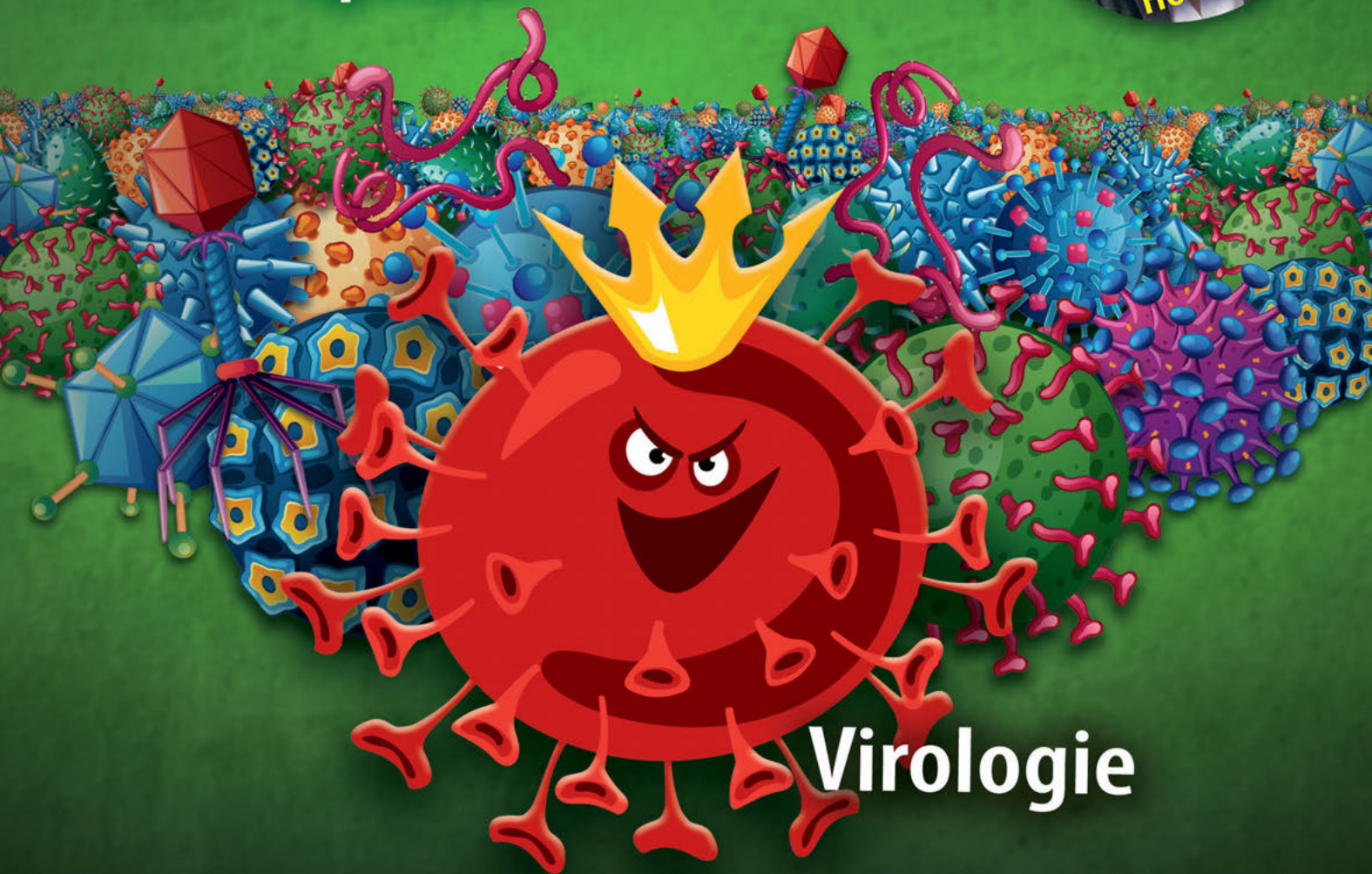


# LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin und Biowissenschaften 3/2021

Special:



## Virologie

**WUNDHEILUNG**

Vibrator für  
Zellen

**SCHNELL GETAUSCHT**

Antibiotika-  
Resistenz-Kassette

**SCI HUB**

Zukunftsvision oder  
Sackgasse?



**Hettich**

# HIDDEN HEROES.

BESUCHEN  
SIE UNS VIRTUELL  
[www.hettichlab.com/showroom](http://www.hettichlab.com/showroom)



IVD

MD

IVD

MD

IVD

Seit über 115 Jahren werden Laborgeräte von HETTICH für Forschung und Diagnostik im Kampf gegen weltweite Pandemien und die Entwicklung neuer Impfstoffe eingesetzt. Zuverlässig, sicher und konform mit allen neuen Richtlinien – für gesunde Patienten und eine gesunde Gesellschaft. Heute und auch zukünftig, stehen wir Ihnen zur Seite.

