit ein bisschen tricky, da man Ribosomen isolieren und sehr komplexe Translations-Puffer herstellen musste. Aber seit ein paar Jahren kann man *In-vitro*-Translations Kits kaufen.

Das Prinzip des Ribosomen-Display ist genial einfach. Man lässt Sequenzen der Binder-Bibliothek *in vitro* transkribieren und von Ribosomen translatieren. Aber – und das ist der Clou – man blockiert die Abtrennung der mRNA von den fertigen Sybody-Molekülen. Indem man das Stoppcodon an den mRNAs einfach weglässt, verhindert man, dass die Release-Faktoren aktiv werden. Der Translationskomplex wird nicht zerstört: der fertig translatierte und gefaltete Binder und die dazu gehörige mRNA bleiben miteinander verbunden. Auf diese Weise kann die mRNA potenzieller Binder identifiziert, in cDNA umgeschrieben und für weitere Analysen beziehungsweise

zur Produktion der Binder kloniert werden.

Weil es so schwierig ist, Binder für Membranproteine zu generieren, griffen Seeger und Kollegen tief in die molekularbiologische Trickkiste (*eLife* doi: 10.7554/eLife.34317). Sie untersuchten zunächst eine ganze Reihe reifer Nanobodies von Lamas und klassifizierten sie anhand der Struktur ihrer Epitope. Daraus entwickelten sie eine Art Gerüst für drei Klassen von Bindern: solche, die Epitope auf ebenen Oberflächen binden, sowie solche, die Epitope erkennen, die entweder wie Berge aus einem Protein herausragen oder wie Täler tief in einem Protein versteckt liegen. Auf Basis dieser Nanobody-Gerüste synthetisierten sie drei Bibliotheken und überließen die Sequenzen in den drei besonders variablen Regionen der Sybodies dem Zufall. Seeger: „Ziel dieser Strategie, die wir *Structure-based Library Design* nennen, war es, möglichst viele Epitope anhand ihrer Form zu adressieren.“

In die Entwicklung dieser Bibliotheken steckten die Forscher viel Zeit und Energie. Sie suchten beispielsweise systematisch nach den experimentellen Schritten, bei denen Diversität verlorengeht, um diese zu optimieren. Weil jede Display-Methode einem Selektions-Bias unterworfen ist, wechselten die Forscher nach einer Selektionsrunde Ribosomen-Display zum häufig verwendeten Phagen-Display für weitere zwei Selektionsrunden. Außerdem veränderten sie die Immobilisierung des Zielproteins, um auch auf dieser Ebene Schiefagen möglichst zu vermeiden. „Erst das Zusammenspiel dieser Display-Kaskade hat uns bei den Membranproteinen wirklich weitergebracht“, sagt Seeger.

Auch wenn sein Interesse nach wie vor Membranproteinen gilt, hat er sich doch ins Rennen um gute Binder für das *Spike*-Protein von SARS-CoV-2 geworfen. Seeger: „Die RBD dieses Proteins ist ein einfaches Epitop, wir hatten sehr schnell gute Sybodies.“

Was dabei aber wirklich interessant ist, sind die Resultate. Die Zürcher Bibliotheken wurden nämlich nicht nur von ihren Entwicklern, sondern auch von Forschern in Heidelberg und China gescreent. Jede Gruppe hatte nach den drei Display-Runden etwa hundert Kandidaten analysiert, aber in China waren es andere Moleküle als in Zürich und Heidelberg. Seeger: „Das hat mich wirklich sehr überrascht. Bisher haben aber auch noch keine zwei oder drei Labore dieselben Bibliotheken nach einem Epitop adressiert. Jetzt kann man sehen, wie divers die Bibliotheken sind.“

Das heißt: auch wenn man bei seinem Experiment keine Kandidaten findet, sollte man es ruhig nochmal probieren – vermutlich sind doch passende Binder in der Bibliothek enthalten, man hat sie nur noch nicht gefunden. Die besten Binder, die die Wissen-



Andreas Plückthun hat nicht nur DARPins und Ribosomen-Display erfunden. Er gründete auch drei Firmen, darunter Molecular Partners, die DARPins gegen SARS-CoV-2 herstellt und bereits klinisch prüft. Und offensichtlich sucht er auch schon in den unendlichen Weiten des Weltraums nach neuen rekombinanten Bindern.

Illustration: UZH

schaftler in Zürich und Heidelberg publizierten, erkennen an der RBD benachbarte, teilweise überlappende Positionen (*bioRxiv* doi: 10.1101/2020.11.10.376822, *Nature Comm.* 11: 5588). Seegers Team hat zwei sehr affine Sybodies identifiziert, die gleichzeitig an die RBD binden können. Daraus haben sie einen bi-spezifischen Sybody gemacht.

Neutralisierende Wirkung

Jeder der Sybodies hat neutralisierende Wirkung, schaltet das Virus also aus. Seeger wundert sich darüber nicht: „Auf der ganzen Welt wird ja nach Antikörpern gesucht. Und soweit ich weiß, hat bisher noch jede Forschungsgruppe, die eine Serie von RBD-Antikörpern analysiert hatte, einige identifiziert, welche neutralisierende Wirkung haben.“

Es gibt bereits zwei RBD-Binder, die ebenfalls über Ribosomen-Display aufgespürt wurden, von denen einer sich schon in klinischen Tests befindet. Diese wurden von der Schweizer Firma Molecular Partners isoliert. Es sind allerdings keine Sybodies, auch keine anderen Immunglobuline: Vielmehr basieren sie auf einer anderen, rekombinanten Struktur, einem sogenannten DARPIn (*Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 55: 489-511).

Ein DARPIn ist ein 14 kDa kleines, künstliches, von Ankyrin-Repeat-Proteinen abgeleitetes Molekül, das wie Antikörper Protein-Epitope erkennen und binden kann. Es besteht aus mehreren (Repeat-)Einheiten, die man aus synthetischen Bibliotheken von mehr als zehn hoch zwölf Mitgliedern kombiniert und dabei weiter zu extrem hohen Affinitäten evolviert. Innerhalb der Motive kann man gezielt DNA-Sequenzen und damit die Bindungseigenschaften verändern. Das Molekül MP0420

(ensovibep), das nun in der klinischen Prüfung ist, besteht aus einer Kette von fünf DARPins, von denen gleich drei gemeinsam die RBD des *Spike*-Proteins binden und die zwei übrigen dem Protein eine sehr lange Serum-Halbwertszeit geben.

Der geistige Vater sowohl der DARPIn Technologie als auch des Ribosomen-Displays (*PNAS* 94: 4937-42) ist Andreas Plückthun, der ebenfalls an der Universität Zürich arbeitet und auch Molecular Partners mitgegründet hat. Er berichtet: „DARPIn-Binder gegen SARS-CoV-2-RBD wurden ganz schnell entwickelt. Damit haben wir nun eine Art Handlungsanweisung gefunden, wie man auch in Zukunft vorgehen sollte, wenn sich beispielsweise SARS-CoV-2 verändert oder wir es mit einem neuen Virus zu tun bekommen. DARPins haben den großen Vorteil, dass man die Produktion vom Labor zum Fermenter sehr einfach *upscalen* kann. Sie lassen sich extrem einfach und kostengünstig großtechnisch in *E. coli* herstellen, und mehrere DARPins sind ja schon jetzt in der Klinik erfolgreich.“

Plückthun erklärt, dass MP0420 im November 2020 in klinische Studien ging, und eine Partnerschaft mit Novartis dafür in die Wege geleitet wurde. „Die klinischen Versuche müssen nun zeigen, ob man das Produkt am besten zur Linderung bei schweren Verläufen einsetzt, oder zur passiven Immunisierung bei Infizierten mit nicht ganz so heftigen Symptomen – oder auch zur Prävention bei älteren Menschen.“

Wir werden sicherlich in nicht allzu ferner Zukunft lesen können, welche neutralisierenden Antikörper oder Binder mit anderen Rückgratstrukturen zum Einsatz kommen.

Karin Hollricher

Verborgene Schätze

Wer neue Arten entdecken möchte, muss nicht unbedingt in die Natur hinausgehen. Auch die Schränke und Vitrinen von Naturkundemuseen haben in dieser Hinsicht einiges zu bieten, wie das Buch „Die verlorenen Arten“ verrät.

Neue Arten – egal, ob Tier, Pflanze oder Bakterium – werden entdeckt, wenn Wissenschaftler ihr Labor verlassen und sich hinaus in die Welt begeben. Ein solcher Naturforscher ist dann entweder klassisch mit Schmetterlingsnetz und Lupe bewaffnet, oder er trägt ein Mikroskop, vielleicht sogar ein kleines PCR-Gerät mit sich herum. Meist muss er in noch unerforschte, unwirtliche Gegenden vordringen – wie die Tiefsee oder die Polarregionen – und dort unter widrigsten Umständen alle möglichen Entbehrungen auf sich nehmen. Ein solcher Forscher muss vor allem eins mitbringen: Abenteuerlust und die Bereitschaft, alle Bequemlichkeit hinter sich zu lassen.

Das ist das Bild, das wohl die meisten Menschen vor Augen haben, wenn sie an die Entdeckung neuer Arten denken. Tatsächlich kann man eine Art aber auch entdecken, ohne dafür einen Fuß ins Freiland zu setzen. Hier kommen die Taxonomen ins Spiel, eine Forschergruppe, die ebenfalls häufig mit einem Klischee zu kämpfen hat. So sitzen Taxonomen nach Ansicht der meisten Menschen den ganzen Tag in einem abgeschotteten Zimmer im Keller eines Museums zwischen hohen Schränken und verstaubten Vitrinen und sortieren dort tote Tiere, die in Alkohol eingelegt oder auf Nadeln aufgespießt sind. So ganz falsch ist dieses Bild vielleicht nicht. Aber genau hier sitzen die Taxonomen an der Quelle, um neue Arten zu entdecken.