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

IVD = Entspricht der In-Vitro-Diagnostik-Richtlinie 98/79/EG | MD = Entspricht der Medizinprodukte-Richtlinie 93/42/EWG



Viruspartikel von  
Bacillus-Phage Gamma,  
Isolat d'Herelle

Seit wann gibt es die Virologie? Und wer hat sie begründet? Gute Frage. Jeder kann ein paar berühmte Bakteriologen aufzählen: Robert Koch, Louis Pasteur, Paul Ehrlich. Aber wer waren die ersten Virologen?

Schon der Begriff *Virus* war bis zum Ende des 19. Jahrhunderts nicht eindeutig definiert. Zunächst wurde er nur synonym für *Gift* benutzt, später dann allgemein für nicht-bakterielle Krankheitserreger. Also die Erreger, die übrigblieben, nachdem man die Bakterien mit einem Filter aus der Nährlösung herausgelesen hatte. Sehen konnte man sie nicht. Das Elektronenmikroskop wurde erst 1931 gebaut. Ebenfalls in den 1930er-Jahren wurde klar, dass Viren nur aus Protein und Nukleinsäure bestehen. Bis dahin konnte man trefflich streiten, über das Wesen von Krankheitserregern wie etwa dem Maul- und Klauenseuche-Virus oder dem Tabakmosaikvirus. Manche, wie Martinus Beijerinck (1898), glaubten, die Krankheitsauslöser der Tabakmosaikkrankheit seien Toxine oder Enzyme. Andere, wie Friedrich Löffler und Paul Frosch, bezeichneten den Auslöser der Maul- und Klauenseuche zur gleichen Zeit als *partikuläres Agens*. Das machte sie zu Mitbegründern der Virologie; Löffler gründete 1910 auf der Insel Riems das erste virologische Institut überhaupt.

Auf der Seite derer, die Viren für partikulär hielten, war auch eine der schillerndsten Figuren der frühen Virologie – Félix d'Herelle. Er kümmerte sich allerdings um diejenigen Viren, die Bakterien befallen: die Bakteriophagen. Und es lohnt sich, ein wenig in seine wilde Biographie hineinzuschnuppern.

Félix d'Herelle wurde 1873 in Paris als Hubert Augustin Félix Haerens geboren. Das Gymnasium brach er ab, bildete sich stattdessen selbst und reiste viel. 1893 wurde er dann Soldat der französischen Armee. Ein Jahr später desertierte er und ließ sich als Félix d'Herelle in Kanada nieder.

Im Selbststudium wurde er zum Mikrobiologen und richtete sich ein Labor ein. Seinen ersten Auftrag bekam er von der kanadischen Regierung: Er sollte einen Weg finden, Ahornsirup zu vergären, um daraus Schnaps zu brennen. Die Preise für Ahornsirup waren in den USA zu dieser Zeit im Keller und

Schnaps lief und läuft ja bekanntlich immer. Als die Preise wieder anzogen, stoppte seine Forschung. Ebenso wie die Schokoladenfabrik, die er zwischenzeitlich gemeinsam mit seinem Bruder aufgebaut hatte.

1901 ging's nach Guatemala als Regierungsangestellter mit verschiedenen Aufgaben. Eine davon war es, eine mysteriöse Krankheit der dortigen Kaffeepflanzen zu bekämpfen. D'Herelle identifizierte und kultivierte den Bösewicht: *Phthora vastatrix* nannte er den Pilz, der bis dahin noch nicht beschrieben war.

Das Besondere war d'Herelles „ökologischer“ Ansatz. Er fand heraus, dass die Pflan-



Im Ersten Weltkrieg hat Félix d'Herelle (2. v. re.) zwölf Millionen Dosen Medikation hergestellt.

zen nur vom Pilz geschädigt wurden, wenn sie auf sauren Böden wuchsen. Dort wo alkalische Vulkanasche die Erde bedeckte, gab es keine Schäden. Durch einfaches Kalken konnte er die Kaffeepflanzungen retten.

1907 ging's weiter nach Mexiko, wieder in Sachen Schnaps. Diesmal aus Resten der Sisal-Agave. Bis 1910 hatte er es geschafft, eine Anlage aufzubauen, die 1.200 Liter Alkohol aus Sisal-Abfall produzierte. Pro Tag.

Quasi nebenbei erfand er in Mexiko den biologischen Pflanzenschutz. In einen Heuschreckenschwarm geraten, überlegte er, ob es nicht eine Krankheit gäbe, die diese Tiere schädigen könnte. Er bat Bauern in der Umgebung nach Heuschrecken zu suchen, die krank oder schwach aussahen und sie ihm zu bringen. Er isolierte im Darm der Tiere ei-

ne Coccobacillen-Art und zeigte, dass diese die Heuschrecken infizieren und töten kann.

Spätestens jetzt war Félix d'Herelle in der Wissenschaftswelt kein verschrobener Autodidakt mit komischen Ideen mehr. Er veröffentlichte in angesehenen Journals, und so kam er schließlich – wenn auch unbezahlt – ans Pariser Institut Pasteur.

1915 untersuchte er von dort aus einen ungewöhnlich heftigen Ruhr-Ausbruch in einer Garnison französischer Soldaten. Er filterte bei den Kulturen der Ruhr-Erreger die Bakterien heraus, vereinigte dann ungefiltertes Material mit dem Filtrat und strich es auf Agarplatten mit Kulturmedium aus. Es entstanden die berühmten Löcher (Plaques) auf dem Bakterienrasen. Er schloss daraus auf ultramikroskopische Organismen, die Bakterien parasitieren und töten: Bakteriophagen.

1919 isolierte er Bakteriophagen aus Hühnerkot und behandelte damit erfolgreich eine Form von Hühner-Typhus. Im gleichen Jahr konnte der erste menschliche Patient mit einer Phagentherapie geheilt werden.

Félix d'Herelle hat es ohne Förderung und Förderer geschafft, ein großer Wissenschaftler zu werden. Er war aber auch immer streitbar unbequem und aufreizend selbstbewusst. Nach einer Auseinandersetzung mit Albert Calmette musste er das Institut Pasteur verlassen. Seine Reise war noch nicht zu Ende.

1920 bekämpfte er Cholera und Pest in Indochina, später dann in Alexandria, Ägypten, wo er die pestkranken Menschen mit Phagen behandelte, die er aus pestinfizierten Ratten in Indochina gewonnen hatte. 1927 tropfte er in Indien aus cholerainfizierten Menschen gewonnene Bakteriophagen in Trinkwasserbrunnen. Die Mortalität sank dadurch von sechzig auf acht Prozent.

Es folgte im gleichen Jahr eine Professur in Yale. Aber schon 1933 ging d'Herelle auf Einladung von Josef Stalin nach Georgien, wo sein Freund und Phagenforscher Georgi Eliava 1923 das Eliava-Institut für Phagenforschung gegründet hatte. 1937 ließ KGB-Chef Lawrenti Beria Eliava hinrichten. D'Herelle verließ daraufhin Georgien. Seinen Namen hat er diesmal behalten.

1949 starb er in Paris.





NACHRICHTEN



- 6 Das besondere Foto: „Grusel-Mito“ / Comic: Forscher Ernst
- 7 Fokussiert: Inkubiert / German Reproducibility Network
- 8 Frisch gepreist: Louis-Jeantet-Preis und Hector-Wissenschaftspreis / Helga-Steinle-Preis
- 9 Frisch gefördert: BMBF-Zukunftscluster / 3R-Förderung / Emmy-Noether-Gruppe

HINTERGRUND



- 10 Im Corona-Gespräch: Emma Hodcroft (Bern) über Virus-Evolution, britische Sequenzierdaten und Pandemiebekämpfung
- 14 *Sci-Hub – Zukunftsvision oder Sackgasse?*

SERIEN



- 18 Wissenschaftsnarr (36): Von Botswana lernen, heißt im Kampf gegen Corona siegen lernen!
- 21 Erlebnisse einer TA (142): Jagd vorbei
- 51 Wirkstoff des Monats (14): Ivermectin

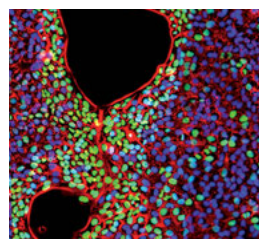
JOURNAL CLUB



- 22 Journal Club kompakt
- 23 Schöne Biologie: Gesetzesgrenzen
- 24 *Wundheilung in Augsburg: Ein Vibrator für Zellen*
- 26 Tinnitus in Magdeburg/Göttingen/Erlangen: Dem Phantomton auf der Spur
- 28 Stichwort des Monats: Seneszenz



Sci-Hub ist Zeitschriftenkonzernen ein Dorn im Auge. Welche Alternative zum derzeitigen Publikationswesen bietet die von Alexandra Elbakyan gegründete Schattenbibliothek? Seite 14



Forscher versuchen mit den unterschiedlichsten Methoden, verletztes Gewebe zur Heilung zu animieren. Biophysiker setzen nun auf Schallwellen und zeigen: Vibration macht Zellen wanderfreudig. Seite 24



# „ Unser Titelthema: Special Virologie

SARS-CoV-2 zeigt, wie wichtig die Erforschung von Viren ist. Der Präsident der deutschen Gesellschaft für Virologie Ralf Bartenschlager verrät im Interview, wie sich die Corona-Pandemie auf das Fach auswirkt und wie sich die Arbeit der Virologen seitdem verändert hat. Auch die Zoonosenforschung nimmt Fahrt auf, ebenso die Virus-Genomik. Und während weltweit bereits Corona-Vakzine verimpft werden, tüfteln Forscher weiter an wirksamen COVID-19-Medikamenten. **Mehr ab Seite 30.**