Wenn Naturforscher auf Expedition gehen, bringen sie im besten Fall Unmengen von Organismen und anderem biologischen Ma-

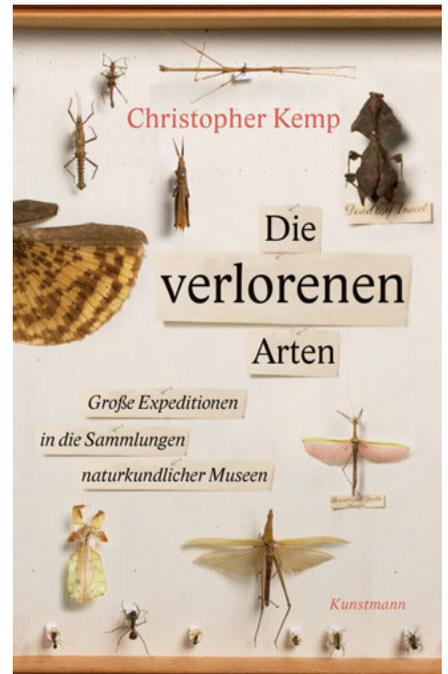
terial mit nach Hause. Dieses wird in den naturkundlichen Sammlungen großer Museen gelagert, um dort in den folgenden Jahren Schritt für Schritt ausgewertet zu werden. Aus verschiedenen Gründen kommt es dazu aber nicht mehr. Entweder weil die entsprechenden Wissenschaftler die Institution verlassen oder mit einem anderen Projekt begonnen haben. Manchmal gehen gesammelte Organismen auch einfach verloren und werden erst nach vielen Jahren ganz zufällig wieder entdeckt.

Verstaut und vergessen

Es sind diese Geschichten, die den amerikanischen Epidemiologen und Wissenschaftsjournalisten Christopher Kemp dazu inspiriert haben, ein Buch über verlorene Arten zu schreiben. Dafür begibt er sich auf 25 „große Expeditionen in die Sammlungen naturkundlicher Museen“. Jedes Buchkapitel stellt eine Art und ihre Entdeckungsgeschichte vor, wobei fast allen gemein ist, dass die entsprechenden Exponate viele Jahre, oft Jahrzehnte, in einer Sammlung auf ihre Wiederentdeckung gewartet haben. Warum das in Zukunft zunehmend häufiger passieren wird, legt Kemp an verschiedenen Stellen dar. So leiden auf der einen Seite die meisten naturkundlichen Sammlungen unter einer chronischen Unterfinanzierung, die dazu führt, dass Material oft nur noch archiviert und nicht mehr wissenschaftlich bearbeitet wird. Auf der anderen Seite fehlen immer mehr ausgebildete Taxonomen, die überhaupt noch in der Lage sind, feine Unterschiede zwischen eng verwandten Arten zu erkennen.

Etwa die Hälfte der Artenporträts entfallen jeweils auf Wirbeltiere und auf Wirbellose, bevor zum Abschluss dann noch drei etwas anders geartete Fundstücke präsentiert werden: eine Pflanzenart, in Gips eingegossene Fossilien und von Frühmenschen angefertigte Ritzzeichnungen auf einer Muschelschale.

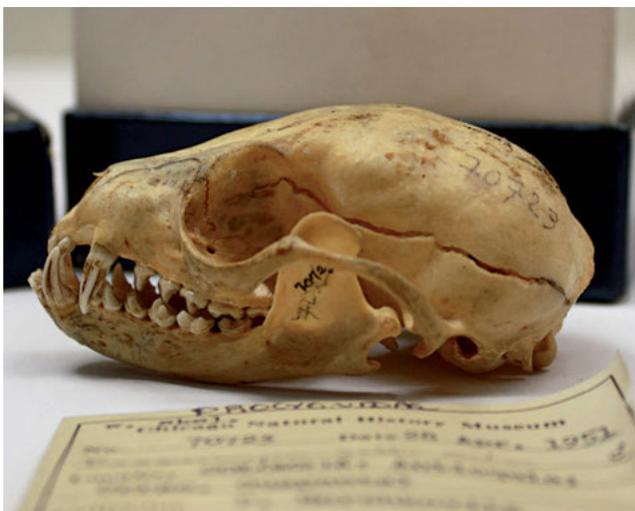
Lebendig und mit viel Liebe zum Detail



Christopher Kemp: **Die verlorenen Arten. Große Expeditionen in die Sammlungen naturkundlicher Museen.** Verlag Antje Kunstmann, München (2019) Sprache: Deutsch, 280 Seiten Preis: 25 Euro (gebunden), 19,99 Euro (E-Book)

beschreibt Kemp die einzigartigen Sammlungsstücke samt ihrer jeweiligen Entdeckungsgeschichte. Dafür hat er die entsprechenden Museen bereist und mit den beteiligten Wissenschaftlern gesprochen. Auf mehreren Bildseiten in der Mitte des Buches sind alle Fundstücke und zum Teil ihre Entdecker abgelichtet. Der Autor bemüht sich sehr, zusätzlich Informationen zum Lebensraum und den Besonderheiten der verschiedenen Arten zusammenzutragen. Doch leider ist dazu oft gar nicht viel bekannt – oder das, was man darüber weiß, ist nicht unbedingt spektakulär. Es lässt sich deshalb nicht vermeiden, dass sich am Ende die Geschichten irgendwann gleichen – vom erstmaligen Fund einer Art, ihrem Verschwinden im Museum, der mehr oder weniger langen Zeit der Vergessenheit und der späteren Wiederentdeckung und wissenschaftlichen Erstbeschreibung. Gegen die sich dann einstellende Langeweile hilft, das Buch nicht in einem Rutsch zu lesen oder einfach direkt nur einzelne Geschichten herauszugreifen.

Larissa Tetsch



Olinguito (Anden-Makibär)-Schädel im Field Museum of Natural History in Chicago, USA. Foto: Christopher Kemp

Tirili

Lieber die Taube auf dem Brett als den Spatz in der Hand. So in etwa lässt sich das Strategie-Spiel „Flügel Schlag“ zusammenfassen. Was für ein Spaß.

Eines vorweg: Ornithologisches Fachwissen ist nicht nötig. Ziel des Spiels „Flügel Schlag“ ist es, möglichst viele Punkte zu sammeln, indem der Spieler Vögel ins Naturreservat lockt. Klingt simpel, ist es auch. Zur Verfügung stehen den bis zu fünf Teilnehmern je ein liebevoll gestaltetes Spielbrett sowie Aktionssteine, Futtermarken und natürlich Vogelkarten. Im Verlauf versucht jeder Spieler, sein Brett möglichst sinnvoll mit allerlei Vögeln und Eiern zu bestücken. Dabei zeigt jede Karte eine Vogelart mit Angaben zu Lebensraum, Ernährungsgewohnheiten, Gelegegröße sowie besonderen Fähigkeiten. Der Streifenkauz etwa kann nur im Wald „abgelegt“ werden und frisst nichts außer Mäuse. Die Dachsammer hingegen fühlt sich sowohl in Wald als auch im Grasland oder am Wasser wohl und verpeist Wirbellose und Körner.

Europa-Erweiterung

Moment, stutzt der aufmerksame Vogelkenner: Streifenkauz und Dachsammer? Gut aufgepasst! Das Spiel heißt ursprünglich „Wingspan“ und stammt von der US-amerikanischen Spieleautorin Elizabeth Hargrave. Dementsprechend sind auch alle 170 Vogelkarten mit Vögeln aus Nordamerika bestückt. Aber der Liebhaber der heimischen Vogelwelt sei beruhigt, denn es gibt inzwischen eine Europa-Erweiterung. Für den Ablauf des Spiels tut die Nationalität der Vögel aber nichts zur Sache.

Mit seinen Aktionssteinen rutscht der Spieler von Feld zu Feld, immer von rechts nach links. Je mehr Karten auf dem Spielbrett liegen, umso mehr Kettenreaktionen löst ein Spiel-

schrift aus. Das bedeutet, dass im Spielverlauf die Komplexität stetig zunimmt. Gewonnen hat, wer am Ende die meisten Punkte in Form von Vogel- und Bonuskarten, Eiern sowie Rundenzielen vorweisen kann.

Taktik und Glück

Das Spiel kommt hochwertig, durchdacht und detailverliebt daher. Ob es nun die 75 bunten Miniatureier sind, die liebevollen Vogelzeichnungen oder das Vogelhäuschen als Würfelturm. Durch die Kombinationsmöglichkeiten verschiedenster Szenarien wird es auch nach zehn Durchgängen nicht langweilig. Wenig überraschend also, dass „Flügel Schlag“ 2019 die Auszeichnung „Kennerspiel des Jahres“ ergatterte. Für Menschen, deren Brettspiel-Expertise mit „Mensch ärgere dich nicht“ erschöpft ist, scheint das Regelwerk anfangs recht kompliziert. Glücklicherweise gibt es haufenweise Youtube-Tutorials.

„Flügel Schlag“ ist ein taktisches Spiel. Zu jedem Zeitpunkt muss der Spieler Entscheidungen treffen, welche Aktion am sinnvollsten ist. Gleichzeitig spielt aber auch Glück eine Rolle, denn wenn man nur Trantüten-Vögel vom Stapel zieht, nützt die beste Taktik nichts. Spieler können Mitspielern nicht aktiv schaden, indem sie zum Beispiel in deren Spielgeschehen eingreifen. Klar, Futterwürfel oder der Super-Piepmatz können weggeschnappt werden. Was aber einmal im persönlichen Spielbereich liegt, bleibt auch da. Das ist besonders gut für Kinder (und Erwachsene) mit niedriger Frustrationstoleranz.