## SPECIAL



### Virologie

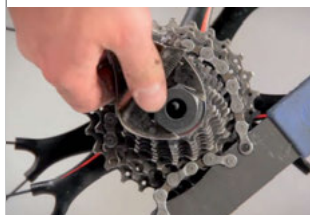
- 30** Im Gespräch: Ralf Bartenschlager (Heidelberg) über die Auswirkungen der Corona-Pandemie auf die Virologie als Fachdisziplin
- 38** Seuchen im Gepäck: Die Bedeutung der Zoonosenforschung
- 42** Virusgenomik: Sequenz-Daten entschlüsseln phylogenetische Beziehungen von Viruspopulationen
- 46** Firmenporträt: CORAT Therapeutics (Braunschweig)

## WIRTSCHAFT



- 48** Hinter den Biotech-Kulissen: Von Beziehungen, Zufällen und Strategien
- 51** Wirtschaft-News
- 52** Produktübersicht: Live-Cell-Imaging-Equipment
- 66** Neue Produkte

## METHODEN

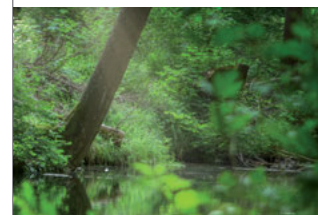


- 63** Tipps und Tricks: Schnell getauschte Antibiotika-Resistenz-Kassette

## SONSTIGES

- 23** Impressum
- 29** Preisrätsel: Der Tarndenker
- 74** Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag

## BUCH ET AL.

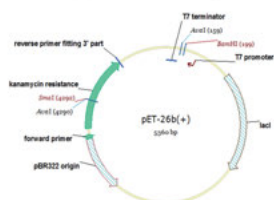


### Ab nach draußen!

- 64** Ein Stückchen Vogelhimmel  
*Praxisführer Vogelschutz* von Eberhard Gabler
- 65** „Ich sehe die Stadt durch die Bäume darin“  
*Botschafter des Lebens* von Caroline Ring

## SERVICE

- 67** Kongresse
- 69** Fortbildungen
- 71** Stellenmarkt



Will man zwei Proteine in E.-coli-Zellen co-exprimieren, benötigt man Vektoren mit zwei unterschiedlichen Antibiotika-Resistenz-Kassetten. Sind die Kassetten in beiden Vektoren gleich, kann man eine davon mit zwei einfachen PCR-Schritten austauschen. **Seite 63**

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

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

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

# Grusel-Mito



So „creepy“ kann ein Mitochondrium einem unter dem Elektronenmikroskop entgegenschauen. Allerdings nur, wenn es pathologisch verändert ist – wie dieses Exemplar aus der Skelettmuskulatur. So gesehen von Anne Schänzer und Hannah Schlierbach aus dem Institut für Neuropathologie der Universität Gießen.

## Forscher Ernst

von Rafael Florés





## Inkubiert

Bedroht die Corona-Pandemie die freie Grundlagenforschung? Wird sie am Ende Einschränkungen hinnehmen müssen?

„Freie Grundlagenforschung können sich nur Gesellschaften leisten, denen es gut geht.“ Ein hin und wieder geäußertes, aber selten wirklich beachtetes Satz. Schließlich ist es uns jetzt schon lange gut gegangen, also konnten wir uns auch stets viel freie Grundlagenforschung leisten.

Entsprechend ist unser Fördersystem optimiert. Im freien „Wettbewerb der Ideen“ können Forscherinnen und Forscher Projekte ausspinnen und beantragen. Höchstens in einigen bestimmten Programmen werden allenfalls sehr breite thematische Klammern vorgegeben – beispielsweise um ein wichtiges neues Forschungsfeld auch hierzulande zu etablieren.

Das hat bis jetzt gut funktioniert. Und da die Forschergemeinde sich auch oft genug von alleine für drängende Themen interessiert, kam neben der reinen Erkenntnis auch immer wieder etwas Anwendbares mit heraus – gerade in der Medizin.

Doch plötzlich geht's uns nicht mehr so gut. Und die Corona-Pandemie verlangt von der Forschung so dringend wie nie zuvor ganz konkrete Antworten auf bohrende Fragen – nicht zuletzt, um auf deren Basis praktische Entscheidungen für unsere Gesellschaft treffen zu können. Doch hierbei funktionieren die Förderinstrumente der freien Grundlagenforschung offenbar nur noch suboptimal. Sicher, BMBF und DFG leiten jede Menge ihrer Mittel in Corona-Forschung um. Da sie diese aber wie gewohnt im Wettbewerb ausschreiben, können sie am Ende nur diejenigen Projekte fördern, die die Forscher ihnen anbieten. Und womöglich sind einige wichtige Projekte dummerweise nicht mit im Angebot.

Einfach umschwenken können die Forschungsförderer offensichtlich nicht – und stattdessen klar sagen: „Wir brauchen folgende Daten – wer also das Projekt dazu macht, bekommt Geld!“ Könnte darin gar mit eine Ursache für das zu Recht kritisierte Defizit an koordinierter und systematischer Pandemie-Begleitforschung liegen?

Und wer weiß heute schon, ob wir nicht weiterhin ein deutliches Mehr an solch dringender Auftragsforschung brauchen werden – und uns daher die freie Grundlagenforschung mit ihren etablierten Förderstrukturen nicht mehr in gewohntem Maße leisten können.

Ralf Neumann

## Fokussiert

### German Reproducibility Network (GRN)

## Acht gegen die Krise

Je nach Quelle ist ein mehr oder weniger großer Anteil der veröffentlichten Ergebnisse biomedizinischer Studien nicht reproduzierbar. Über diese Reproduzierbarkeitskrise, ihre Gründe und vor allem darüber, wie sie überwunden

holt *Open Science Office*, die *Helmholtz Artificial Intelligence Cooperation Unit*, das *LMU Open Science Center*, das *ZBW – Leibniz-Informationszentrum Wirtschaft* und das Netzwerk der *Open-Science* Initiativen (NOSI).

Illustr.: TED-Ed / M. Anticole



Das GRN sieht seine Aufgaben vor allem darin, Forscher und Institutionen bei der Etablierung von *Open-Science*-Praktiken zu unterstützen. Außerdem möchte es einzelne Initiativen zu einem nationalen Netzwerk

werden kann, wird viel diskutiert. Immer wieder genannt: das Stichwort *Open Science* – also das Offenlegen aller Protokolle und Ergebnisse einschließlich von Rohdaten und dazugehörigen Metadaten.

Um die entsprechenden Prinzipien in der Breite bekannter zu machen, haben sich nun acht Akteure, die sich der *Open Science* verpflichtet fühlen, zum *German Reproducibility Network* (GRN) zusammengeschlossen. Das dezentral organisierte und fächerübergreifende Konsortium agiert deutschlandweit und ist überdies in ein internationales Netzwerk ähnlicher Initiativen in Großbritannien, der Schweiz, Australien und der Slowakei eingebunden.

Zu den Gründungsmitgliedern des GRN gehört auch das *QUEST Center* des *Berlin Institute of Health* (BIH) an der *Charité*, das 2013 von Ulrich Dirnagl ins Leben gerufen wurde – in erster Linie, um den Nutzen der biomedizinischen Forschung am BIH durch die Verbesserung von Qualität, Reproduzierbarkeit, Verallgemeinerbarkeit und Validität zu erhöhen.

Vorbild für die Gründung des GRN sei die britische Initiative *UK RN* gewesen, so Dirnagl: „Das *UK RN* ist der Prototyp, Vorreiter und Vorbild aller *Reproducibility Networks*. In dessen wissenschaftlichen Beirat konnte ich miterleben, welche Dynamik entsteht, wenn eine Initiative gleichgesinnte Forscher mit den wichtigen Stakeholdern im System zusammenbringt – also etwa Fördergebern oder Journalen – und wenn sich zugleich ganze Universitäten über die institutionelle Mitgliedschaft zu den Zielen einer reproduzierbaren und transparenten Wissenschaft bekennen.“

Neben dem *QUEST* und der *Berlin University Alliance* aus TU, FU, HU und *Charité* sind weitere Gründungsmitglieder des GRN die Deutsche Gesellschaft für Psychologie, das Helm-

verknüpfen und die *Open-Science-Community* gegenüber den Entscheidungsträgern in der Wissenschaftslandschaft vertreten.

Felix Schönbrodt, Psychologieprofessor an der LMU und deren Vertreter im GRN fasst zusammen: „Wir sehen drei Ziele der Vernetzung im GRN. Erstens einen Austausch von Kompetenz, Materialien und Erfahrungen – auch mit dem Ziel, neuen Initiativen Starthilfe zu geben. Zweitens wollen wir offene Fragen zum Thema Reproduzierbarkeit wissenschaftlich untersuchen. Und drittens gehen wir davon aus, dass sich durch den interdisziplinären Zusammenschluss von vielen Akteuren die Sichtbarkeit und auch das politische Gewicht erhöhen.“

Dass Psychologie und Biowissenschaften hier Hand in Hand gehen, unterstreicht der Neurologe Dirnagl: „Obzwar es in allen Forschungsfeldern spezifische Hindernisse gibt, sind die grundsätzlichen Anliegen und Probleme immer wieder die gleichen. Meiner Meinung nach sind die *Reproducibility Networks* wichtig, weil sie Wissenschaftler zusammenbringen, die unterschiedlichen Stakeholder an einen Tisch bringen und Aufmerksamkeit nicht nur für Probleme, sondern auch für Lösungsansätze schaffen können.“

Abschließend macht Dirnagl noch einmal deutlich, dass sich das Wissenschaftssystem grundsätzlich ändern muss, wenn die Reproduzierbarkeitskrise überwunden werden soll: „Das größte Hindernis bleibt meines Erachtens das Karriere- und Belohnungssystem in der akademischen Wissenschaft, das falsche Anreize setzt. Auch hier können *Reproducibility Networks* helfen, denn es besteht ja direkter Zugang zu den Unis. Und gemeinsam lässt sich einfacher und wirksamer Lobbyarbeit für einen Systemwechsel machen.“

Larissa Tetsch

## Preise kompakt

» Fünf Nachwuchswissenschaftler bekommen den Hector Research Career Development Award. Aus der Biologie und/oder Medizin sind es Biotechnologin **Ana Rita Brochado** von der Uni Würzburg, Biochemiker und Humanmediziner **Leif Ludwig** von der Berliner Charité sowie Archäeinforscherin **Tessa Quax** von der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. Die Preisträger sind damit Teil eines fünfjährigen Programms, das ihre Forschung einmalig mit 25.000 Euro unterstützt, eine Promotionsstelle finanziert sowie ergänzend 9.500 Euro Forschungsmittel pro Jahr bereitstellt.