Apropos Kinder: Empfohlen wird das Spiel ab 10 Jahren. Brettspielerfahrene Jungzocker begreifen das Konzept aber auch deutlich früher. Und apropos Frustrationstoleranz: Obwohl die bei Forschenden berufsbedingt überdurchschnittlich ausgebildet ist, macht das Spiel auch ihnen Spaß. Solo kann man „Flügel Schlag“ übrigens ebenso spielen und seine persönliche Vogelschar heranziehen. Die nächste Zwei-Stunden-Inkubationszeit am Samstagabend im Labor ist also gerettet!



Autorin: Elizabeth Hargrave; Grafik: Natalia Rojas, Ana María Martínez Jaramillo und Beth Sobel: **Flügel Schlag** Feuerland Spiele (2019)
Sprache: Deutsch
Preis: 49,90 Euro

Sigrid März

Dress



15 Euro



www.laborjournal.de/shop



Wo gibt's Geld? (16): Boehringer Ingelheim Fonds (BIF)

Klein, aber fein

Seit fast vierzig Jahren unterstützt der Boehringer Ingelheim Fonds (BIF) den wissenschaftlichen Nachwuchs in der biomedizinischen Grundlagenforschung. Die gemeinnützige Stiftung fokussiert dabei auf Stipendien für Promovierende und angehende Mediziner, ebenso vergibt sie Reisebeihilfen und veranstaltet die internationalen Titisee-Konferenzen. Prüfen Sie selbst, ob und wie Sie vom Fonds profitieren können...

Der Boehringer Ingelheim Fonds (BIF) wurde im Jahr 1983 ins Leben gerufen. Zu einer Zeit also, in der man sich deutlich weniger Gedanken über die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses machte als heute und noch keine Promotionskollegs und Graduiertenschulen wie Pilze aus dem Boden schossen. Die Förderung zielte anfänglich neben Promovierenden auch auf Postdocs, jedoch wurden die Postdoc-Stipendien Mitte der 1990er-Jahre aufgrund der insgesamt sehr hohen Antragszahlen eingestellt.

de hierbei in nahezu allen Bewertungskategorien von aktuell oder ehemals Geförderten als überdurchschnittlich eingestuft. Verbesserungsbedarf wurde hinsichtlich inhaltlicher Rückmeldung an abgelehnte Antragsteller oder der Digitalisierung der Antragstellung angemerkt. Die Stiftung hat die Punkte umgehend adressiert und sowohl das inhaltliche Feedback auf abgelehnte Anträge erweitert wie auch die Antragstellung komplett digitalisiert.

Zum guten Verhältnis der Stipendiaten zur Stiftung trägt maßgeblich auch deren intensive persönliche Betreuung bei, die von vielen als Alleinstellungsmerkmal wahrgenommen und geschätzt wird. Gerade in Zeiten der Corona-Pandemie besteht hier hoher Bedarf. Die Stiftung bemüht sich dabei sehr, individuelle Lösungen zu finden. Dazu gehören zum Beispiel Laufzeitverlängerungen von Stipendien, eigens entwickelte virtuelle Angebote anstelle von Präsenzveranstaltungen – oder ein flexibler Umgang mit bereits ausgesprochenen Förderungen von Reisebeihilfen, auch bei Abbruch oder längerer Verschiebung.

schaftler aus den „Top 5 Prozent“ zu fördern. Mit einer erfolgreich abgeschlossenen Promotion in einem internationalen Spitzenlabor ist eine mehr als gute Ausgangsbasis gelegt. Stipendiaten und Alumni können in der BIF-Datenbank „Where to find Whom“ nach Gleichgesinnten oder Schwergewichten suchen, die das berufliche Weiterkommen unterstützen, und sich über das BIF-Portal „Klatschmail“ austauschen.

Organe des Fonds sind das Kuratorium, der Vorstand und die Geschäftsführung. Das Kuratorium setzt sich zusammen aus sechs Wissenschaftlern, einem Vertreter der Stifter sowie, als ständigem Gast, einem Vertreter der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Die Kuratoren arbeiten ehrenamtlich, entscheiden in Grundsatzfragen und wählen die Stipendiaten aus. Der Vorstand aus drei Kuratoriumsmitgliedern führt die laufenden Geschäfte und hat dazu eine Geschäftsführung bestellt. In der Geschäftsstelle der Stiftung in Mainz arbeiten derzeit inklusive Büroassistenz neun Mitarbeiter unter Leitung von Claudia Walther.

Rund drei Viertel seiner Fördermittel stellt der Fonds für PhD-Stipendien zur Verfügung. Diese sind nur schwer zu bekommen, was zum hohen Renommee der Stiftung beiträgt: Pro Jahr werden nur etwa 45 neue Stipendien unter den rund 600 Antragstellern vergeben. Aktuell sind 110 Stipendiaten in der laufenden Förderung. Davon kommen um die sechzig Prozent aus dem Ausland.

Die Stiftung vergibt „weltweit Stipendien an herausragende Nachwuchswissenschaftler für ambitionierte naturwissenschaftliche Doktorarbeiten in der biomedizinischen Grundlagenforschung, die in international ausgewiesenen Laboren durchgeführt werden.“ Damit sind die drei wichtigsten Bewertungskriterien des schriftlichen Antrags bereits genannt: die Qualität von Antragsteller, Promotionsprojekt und aufnehmendem Labor. „Weltweit“ be-



Boehringer Ingelheim Fonds
Stiftung für medizinische
Grundlagenforschung

... An diesem Logo erkennt man ihn.

Das Fördervolumen der Stiftung hat seit Aufnahme ihrer Tätigkeit stark zugenommen: Während im ersten Stiftungsjahr ganze vier Stipendien vergeben wurden, beträgt der jährliche Etat der Stiftung zwischenzeitlich knapp 5 Millionen Euro. Diese werden seit 2010 von der Boehringer Ingelheim Stiftung, einer weiteren unabhängigen und gemeinnützigen Boehringer-Stiftung, zur Verfügung gestellt.

Hohe Zufriedenheit der Geförderten

In Evaluierungen erhält der BIF regelmäßig Bestnoten: Zuletzt 2018 durch das „Centrum für soziale Investitionen und Innovationen“ der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, das acht Stiftungen – darunter auch Thyssen-, Volkswagen- und Wilhelm-Sander-Stiftung – miteinander verglich. Der Fonds wur-

Zielgruppe „Top 5 Prozent“

Mit einem gesunden Selbstverständnis lobt man sich beim BIF auch gerne selbst. Regelmäßig werden im halbjährlich erscheinenden BIF-Journal FUTURA sowie auf den Internetseiten der Stiftung über Berufungen, ERC Grants oder Wissenschaftspreise berichtet. Auch wenn es bisher noch keinen Nobelpreisträger gibt, so sind knapp ein Viertel der 1.500 BIF-Alumni zwischenzeitlich Inhaber einer Professur oder unabhängige Gruppenleiter in einer Forschungseinrichtung.

Verwunderlich ist die hohe Anzahl erfolgreich verlaufender Wissenschaftlerkarrieren jedoch kaum, wenn man bedenkt, dass der Anspruch der Stiftung ist, Nachwuchswissen-

deutet freie Ortswahl für Europäer, während Nicht-Europäer in Europa forschen müssen. Europa nach den Kriterien des Fonds schließt dabei die Staaten der früheren Sowjetunion als auch das Vereinigte Königreich sowie die Türkei und Israel mit ein.

Gefördert wird mit einem monatlichen Stipendium. Pro Jahr gibt es drei Einreichfristen: 1. Februar, 1. Juni und 1. Oktober. Angetreten werden muss das Stipendium dann spätestens sechs Monate nach Zusage. Weitere Voraussetzung ist, dass die Aushändigung des Abiturzeugnisses oder ein Studieneingangstest bei Antragstellung nicht länger als acht Jahre zurückliegen. Langzeitstudierende und Spätstarter müssen sich folglich nach einer anderen Fördermöglichkeit umsehen. Ebenso vergibt die Stiftung pro Einreichungsfrist nur ein Stipendium pro aufnehmendes Gastlabor.

Über den Antrag zum Interview

Doch wie geht es nach dem Eingang des Antrags bei der Stiftung weiter? Zunächst erfolgt eine Prüfung nach formalen Kriterien, darauf eine interne Begutachtung durch zwei wissenschaftliche Mitglieder des Kuratoriums. Diesem gehören unter anderem Jan-Michael Peters vom Institut für Molekulare Pathologie in Wien und eine Reihe von Max-Planck-Direk-

erschließen: Stimmen Motivation und ist eine gewisse wissenschaftliche Selbstständigkeit feststellbar, sodass der Glanz des Fonds auch im Ausland strahlen wird? Wiederum zwei Mitglieder des Kuratoriums machen sich dann ein Gesamtbild über den Antrag, das fachliche Gutachten und das Interviewprotokoll – bevor in einer Kuratoriumssitzung final entschieden wird. Sicherlich nicht einfach, wenn jedes Kuratoriumsmitglied nur ein bis zwei Favoriten pro Runde durchbringen kann. Der ganze Begutachtungsprozess dauert bis zu fünf Monaten.

Stipendium oder Anstellung?

An dieser Stelle zunächst ein allgemeiner Einschub zum Thema „Stipendien“: Gerade hat die Junge Akademie der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften und der Nationalakademie Leopoldina in einer Stellungnahme den Tarifvertrag Promotion gefordert. Die mit Stipendien einhergehenden Nachteile in der Sozial- und Rentenversicherung sowie einer häufig geringeren Bezahlung wurden als nicht mehr zeitgemäß eingestuft und das Ende der ungleichen Behandlung von Promovierenden gefordert. Diese Sachverhalte sind nicht neu und wurden bereits im Jahr 1980 durch den Wissenschafts-

Wie wird das beim BIF gehandhabt? Die Stiftung überweist den Stipendiaten ein monatliches Stipendium. Dessen Höhe ist länderabhängig und beinhaltet eine kleinere Pauschale für projektbezogene Kosten von 150 Euro, die man aber auch in Wanderschuhe für das nächste BIF-Treffen investieren kann.

Aktuell gibt es monatlich 2.000 Euro bei einer inländischen Promotion, 2.450 Euro bei einem Aufenthalt im Vereinigten Königreich oder knapp 3.000 Euro, wenn das Gastlabor in den USA liegt. Im Falle einer Promotion in Deutschland entspricht das Stipendium nach Abzug von Pauschale und Krankenversicherung in etwa dem Nettogehalt einer 60%-E13-Stelle nach Angestelltentarif TV-L. Das löst zwar keine Freudensprünge aus, ist aber für die meisten Stipendiaten so in Ordnung. Dazu kommen weitere monatliche Zuschüsse für Kinderbetreuung mit bis zu 500 Euro bei Kindern unter 13 Jahren oder ein Ehegattengeld von 200 Euro, wenn der Partner nicht mehr als 400 Euro im Monat verdient.

In Ländern mit Steuerpflicht für Stipendiaten wie Österreich oder der Schweiz ermöglicht der BIF eine Anstellung als Doktorand beziehungsweise wissenschaftlicher Mitarbeiter. Das Stipendium wird dann direkt an die Gastinstitution überwiesen, die zusätzlich noch Steuern und Arbeitgeberanteile spen-



Männer mit Brille, Frauen ohne – Gezeichnete Stipendiatinnen und Stipendiaten auf der Webseite des Boehringer Ingelheim Fonds (BIF)

toren an, wie etwa Thomas Braun vom MPI für Herz- und Lungenforschung in Bad Nauheim sowie Reinhard Jahn und Marina Rodnina vom MPI für biophysikalische Chemie in Göttingen. In einer gemeinsamen Sitzung des Kuratoriums werden die Anträge anschließend diskutiert und priorisiert. Knapp drei Viertel aller Anträge werden auf dieser Stufe bereits aussortiert. Der Rest geht jeweils an einen externen Gutachter, der dem Antragsthema inhaltlich nahesteht.

Mit Antragstellern, die diese erste Hürde genommen haben, führt ein Mitglied der BIF-Geschäftsstelle anschließend ein Interview durch. Hier gilt es auch Dinge zu ergründen, die sich nicht direkt aus dem geschriebenen Lebenslauf mit den meist sehr guten Noten

rat in seiner Empfehlung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses (Drs. 4526-80) angemerkt. Hier sah man darüber hinaus das Risiko, dass Stipendiaten an Hochschulen aufgrund ihrer Sonderstellung zu Außenseitern werden und dadurch im Vergleich zu einem Beschäftigungsverhältnis weniger Möglichkeiten zum Erfahrungsaustausch im Hochschulumfeld entstehen. Die Junge Akademie sieht hier als Lösung eine Anstellung im Vollzeitverhältnis, deren Länge sich an den im jeweiligen Fach typischen Promotionszeiten orientiert. Von den Verfechtern von Stipendien werden hingegen die damit verbundene Auszeichnung und die Unabhängigkeit des Stipendiaten ins Feld geführt, die nicht selten jedoch nur auf dem Papier besteht.

dieren muss. Nebentätigkeiten von bis zu fünf Stunden pro Woche sind erlaubt, wenn diese nicht im direkten Zusammenhang mit der Doktorarbeit stehen.

Gefördert wird zunächst über zwei Jahre mit Verlängerungsoption um maximal weitere 18 Monate. Das ergibt viel Sinn und ist gegenüber anderen Förderern ein Alleinstellungsmerkmal: Denn auch heute noch wird eine Promotion zumeist nicht innerhalb von drei Jahren komplett abgeschlossen. Hat der Antragsteller schon mit der Doktorarbeit im Gastlabor begonnen, wird das Stipendium um diese Zeit gekürzt. Ebenso sollte man nicht länger erkranken, da die Auszahlung des Stipendiums nach zwei Monaten bis zur Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit eingestellt wird.

Um etwaige Promotionsgebühren und die An- und Abfahrt muss man sich selbst kümmern, da hier der BIF nicht einspringt.

Nicht nur Bares ist Wahres

Renommee und Geld stimmen also beim BIF. Hinzu kommt die bereits erwähnte intensive Betreuung der Stipendiaten. Doch was gibt es für Doktoranden sonst noch zu holen? Weitere finanzielle Unterstützung gibt es etwa für aktive Beiträge auf wissenschaftlichen Tagungen, die Teilnahme an Methoden-Workshops oder für experimentelle Arbeiten außerhalb des Gastlabors. Auf jährlich stattfindenden Seminaren im österreichischen Kleinwalsertal stellen Stipendiaten aus der laufenden Förderung den aktuellen Stand ihrer Promotionsprojekte vor. Hier wird zum gegenseitigen Kennenlernen auch gewandert. Geförderte in den Vereinigten Staaten treffen sich im zweijährigen Rhythmus im *Marine Biology Lab* von Woods Hole in der Nähe von Boston. Ebenso im Angebot ist ein fünftägiger Intensivkurs zum Kommunikationstraining, der auf Schloss Lautrach im Allgäu, in der Nähe von Mainz oder in Cold Spring Harbor wahrgenommen werden kann.

Als ehemals geförderter Stipendiat mit Arbeitsplatz in Europa kann man auch einmal

pro Jahr an dreitägigen wissenschaftlichen Veranstaltungen zu wechselnden Themen teilnehmen. Diese fanden früher auf Schloss Gracht in der Nähe von Köln statt, sind inzwischen aber an das im Taunus gelegene Collegium Glashütten umgezogen. Einige der Stipendiaten dürfen bei inhaltlicher Passung und freien Plätzen auch an den Internationalen Titisee-Konferenzen teilnehmen. Hier gibt man seit 1962 renommierten Wissenschaftlern die Möglichkeit, eine Konferenz zu einem bestimmten Thema zu gestalten, das dann aus unterschiedlichen fachlichen Perspektiven intensiv beleuchtet wird. Diese laden die Redner und weitere Teilnehmer ein, die allesamt die Anreise und Unterkunft vom BIF erstattet bekommen. Von den rund sechzig Rednern und Teilnehmern wird dabei erwartet, dass sie über die ganze Zeit an der Konferenz teilnehmen.

Willkommene Unterbrechung des Medizinstudiums

Viele dieser Bedingungen für PhD-Stipendien treffen auch auf die MD-Stipendien zu. Davon werden rund zehn pro Jahr vergeben. Gefördert werden Studierende der Humanmedizin mit Studienort in Deutschland, jedoch unabhängig von ihrer Nationalität zwischen

erstem und drittem Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Experimentelles Arbeiten wird inklusive Verlängerung bis zu 18 Monate unterstützt.

Auch hier hat die Stiftung eine relativ klare Vorstellung, was gefördert wird und was nicht. So bleiben klinische Studien zur Beobachtung von Krankheits- oder Therapieerläufen sowie angewandte Forschung zur Entwicklung diagnostischer Tests außen vor. Zur Klärung der Förderfähigkeit eines Themas kann die Stiftung direkt kontaktiert werden, bevor man sich auf die leeren Antragsseiten stürzt. Weitere Voraussetzung ist, dass die Stipendiaten dem bisherigen Studienort mindestens zehn Monate den Rücken kehren, um in ein international renommiertes Labor zu wechseln. Nicht unerwartet liegt dieses für rund 80 Prozent der Geförderten in den USA.

Das monatliche Stipendium beträgt einschließlich des Sachkostenzuschusses 1.300 Euro, 1.600 Euro im Vereinigten Königreich und 1.900 Euro in den USA. Kosten für An- und Abfahrt werden auch übernommen. Das Begutachtungsverfahren ist schlanker und wird ohne externe Gutachter durchgeführt. Eine Antragstellung nach bereits erfolgtem Wechsel in das Gastlabor ist hierbei ausgeschlossen.

Fremde Laborluft schnuppern

Für Promovierende und Medizinstudierende aber auch Postdocs gibt es um die 150 bis 160 Reisebeihilfen pro Jahr. Diese können für drei Zwecke genutzt werden: Für bis zu dreimonatige Forschungsaufenthalte, um neue Methoden zu lernen, die im Zusammenhang mit der aktuellen Forschungstätigkeit stehen; für den Besuch von Methodenkursen mit überwiegend praktischer Ausrichtung; oder für ein forschendes Kennenlernen des zukünftigen Promotionslabors, wofür zwischen einem und drei Monate vorgesehen sind. „Beihilfe“ deshalb, weil die Stiftung davon ausgeht, dass die aktuelle Institution, aus der die Antragstellung heraus erfolgt, den Antragsteller weiterhin bezahlt.

Das Geld wird als Einmalbetrag für Reise-, Aufenthalts- oder Kurskosten überwiesen. Hierzu müssen dem Antrag entsprechende Angebote beiliegen, aus denen die entstehenden Kosten ersichtlich werden. Bei Forschungsaufenthalten muss sich das Gastlabor bereit erklären, die durch die Forschung entstehenden Kosten zu übernehmen. Anträge können jederzeit eingereicht werden und werden innerhalb der Geschäftsstelle entschieden. Pro Jahr kann ein Antrag pro Antragsteller gestellt werden, und der Antrag sollte sechs Wochen vor Reisebeginn bei der Stiftung in Mainz eingehen. Mehr als achtzig Prozent der Antragsteller kommen hierbei aus dem Ausland.