» **Angelique Hölzemer**, **Leonie Konzalla** sowie **Gabriel Brooks** forschen am Uniklinikum Hamburg-Eppendorf und erhalten den Dr.-Martini-Preis 2020. Hölzemer bekommt den ersten Preis mitsamt 4.000 Euro für ihre Erkenntnisse zu molekularen Strategien des HI-Virus. Konzalla und Brooks teilen sich den zweiten Preis, nicht aber das Preisgeld, beide erhalten je 3.000 Euro. Konzalla wird für ihre Arbeit zur erweiterten Tumordiagnostik geehrt, Brooks für seine Schlaganfallforschung.

» Der Deutsche Krebspreis geht dieses Jahr an vier Wissenschaftler: **Markus Wolfgang Büchler** von der Chirurgischen Uniklinik Heidelberg für die Optimierung operativer Eingriffe beim Pankreaskarzinom (Kategorie „Klinische Forschung“), **Nikolas von Bubnoff** vom Uniklinikum Schleswig-Holstein sowie **Robert Zeiser** vom Uniklinikum Freiburg für die Etablierung einer neuen Therapie bei der Graft-versus-Host-Erkrankung („Translationale Forschung“) und **Andrea Ablasser** von der École Polytechnique Fédérale de Lausanne für ihre Grundlagenforschung zum angeborenem Immunsystem („Experimentelle Forschung“). Jede Kategorie ist mit 7.500 Euro dotiert.

» Die Feldberg-Stiftung verleiht jährlich den gleichnamigen Preis an Forscher aus Deutschland und Großbritannien mit dem Zweck, den deutsch-britischen Wissenschaftsaustausch in der medizinischen Forschung zu fördern. Die Preisjury entschied sich dieses Mal für den Gefäßbiologen **Ralf Adams**, Direktor am Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin in Münster. -JM-

# Frisch gepreist

## Louis-Jeantet-Preis und Hector-Wissenschaftspreis

### Preiswürdige Polymerase-Forschung

**Patrick Cramer** ist Direktor des Max-Planck-Instituts für biophysikalische Chemie in Göttingen, leitet dort die Abteilung für Molekularbiologie und erforscht die Transkription und Regulation des Erbguts. Besonders im Fokus: RNA-Polymerasen.

Im Zuge der Corona-Pandemie konnte Cramers Team simulieren, wie SARS-CoV-2 sein Erbgut verdoppelt (*Nature* 584: 154-6). Dabei fanden die Göttinger Forscher auch heraus, wie das Medikament Remdesivir in den Kopierprozess eingreift. Kurze Zeit später zeigten sie, warum Remdesivir nicht die erhoffte Wirkung bei der COVID-19-Behandlung erbringt: Denn das Medikament stört den Kopiervorgang zwar, kann ihn aber nicht vollständig blockieren (*Nat Commun.* 12: 279). Remdesivir wird von der RNA-abhängigen RNA-Polymerase (RdRp) in die wachsende RNA-Kette eingebaut, wodurch nur noch drei weitere Nukleotide angeheftet werden können. Nur zwei Atome in der Remdesivir-Struktur führen dazu, dass sich die Polymerase an einer bestimmten Stelle verhakt – einen vierten Baustein lässt sie dann nicht mehr zu. Ein kompletter Stillstand tritt jedoch nicht ein, denn die Polymerase arbeitet nach einer Fehlerkorrektur oft trotzdem weiter. „Das erklärt zumindest zum Teil, warum das Medikament nicht so wirksam ist, wie man erwartet hatte“, sagt Cramer in einer Pressemitteilung und ergänzt: „Eines unserer nächsten Ziele wird sein, Moleküle zu entwickeln, die die Corona-Polymerase besser hemmen können.“

Für die Finanzierung dieses Forschungsvorhabens dürfte zumindest teilweise gesorgt sein. Denn Cramer erhält gleich zwei Auszeichnungen: Den Louis-Jeantet-Preis für Medizin und den Hector-Wissenschaftspreis. Der Preis der Hector-Stiftung ist mit 150.000 Euro dotiert, für die Auszeichnung der Louis-Jeantet-Stiftung erhält Cramer 450.000 Schweizer Franken für seine Forschung sowie 50.000 Schweizer Franken für den persönlichen Gebrauch.



Patrick Cramer kann für seine Polymerase-Forschung gleich zwei Auszeichnungen einheimen.

Foto: JM

## Helga-Steinle-Preis

### Eingeschränkte Müllabfuhr

Morbus Alzheimer ist eine neurodegenerative Erkrankung, bei der sich im Gehirn fehlgefaltete Beta-Amyloid-Peptide und Tau-Proteine ablagern. Für die Bekämpfung von Alzheimer nehmen Forscher vermehrt Mikrogliazellen in den Fokus. Denn diese sind quasi als körpereigener Reinigungsdienst eigentlich dafür zuständig, die Ablagerungen wegzuräumen. Warum das bei Alzheimer aber nicht mehr einwandfrei funktioniert, möchte **Gaye Tanriöver** vom Universitätsklinikum Tübingen und dem Hertie-Institut für klinische Hirnforschung herausfinden. Mithilfe von induzierten pluripo-

tenten Stammzellen aus gentechnisch veränderten humanen Hautzellen züchtet die Neurobiologin dafür organähnliche Gewebe, die ein erhöhtes Alzheimer-Risiko bergen. Das Ziel: Beobachten, wie Mikrogliazellen auf die krankhaften Alzheimer-typischen Ablagerungen reagieren.

Die Alzheimer-Forschung-Initiative möchte das Projekt unterstützen und verleiht Tanriöver dafür den mit 30.000 Euro dotierten Helga-Steinle-Preis und gibt noch weitere 20.000 Euro obendrauf.

Juliet Merz



# Frisch gefördert

BMBF

## Zukunftscluster

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) hat die Gewinner des Wettbewerbs „Cluster4Future“ verkündet. Mit „Cluster4Future“ will das Ministerium vermehrt wissenschaftliche Erkenntnisse und junge Technologien wirtschaftlich umsetzen. Insgesamt bis zu 450 Millionen Euro stehen den sieben neuen regionalen Innovationsnetzwerken zur Verfügung. Im Herbst treten die sogenannten Zukunftscluster in die erste von bis zu drei Umsetzungsphasen ein. Dabei umfasst jede dieser Phasen eine dreijährige Förderung mit bis zu 15 Millionen Euro. Läuft's gut, geht's in die nächste Phase. „ProxiDrugs“, „SaxoCell“ und „OTC\_Rostock“ sind drei Zukunftscluster, die medizinische und biologische Themen behandeln.

Bei „ProxiDrugs“ dreht sich alles um Proximitäts-induzierende Wirkstoffe. Die beteiligten Forscher möchten Wirkstoffe entwickeln, die krankheitsrelevante Proteine in die räumliche Nähe („Proximity“) von E3-Ligasen befördern, welche die Kandidaten dann zum Abbau mit Ubiquitin markieren. Dieser Therapieansatz hat potenziell einige Anwendungsgebiete: etwa bei onkologischen, entzündlichen, infektiösen, kardiovaskulären oder neurodegenerativen Erkrankungen. Die koordinierende Einrichtung ist die Goethe-Universität in Frankfurt am Main mit dem Molekularbiologen **Ivan Đikić** als Sprecher.

Das Team um „SaxoCell“ will im Raum Dresden/Leipzig ein sächsisches Zentrum

für Zell- und Gentherapie aufbauen. Ihr Ziel: Personalisierte Gen- und Zelltherapeutika, sogenannte „lebende Arzneimittel“, erschließen und in die klinische Anwendung bringen. Die Therapeutika sollen außerdem im industriellen Maßstab hergestellt werden, um die Kosten so gering wie möglich zu halten. Die Koordination übernehmen gleich zwei Einrichtungen: Die Technische Universität Dresden mit Co-Sprecher **Ezio Bonifacio** sowie das Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie in Leipzig mit Co-Sprecherin **Ulrike Köhl**.

Ein recht breitgefächertes Cluster ist hingegen der *Ocean Technology Campus* in Rostock („OTC\_Rostock“). Die ansässige Universität hat sich mit Sprecher **Udo Kragl** zur Aufgabe gemacht, die Nutzung der Meere nachhaltiger zu gestalten. Dabei steht nicht nur die Mobilität und Energiegewinnung im Fokus, sondern auch der Erhalt des Gleichgewichts mariner Ökosysteme sowie die nachhaltige Gewinnung von Rohstoffen.

BW-Wissenschaftsministerium

## 3R-Förderung

In Baden-Württemberg formiert sich das neue „3R-Netzwerk BW“. Ganz im Sinne des im deutschen Tierschutzgesetz verankerten 3R-Prinzips wollen die Beteiligten Tierversuche weiter verbessern (*Refinement*), verringern (*Reduction*) oder ganz vermeiden (*Replacement*). Dabei sind alle wesentlichen biomedizinischen

Standorte des Landes, darunter beispielsweise die Universitäten Heidelberg, Freiburg und Ulm, aber auch das Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim und die Hochschule Reutlingen. Die Finanzierung übernehmen die Einrichtungen zu dreißig Prozent selbst, das baden-württembergische Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst kümmert sich mit fast 3,8 Millionen Euro um die restlichen siebenzig Prozent.