Ralf Schreck

Boehringer Ingelheim: 1 Unternehmen, 3 Stiftungen

*Am Anfang war Christian Friedrich Boehringer, der im Jahr 1817 gemeinsam mit dem Apotheker Christian Gotthold Engelmann eine Material- und Farbwarenhandlung in Stuttgart eröffnete. Daraus ging 1859 das Unternehmen C. H. Boehringer & Söhne hervor, aus dem sich zwei voneinander unabhängige, familiengeführte Weltkonzerne entwickelten: **Boehringer Mannheim** mit ehemals weltweit 18.000 Mitarbeitern wurde 1997 an Hoffmann-La Roche verkauft, **Boehringer Ingelheim** gehört mit aktuell insgesamt 51.000 Mitarbeitern zu den Top 20 der weltweiten Pharmaunternehmen. Im Fokus des forschungsintensiven Unternehmens stehen neue Medikamente für Tier und Mensch. So wird am Standort Biberach an der Riss Europas größtes Zentrum zur Herstellung biopharmazeutischer Wirkstoffe auf Basis von Zellkulturen betrieben.*

*Gleich drei Stiftungen mit dem Namen Boehringer unterstützen Forschung und Wissenschaft. Neben dem **Boehringer Ingelheim Fonds (BIF)** fördert die **Geschwister Boehringer Ingelheim Stiftung für Geisteswissenschaften** seit 1957 die Geisteswissenschaften sowie Dichtung, Musik und bildende Kunst mit jährlich rund 350.000 Euro. Nachwuchswissenschaftler werden darin unterstützt, ihre Doktorarbeit, wie in diesem Fach üblich, als Buch zu veröffentlichen. Die **Boehringer Ingelheim Stiftung (BI-Stiftung)** wurde 1977 durch Hubertus Liebrecht, einem Mitglied der Gesellschafterfamilie des Unternehmens, gegründet. Förderschwerpunkte liegen hier in Medizin, Biologie, Chemie und Pharmazie. Im Fokus der Regionalförderung steht hierbei die Universität Mainz, die bis 2027 zum Aufbau und Betrieb des Instituts für Molekulare Biologie (IMB) rund 160 Millionen Euro Stiftungsmittel erhält. Weitere bundesweite Förderprogramme der BI-Stiftung sind das Perspektiven-Programm PLUS3, das bis zu maximal 900.000 Euro zur nachhaltigen Unterstützung unabhängiger Nachwuchsgruppen beiträgt, oder die Exploration Grants, die mit bis zu 90.000 Euro dotiert sind, um neue Forschungsideen auszuprobieren.“*

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

Weiterhin finden die meisten Kongresse und Workshops wegen Corona im virtuellen Raum statt. Gleiches gilt für Vorträge, Fortbildungen und Kurse. Auch wenn einige Anbieter wieder den regulären Kursbetrieb in ihren Räumen aufgenommen haben – bei allen Veranstaltungen bleibt ein großes Fragezeichen. Schauen Sie deshalb bitte sicherheitshalber auf der Webseite der Organisatoren oder auf unserer Webseite (www.laborjournal.de, Rubrik „Termine“) nach, ob die Veranstaltungen auch tatsächlich stattfinden – dort versuchen wir, möglichst aktuell zu sein. Ihre eigenen Veranstaltungshinweise dürfen Sie weiterhin gerne an die Mail-Adresse „verlag@laborjournal.de“ schicken.



Kongresse, Tagungen, Symposia

2021

21.1.–22.1. München

24. Jahrestagung der Sektion Neuroendokrinologie und Sitzung der AG Hypophyse (Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie) | Info: www.endokrinologie.net/veranstaltungen.php

26.1.–28.1. Online

Conference on Advances in Chemical Biology | Info: https://dechema.de/ChemBio_21.html

29.1.–30.1. Hamburg

9. Norddeutsche Hormon- und Stoffwechselfrage | Info: www.endokrinologie.net/veranstaltung/nhst-2021.php

1.2.–4.2. Online

5th HBP Student Conference on Interdisciplinary Brain Research | Info: www.humanbrainproject.eu/education/HBPSC2021

10.2.–12.2. Online

Wellcome Genome Campus Scientific Conference: Immunogenomics of Disease – Accelerating to Patient Benefit | Info: <https://coursesandconferences.wellcomegenomecampus.org>

15.2.–19.2. Wien (AT)

5th International Congress on Invertebrate Morphology (ICIM 5) | Info: <https://icim5-2020.univie.ac.at>

17.2.–19.2. Online

Mechanisms in Health, Disease and Ageing – LS2 Annual Meeting 2021 (Life Sciences Switzerland) | Info: <https://annual-meeting.ls2.ch>

1.3.–4.3. Online

Future 3D Additive Manufacturing – The 3DMM20 Conference 2021: 3D Hybrid Organotypic Systems | Info: <https://future3dam.org>

2.3.–5.3. Online

6th German Pharm-Tox Summit – Jahrestagung 2021 der Deutschen Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT) | Info: www.gpts-kongress.de

2.3.–5.3. Online

EMBO | EMBL Symposium: Life at the Periphery – Mechanobiology of the Cell Surface | Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2021

3.3.–5.3. Online/Berlin

64. Deutscher Kongress für Endokrinologie | Info: www.dge2021.de

9.3.–12.3. Online

Wellcome Genome Campus Scientific Conference: Longitudinal Studies | Info: <https://coursesandconferences.wellcomegenomecampus.org>

9.3.–12.3. Online

EMBO | EMBL Symposium: Friend or Foe – Transcription and RNA Meet DNA Replication and Repair | Info: www.embo-embl-symposia.org

10.3.–12.3. Online

14th Annual European Life Sciences CEO Forum (Digital Sachs Spring Life Sciences Week) | Info: www.healthcapital.de/termine/termin/14th-annual-european-life-sciences-ceo-forum

15.3.–17.3. Online

29th Annual Meeting of the German Society for Parasitology | Info: www.parasitology-meeting.de

17.3.–20.3. Online

EMBO | EMBL Symposium: Synthetic Morphogenesis – From Gene Circuits to Tissue Architecture | Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia

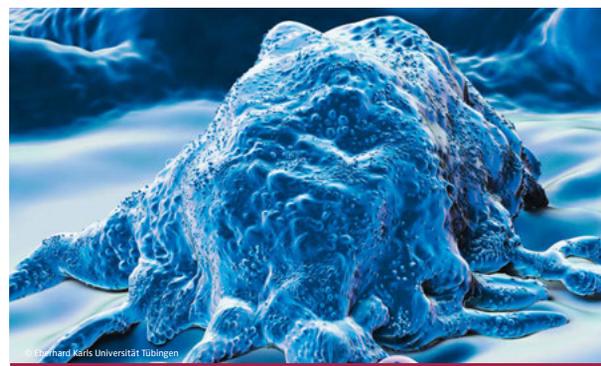
18.3.–19.3. Online

Jahrestagung 2021 der Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie | Info: <https://vaam.de>

22.3.–24.3. Online

Wellcome Genome Campus Scientific Conference: Genomics of Rare Disease | Info: <https://coursesandconferences.wellcomegenomecampus.org>

EBERHARD KARLS
UNIVERSITÄT
TÜBINGEN



NOVEL CONCEPTS IN INNATE IMMUNITY

26–28 May 2021 | Tübingen, Germany

Topics

- Pattern recognition receptors and inflammasomes
- Innate immune cell cross-talk
- Trained innate immunity
- Innate lymphoid cells
- Metabolic regulation of innate immunity
- Host-microbiota interactions
- Canonical and non-canonical viral sensor functions
- Innate immunity in the skin
- Innate immunity and oncogenesis

Details on scientific and social programme, oral presentations and poster session:

www.innate-immunity-conference.de

conventus
CONFERENCES

24.3.–26.3. Online
EMBL Conference: Visualizing Biological Data (VIZBI 2021) | *Info:* www.embl.de/training/events/2021

24.3.–26.3. Online
14th International Symposium on Ticks and Tick-borne Diseases | *Info:* www.ittbd-symposium.com

24.3.–27.3. Online
Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2021 | *Info:* <https://nwg-info.de/de/meetings/jahrestagung>

24.3.–27.3. Online
30th Annual Meeting of the Society for Virology | *Info:* www.virology-meeting.de

29.3.–30.3. Aachen
10th International Meeting of the Stem Cell Network North Rhine-Westphalia | *Info:* www.congress.stemcells.nrw.de

29.3.–31.3. Online
Wellcome Genome Campus Scientific Conference: Ancient Biomolecules of Plants, Animals, and Microbes | *Info:* <https://coursesandconferences.wellcomegenomecampus.org>

8.4.–10.4. München
3rd International Conference on Lymphocyte Engineering | *Info:* <https://lymphocyte.kenes.com>

14.4.–16.4. Online
Wellcome Genome Campus Scientific Conference: Genomics of Brain Disorders | *Info:* <https://coursesandconferences.wellcomegenomecampus.org>

14.4.–17.4. Berlin
51. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) | *Info:* <https://derma.de/tagung2021>

14.4.–18.4. Ascona (CH)
Conference on Constraints on Species' Ranges & Niche Evolution | *Info:* <https://duw.unibas.ch/de/csf-2020>

27.4.–29.4. Frankfurt/M.
Trends in Metabolomics (Dechema Meeting) | *Info:* <https://dechema.de/Metabolomics2021.html>

28.4. Heidelberg
CONTACT 2021 – 20th Life Science Job Fair | *Info:* www.biocontact.info

28.4.–30.4. Online
Wellcome Genome Campus Scientific Conference: Personal Genomes | *Info:* <https://coursesandconferences.wellcomegenomecampus.org>

1.5.–7.5. Les Diablerets (CH)
Cilia, Mucus and Mucociliary Interactions – Gordon Research Seminar and Conference | *Info:* www.grc.org/cilia-mucus-and-mucociliary-interactions-conference/2021

3.5.–4.5. Wien (AT)
D-A-CH Algen Summit: Algenbiotechnologie in Deutschland, Österreich und der Schweiz | *Info:* https://algendach.net/events/dach_algen_summit

4.5.–6.5. Hannover
Labvolution 2021 – Die ganze Welt des Labors | *Info:* www.labvolution.de

5.5.–7.5. Freiburg
3D Cell Culture Conference 2021: Models, Applications and Translation | *Info:* <https://dechema.de/3DCC2021.html>

5.5.–8.5. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: The Identity and Evolution of Cell Types | *Info:* www.embo-embl-symposia.org/symposia/2021/EES21-05

6.5.–7.5. Halle (Saale)
IPB Plant Biochemistry Symposium on Plant Cell Walls | *Info:* <https://events.ipb-halle.de/event/60>

8.5.–12.5. Hamburg
40th Blankenese Conference – Evolutionary Medicine | *Info:* www.zmnh.uni-hamburg.de/blankenese_conferences

8.5.–14.5. Les Diablerets (CH)
Dendrites: Molecules, Structure and Function – Gordon Research Seminar and Conference | *Info:* www.grc.org/dendrites-molecules-structure-and-function-conference/2021

11.5. Marburg
Synmikro Symposium on Antibiotics, Drugs and Rock'n'Roll: Natural Products and Synthetic Biology | *Info:* <https://synmikro.com/news/events/natural-products-and-synthetic-biology.html>

11.5.–14.5. Wien (AT)
12th World Meeting on Pharmaceuticals, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology | *Info:* www.worldmeeting.org

17.5.–18.5. Mainz
Neuro4D Conference: Drug Discovery for Proteopathic Neurodegenerative Diseases – New Disease Models, Latest Technologies and Innovative Targets | *Info:* www.neuro4d.com

17.5.–19.5. Online
Wellcome Genome Campus Scientific Conference: Vesicle Trafficking & Pathways to Neurodegeneration | *Info:* <https://coursesandconferences.wellcomegenomecampus.org>

17.5.–20.5. Online
EMBL Conference: Chromatin and Epigenetics | *Info:* www.embl.de/training/events/2021/CHR21-01

19.5.–20.5. Online
Symposium des Helmholtz-Instituts f. Pharmazeutische Forschung Saarland: On Pharmaceutical Sciences Devoted to Infection Research | *Info:* www.hips.saarland/symposium

20.5.–22.5. Berlin/Online
The International Hepatitis E Symposium | *Info:* www.g-f-v.org/node/1221

Workshops

2021

28.2.–5.3. Ettal
Spring School on Immunology 2021 | *Info:* <https://dgfi.org/akademie-fuer-immunologie/spring-school>

11.3.–13.3. Potsdam
Translational Immunology School (TIS) | *Info:* <https://dgfi.org/akademie-fuer-immunologie/translational-school>

25.3. Berlin
Paul-Martini-Workshop 2021: Gentherapien – Heilung bei schweren Erkrankungen in Aussicht? | *Info:* www.paul-martini-stiftung.de/workshop/2021

28.4.–30.4. Heidelberg
EMBO Workshop: The Epitranscriptome | *Info:* www.embl.de/training/events/2020/ETC20-01

22.5.–28.5. Les Diablerets (CH)
Modulation of Neural Circuits and Behavior – Gordon Research Seminar and Conference | *Info:* www.grc.org/modulation-of-neural-circuits-and-behavior-conference/2021

25.5.–27.5. Online
EMBL Conference: BioMalPar XVII – Biology and Pathology of the Malaria Parasite | *Info:* www.embl.de/training/events/2021/BMP21-01

26.5.–28.5. Magdeburg
5th Functional Architecture of Memory (FAM) Conference | *Info:* www.lin-magdeburg.de/forschung/konferenzen/functional-architecture-of-memory

26.5.–28.5. Tübingen
Novel Concepts of Innate Immunity (NCII 2021) | *Info:* www.innate-immunity-conference.de

29.5.–4.6. Les Diablerets (CH)
Malaria – Gordon Research Seminar and Conference | *Info:* www.grc.org/malaria-conference/2021

5.6.–11.6. Les Diablerets (CH)
Excitatory Synapses and Brain Function – Gordon Research Seminar and Conference | *Info:* www.grc.org/excitatory-synapses-and-brain-function-conference/2021

19.5.–22.5. Wien (AT)
EMBL Workshop: Awakening of the Genome – The Maternal-to-Zygotic Transition | *Info:* <https://coming-soon.embo.org/w21-16>

20.5. Frankfurt/M.
Workshop Channeling – An Engineering Tool in Biotechnology? | *Info:* <https://dechema.de/en/channeling2021.html>

30.5.–3.6. Ascona (CH)
EMBO Workshop: Cardiomyocyte Biology | *Info:* <https://coming-soon.embo.org/w21-60>

7.6.–11.6. Dresden
EMBO Workshop on Physics of Living Systems: From Molecules to Tissues | *Info:* <https://meetings.embo.org>

Fortbildungen, Kurse 2021

BIOCHEMIE

10.1.–10.4. Online
Springer Campus: Tierphysiologie 1 für Laborfachkräfte | Info: www.springer.com/gp/springer-campus

9.2. Online
Lab-Academy-Online-Kurs: Western Blot – Optimierung und Qualitätssicherung | Info: www.lab-academy.de

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

31.1.–5.2. Heidelberg
EMBL Course: Analysis and Integration of Transcriptome and Proteome Data | Info: www.embl.de/training

IMMUNOLOGIE

1.2.–2.2. München
Lab-Academy-Grundkurs: Allgemeine Immunologie | Info: www.lab-academy.de

3.2.–4.2. München
Lab-Academy-Grundkurs: Spezielle und angewandte Immunologie | Info: www.lab-academy.de

5.2. München
Lab-Academy-Crashkurs: Antikörper | Info: www.lab-academy.de

IN SILICO

27.1. Online
Lab-Academy-Online-Kurs: Biostatistik für Einsteiger | Info: www.lab-academy.de

MIKROSKOPIE

18.1.–22.1. Heidelberg
EMBL Course: Deep Learning for Image Analysis | Info: www.embl.de/training/events/2021/MAC21-01

6.2.–7.2. Münster/Online
Mikroskopier-Kurs: Entzündliche Dermatosen, Kutane Neoplasien und mehr | Info: www.ukm.de/index.php?id=hautklinik_veranstaltungen

8.2.–12.2. Online
EMBL Course: Deep Learning for Image Analysis | Info: www.embl.de/training/events/2021/MAC21-01

KARRIERE

14.1. Online
DHV-Live-Online-Seminar: Berufungsverhandlungen an Medizinischen Fakultäten | Info: www.dhvseminare.de

15.1. Online
DHV-Live-Online-Seminar: Wissenschaftlerinnen auf dem Weg zur Professur | Info: www.dhvseminare.de

26.1. Online
DHV-Live-Online-Seminar: Berufungsverhandlungen effektiv führen | Info: www.dhvseminare.de

18.1. Online
DHV-Live-Online-Seminar: Verhandlungen bei Erstberufung | Info: www.dhvseminare.de

MOLEKULARBIOLOGIE

14.1. Online
Lab-Academy-Online-Kurs: Aktuelle Molekularbiologie I – Grundlagen | Info: www.lab-academy.de

15.1. Online
Lab-Academy-Online-Kurs: Aktuelle Molekularbiologie II – Methoden | Info: www.lab-academy.de

18.1.–29.1. München
Lab-Academy-Fortbildung: Fachkraft Molekularbiologie | Info: www.lab-academy.de

18.1.–2.7. Berlin/Online
CQ-Fortbildung: Labormethoden der Molekularbiologie und Zellkultur | Info: www.cq-bildung.de/weiterbilden/gen/biotech-life-sciences

8.2.–9.2. München
Lab-Academy-Basiskurs: Genome Editing | Info: www.lab-academy.de

8.2.–12.2. Heidelberg
EMBL Course: Immune Profiling of Single Cells | Info: www.embl.de/training/events/2021/SCS21-01

PCR

1.2. Online
Lab-Academy-Online-Kurs: Crashkurs PCR | Info: www.lab-academy.de

PCR

2.2. Online
Lab-Academy-Online-Kurs: Realtime- (q)PCR I – Grundlagen | Info: www.lab-academy.de

3.2. Online
Lab-Academy-Online-Kurs: Realtime- (q)PCR I – Optimierung und Qualitätssicherung | Info: www.lab-academy.de

MIKROBIOLOGIE

25.1. Online
Lab-Academy-Online-Kurs: Crashkurs Mikrobiologie | Info: www.lab-academy.de

26.1. Online
Lab-Academy-Online-Kurs: Crashkurs Virologie | Info: www.lab-academy.de

26.1.–28.1. Online
Quo-Data Web-Seminar: Validierung, Verifizierung und Ermittlung der Messunsicherheit in der Mikrobiologie | Info: https://quodata.de//microbiologie_webinar_2021_jan_de.html

8.2. Online
Lab-Academy-Online-Kurs: Mikrobielle Qualitätskontrolle | Info: www.lab-academy.de

10.2.–11.2. München
Lab-Academy-Grundkurs: Virologie | Info: www.lab-academy.de

LABOR-MANAGEMENT

26.1.–28.1. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2021-online>

LABOR-MANAGEMENT

2.2.–4.2. Online
EMBO Laboratory Management Course: Project Management for Scientists | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pm-2021-online>

9.2.–11.2. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

ZELLEN UND GEWEBE

11.1.–15.1. Online
EMBO Practical Course: Drosophila Genetics and Genomics | Info: www.embl.de/training/events/2021

1.2.–5.2. Online
EMBL Course: Single-Cell RNA-Seq Analysis using R | Info: www.ebi.ac.uk/training-beta/events/single-cell-rna-seq-analysis-using-r-virtual

4.2. Online
Lab-Academy-Online-Kurs: Zellkultur – Optimierung und Qualitätssicherung | Info: www.lab-academy.de

SONSTIGE VERANSTALTUNGEN

3.1. Online
DIW-MTA-Weiterbildung: Hygienemanagement – Grundlagen | Info: <https://diw-mta.de>

16.1. Online
DIW-MTA-Weiterbildung: Hygienemanagement – Grundlagen | Info: <https://diw-mta.de>

25.1.–29.1. Online
EMBL Course: Exploratory Analysis of Biological Data: Data Carpentry | Info: www.embl.de/training

Weitere Kongresse, Tagungen, Fortbildungen etc. finden Sie auf unserer Homepage im Verzeichnis „Termine“. Kurze Ankündigungen in unserem Serviceteil sind kostenlos. Schicken Sie uns Ihre Terminhinweise 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:

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

Stellenanzeigen

JUSTUS-LIEBIG- UNIVERSITÄT GIESSEN

Am **Institut für Pathologie, Fachbereich Medizin**, ist ab dem nächstmöglichen Zeitpunkt zunächst befristet bis 31.12.2022 eine **Vollzeitstelle** mit einer/einem

Wissenschaftlichen Mitarbeiter/in

zu besetzen. Bei Vorliegen der tariflichen Voraussetzungen erfolgt die Vergütung nach Entgeltgruppe 13 Tarifvertrag Hessen (TV-H).

Aufgaben:

Arbeitsschwerpunkt ist die Aufklärung von Pathogenese-Mechanismen bei Hodgkin Lymphomen:

- Nachweisen von Mutationen in zirkulierender Zell-freier DNA bei Hodgkin Lymphom Patienten mittels targetiertem und whole exome next generation sequencing
- Durchführung von Untersuchungen zur Chromatin-Struktur bei Hodgkin Lymphomen
- Neben der kompletten Durchführung des next generation sequencing kultivieren Sie Zelllinien, um mit diesen Chromatin Immunpräzipitationen durchzuführen

Wir gewährleisten eine gute, umfangreiche Einarbeitung und Betreuung und bieten ein angenehmes Arbeitsklima und interessante, abwechslungsreiche Tätigkeiten.

Anforderungsprofil:

- Abgeschlossenes wissenschaftliches Hochschulstudium einer naturwissenschaftlichen Fachrichtung
- Umfangreiche Erfahrungen mit molekularbiologischen Arbeitstechniken
- Erfahrungen mit dem next generation sequencing, der Kultivierung von Zelllinien und Chromatin Immunpräzipitationen sind vorteilhaft

Die Justus-Liebig-Universität Gießen (JLU) strebt einen höheren Anteil von Frauen im Wissenschaftsbereich an; deshalb bitten wir qualifizierte Wissenschaftlerinnen nachdrücklich, sich zu bewerben. Die JLU versteht sich als eine familiengerechte Hochschule. Bewerberinnen und Bewerber mit Kindern sind willkommen.

Ihre Bewerbung (keine E-Mail) richten Sie bitte unter Angabe der **Referenznummer 541/11** mit den üblichen Unterlagen bis zum **31.12.2020** an **Herrn Prof. Dr. Andreas Bräuninger, Institut für Pathologie, Langhansstraße 10, 35392 Gießen**. Bewerbungen Schwerbehinderter werden - bei gleicher Eignung - bevorzugt. Wir bitten, Bewerbungen nur in Kopie und ohne Hefter/Hüllen vorzulegen, da diese nach Abschluss des Verfahrens nicht zurückgesandt werden.

Sie möchten mehr über Jobs & Karriere an der JLU erfahren? Überzeugen Sie sich selbst von unseren Arbeitgeberleistungen auf www.uni-giessen.de/karriere.



Gesundheitsverbund
Landkreis Konstanz

Wir suchen nicht irgendwen.
Wir suchen Sie.

Für das Zentrallabor am Klinikum Konstanz suchen wir in Vollzeit und zum nächstmöglichen Zeitpunkt einen

Medizinisch-technischen Laboratoriumsassistent (MTLA) (m/w/d)

Ausführliche Informationen zur Stelle finden Sie im Internet unter www.glkn.de im Bereich Karriere. Für Fragen zur Tätigkeit steht Ihnen unsere Leitende MTLA, Frau Andrea Preis, (Tel. 07531 801-1350) gerne zur Verfügung.

Wir freuen uns auf Ihre Bewerbung! Senden Sie diese bitte an:

Gesundheitsverbund Landkreis Konstanz

Klinikum Konstanz

Personalabteilung

Mainaustraße 43b, 78464 Konstanz

personal.info.kn@glkn.de

www.glkn.de

NEU: Stellenmarkt-Newsletter

» Alle zwei Wochen – alle neuen Jobs auf LJ-online. Direkt klickbar.



» Hier anmelden:

www.laborjournal.de/stellen

Sie können den Newsletter jederzeit problemlos wieder abbestellen.

LABOR JOURNAL newsletter Stellen

Lieber Leser, liebe Leserin,

hier die aktuellen Job-Angebote aus dem Laborjournal-Stellenmarkt. Alle Angebote wurden nach dem 13.11.2020 eingegeben:

EUROIMMUN Laborjournal	MTA, MTLA, Biologielaorant Molekularbiologie (m/w/d) Aufgaben: In der molekularen Diagnostik stellen Sie innovative Testsysteme zum Nachweis von Infektionen her. Sie entwickeln und produzieren neue Testsysteme für den Direktnachweis verschiedenster Infektionserreger. Dabei wenden Sie molekularbiologische Methoden an, insbesondere Real-Time PCR. Bei der Planung und Durchführung der Versuchsreihen arbeiten Sie selbstständig und dokumentieren die Untersuchungsergebnisse. Sie bedienen die Laborgeräte, überwachen Prozesse und... mehr	Premium-Job
	Euroimmun AG Lübeck	17.11.2020
evotec	Junior Technischer Assistent (w/m/d) Neuropharmakologie Aufgaben: Durchführung von Verhaltens- und/oder physiologischen in vivo Versuchen, mit Substanzapplikationen. Sie arbeiten hauptsächlich im Kontext Schmerz- und Entzündungserkrankungen, sowie neurodegenerativen Krankheiten mit dem Ziel die Wirksamkeit neuer potentieller Therapien zu untersuchen / Durchführung von Gewebeatnahmen und Vorbereitung der Gewebe für weiterführende Analysen / Planung experimenteller Arbeiten, Durchführung und Optimierung etablierter Methoden... mehr	Premium-Job
	Evotec SE Hamburg	19.11.2020
UNIVERSITÄT KLINIKUM TUM	Post-Doc (f/m/d) Tasks: Development of state-of-the-art proteomic techniques /Proteomic analysis of brain (human/mouse) and CSF samples (TTRAQ, Labelfree, SRM) for identification and validation of new biomarkers for Depression / Preparation of (CNS-derived) exosomes from blood / Bioinformatic analysis of proteomic data / Collaboration/coordination with the	



Wir sind ein Freiburger Unternehmen, das Testsysteme für die Autoimmun-diagnostik und Infektionsserologie entwickelt, produziert und vertreibt.

Zur Verstärkung unseres Teams suchen wir zum baldmöglichen Zeitpunkt

eine(n) Laborantin/en oder eine(n) MTA/PTA/CTA/BTA (m/w/d)

**für die Produktion von Immunassays
in Vollzeit (auch Teilzeit möglich)**

Die Tätigkeit umfasst die Produktion von Immuno Assays, das Abfüllen und die Etikettierung von Reagenzien, sowie die Verpackung der Testkits.

Was Sie mitbringen sollten: Freude an selbständiger Arbeit als auch Teamfähigkeit; Englischkenntnisse und EDV-Erfahrung mit Microsoft-Office.

Wir bieten einen vielseitigen und interessanten Arbeitsplatz im kleinen, sympathischen Team. Haben wir Ihr Interesse geweckt? Dann freuen wir uns auf Ihre aussagekräftige Bewerbung an:

Frau Dr. Christiane Rasiah, **ravo Diagnostika GmbH**,
Oltmannsstr. 5, 79100 Freiburg, E-Mail: ch.rasiah@ravo.de
Internet: www.ravo.de

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 Rückfragen erreichen Sie uns unter der Telefonnummer +49(0)761/292 5885 oder unter der E-Mail-Adresse 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 (monatlich ca. 7.000 Page Impression); maximal 4 Premium-Anzeigen pro Monat.

Online Classic (PDF-, HTML-Format:) € 430,-/Monat

ANZEIGENSCHLUSSTERMINE IM SERVICETEIL

Ausgabe 1/2-2021 (erscheint am 08.02.2021)	25.01.2021
Ausgabe 3-2021 (erscheint am 09.03.2021)	23.02.2021
Ausgabe 4-2021 (erscheint am 08.04.2021)	23.03.2021

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 (+49-761-2925885) oder schicken Sie uns eine E-Mail („stellen@laborjournal.de“).



Am Institutsteil »Bioressourcen« des Fraunhofer IME in Gießen warten Aufgaben für alle Einstiegslevel am LOEWE-Zentrum »Insektenbiotechnologie«, das Insekten als neue Bioressource für Produkte mit Anwendungen in Medizin, Pflanzenschutz und industrieller Biotechnologie erschließt:

**WISSENSCHAFTLICHE* R MITARBEITER* IN IM
BEREICH AQUAPONIC UND INSECT FARMING**

**WISSENSCHAFTLICHE* R MITARBEITER* IN
IM BEREICH SCHÄDLINGSBEKÄMPFUNG**

**WISSENSCHAFTLICHE* R MITARBEITER* IN
IM BEREICH PATHOGENDIAGNOSTIK**

**DOKTORAND* IN IM BEREICH
SCHADINSEKTENKONTROLLE**

**TECHNISCHE* R ASSISTENT* IN MIT DEM
SCHWERPUNKT AQUAPONIC UND
INSECT FARMING**

**TECHNISCHE* R ASSISTENT* IN MIT DEM
SCHWERPUNKT PATHOGENDIAGNOSTIK**

**TECHNISCHE* R ASSISTENT* IN MIT DEM
SCHWERPUNKT MOLEKULARBIOLOGIE**

Bewerbungsfrist: 31.12.2020

Nähere Informationen zu den Stellen finden Sie unter www.ime.fraunhofer.de/jobs. Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Ricarda Döring (Telefon +49 641 972-19204). Bitte bewerben Sie sich ausschließlich online.

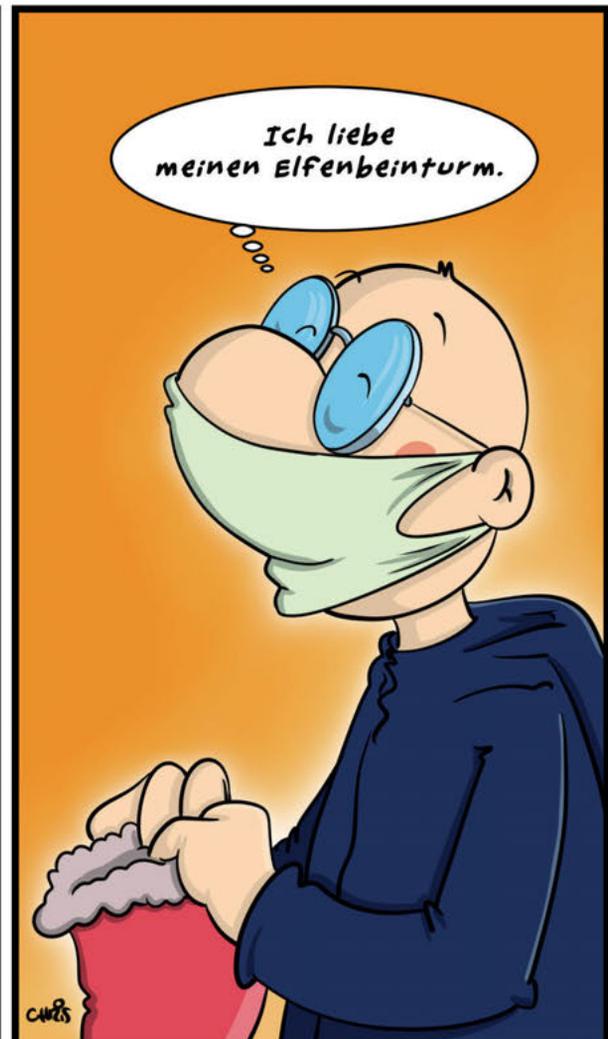
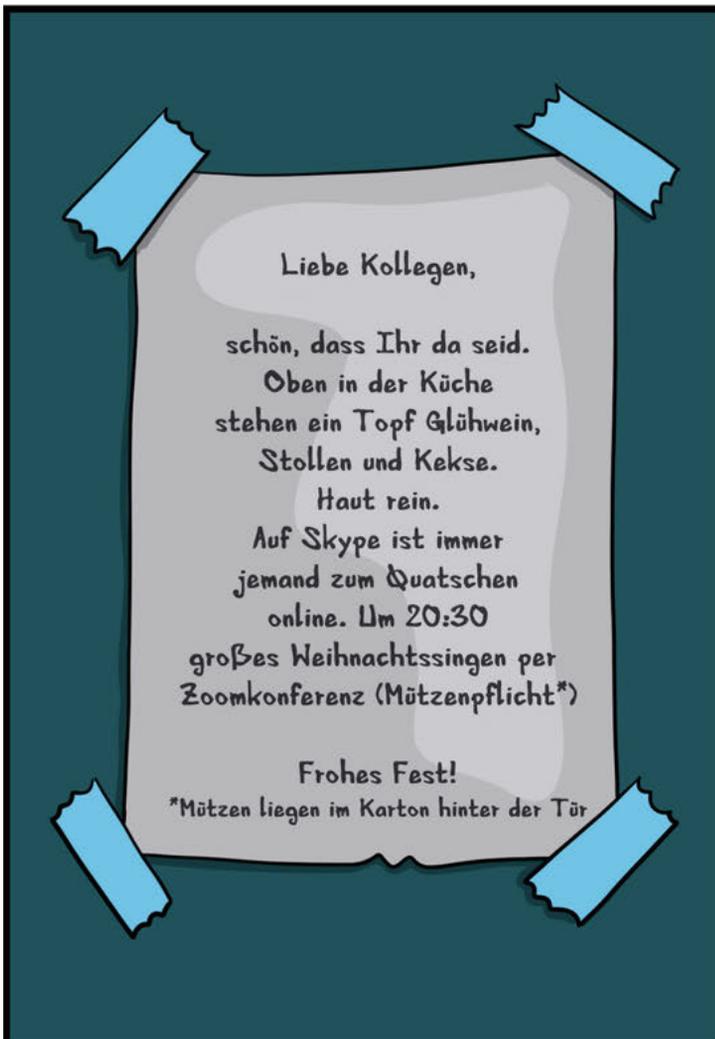
Fraunhofer ist die größte Organisation für anwendungsorientierte Forschung in Europa. Unsere Forschungsfelder richten sich nach den Bedürfnissen der Menschen: Gesundheit, Sicherheit, Kommunikation, Mobilität, Energie und Umwelt. Wir sind kreativ, wir gestalten Technik, wir entwerfen Produkte, wir verbessern Verfahren, wir eröffnen neue Wege.

Bitte beachten Sie auch unseren Online-Stellenmarkt, wo Sie mehr Job-Angebote finden (<https://www.laborjournal.de/stellen> bzw. über www.laborjournal.de). Wie in der Printausgabe können Sie auch dort gestaltete Anzeigen (im PDF-Format bzw. als HTML-Datei) aufgeben.

Noch Fragen? Tel. +49-761-2925885 oder

E-Mail: stellen@laborjournal.de

Printbonus: Wenn Sie eine Printanzeige aufgeben, ist die Veröffentlichung auf unserem Online-Stellenmarkt inklusive!



Vitamin

ROTH



AUSWAHL

IST DAS VITAMIN ROTH
FÜR IHR LABOR.

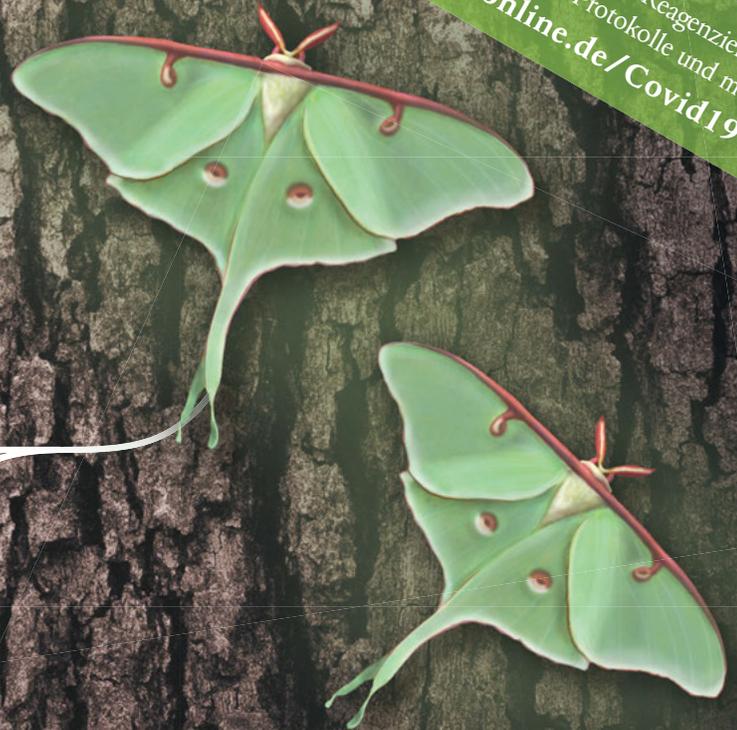
**Wir fördern
Ihr Tages-
geschäft.**

Wir **pushen** Ihr Labor,
indem wir genau das haben,
was Sie brauchen, um neu
Fahrt aufzunehmen.
Mit unserer Auswahl geht
es kraftvoll voran.

carlroth.de

Zusammen durchstarten.
#zusammenstark





Lighting the way.™

Luna® Universal qPCR & RT-qPCR Produkte.

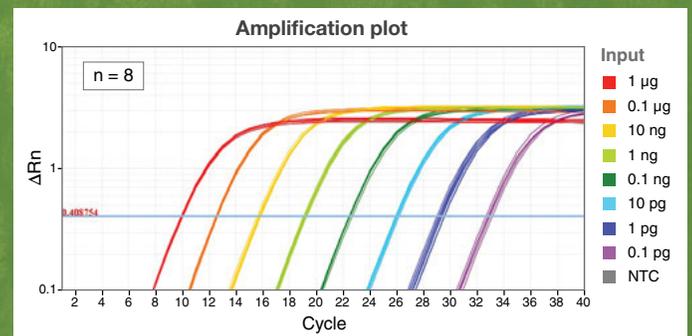
Ihre Luna-Vorteile:

- Einfaches Reaktions-Setup & schnelle Protokolle
- Höchste Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit
- Exzellente Sensitivität und Genauigkeit auf allen Templates (egal ob AT-reich, GC-reich, ...)
- Kompatibel mit allen gängigen qPCR-Maschinen (inkl. ROX) und verfügbar für farbstoff- oder sondenbasierte Detektion
- Ein inerter blauer Farbstoff im Luna-Mastermix dient Ihnen als Schutz vor Pipettierfehlern

Informieren Sie sich noch heute und bestellen Sie Ihr kostenfreies Testmuster unter:

www.neb-online.de/qPCR

NEBs Luna-Kits für RT-qPCR nutzen eine einzigartige „Designer“ Reverse Transkriptase und bieten Ihnen unerreichte Sensitivität, Reproduzierbarkeit und qPCR-Performance.



RT-qPCR gegen humane GAPDH RNA mittels Luna Universal One-Step RT-qPCR Kit** über 8-log Verdünnungsstufen der Input-RNA (0,1 pg – 1 µg Jurkat Gesamt-RNA) und 8 Replikaten pro Verdünnung. Reaktionsansatz und Temperaturzyklus nach Protokollangaben, inklusive einem 10-minütigen RT-Schritt bei 55°C für die thermostabile Luna WarmStart® Reverse Transcriptase. NTC = Kontrolle ohne RNA-Input.

**RTase auch für Two-Step-Protokolle als praktisches LunaScript® RT SuperMix Kit separat erhältlich!