DFG-Emmy-Noether-Gruppe

## Mäuse-Mikrobiom

**Stephan Rosshart** vom Universitätsklinikum Freiburg untersucht im Mausmodell das Zusammenspiel zwischen Wirt sowie Mikrobiom und dessen Einfluss auf die Immunreaktion der Tiere. Normalerweise wachsen Labormäuse unter sterilen Bedingungen auf, Rosshart testet nun sogenannte Wildling-Mäuse, die eine natürliche mikrobielle Besiedlung wie ihre Kollegen in freier Wildbahn aufweisen. Wie wirkt sich die Besiedlung auf Darmkrebs, Infektionskrankheiten, Immuntherapien, Allergien oder Autoimmunerkrankungen aus? Um diese Fragen beantworten zu können, unterstützt die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) Rossharts Projekt mit 2,5 Millionen Euro, die der Forscher als neuer Emmy-Noether-Nachwuchsgruppenleiter für die nächsten sechs Jahre erhält.

Juliet Merz

## AUS FORSCHUNG WIRD PRAXIS

Arbeiten mit Mikroorganismen und Viren in einer Mikrobiologischen Sicherheitswerkbank.

< 42,5 dB(A)

< 84,4 Watt



## FASTER SafeFAST Premium

DIN EN 12469:2000

IM CORONA-GESPRÄCH:  
EMMA HODCROFT, BERN

## „Hat SARS-CoV-2 den Gipfel seines Fitnessbergs erreicht? – Wir wissen es nicht.“

Emma Hodcrofts Expertise liegt in der Phylogenetik und molekularen Epidemiologie viraler Pathogene. Am Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Bern arbeitet sie als Teil des NextStrain-Teams an SARS-CoV-2. Im Gespräch ordnet sie den Beitrag menschlichen Verhaltens zur Virus-Evolution ein, erklärt, warum sich die Welt auf britische Sequenzierdaten verlässt, und verdeutlicht, was sich in der Pandemiebekämpfung ändern muss.

**Laborjournal:** Wie alle RNA-Viren entwickelt SARS-CoV-2 schnell sogenannte Fluchtmutanten. Wie viele bedeutsame Varianten kursieren derzeit?

**Emma Hodcroft** » Momentan erregen drei Varianten unsere Besorgnis: 20I/501Y.V1, 20H/501Y.V2 und 20J/501Y.V3 – oder wie von den Medien genannt: die „britische“ Variante B.1.1.7, die „südafrikanische“ Variante B.1.351 und die „brasilianische“ Variante P.1. Laut epidemiologischer Modellierungen ist B.1.1.7 tatsächlich um vierzig bis siebzig Prozent leichter übertragbar, B.1.351 dagegen um fünfzig bis sechzig Prozent. Allerdings wissen wir wenig darüber, welche ihrer Mutationen uns wie genau auf pandemischer und klinischer Ebene beeinflussen.

**Was unterscheidet diese Varianten genotypisch von 20A.EU1 – also der Virusvariante, die letzten Sommer in Europa vorherrschte?**

**Hodcroft** » 20A.EU1 entstand in Spanien und breitete sich rasch über Europa aus. Noch immer ist sie hier die dominante Variante. Übertragbarer als die bis dahin dominierenden Varianten ist sie allerdings nicht. Vielmehr können wir die Ausbreitung mit dem menschlichen Reiseverhalten und der Lockerung von Beschränkungen erklären. Die Variante B.1.1.7 entwickelte sich dagegen Ende letzten Jahres im Südosten Englands – und dort stiegen die Infektionszahlen trotz des November-Lockdowns. Es verbreitet sich nicht nur infolge menschlicher Verhaltensmuster, sondern auch infolge der eigenen viralen Eigenschaften. SARS-CoV-2 erwirbt im Durchschnitt zwei Mutationen pro Genom pro Monat. B.1.1.7 jedoch beherbergt mehr Mutationen...

**..., welche die virale Fitness auf biochemischer Ebene verbessern.**

**Hodcroft** » Genau. Die meisten Mutationen finden sich im *Spike*-Protein, was natür-

lich Sinn macht, da dessen Rezeptor-bindende Domäne mit ACE2-Rezeptoren des Wirts interagiert, um die entsprechenden Zellen zu infizieren. Warum bestimmte Mutationen funktionell relevant sind, wissen wir aber meist nicht, sondern wir stolpern immer wieder über sie. Die Häufigkeiten der *Spike*-Mutationen N501Y, N501T und N501S waren ja sogar namensgebend für die drei 501-Varianten.

**Entstammen sie folglich derselben Klade?**

**Hodcroft** » Nein, sie entwickelten sich aus unterschiedlichen Kladen – konkret aus denjenigen mit den Bezeichnungen 20B und 20C. Und sie unterscheiden sich maßgeblich, vor allem in einer Mutation an der Position E484 des *Spike*-Proteins, die sich nicht in der „britischen“ B.1.1.7, sondern nur in der „südafrikanischen“ B.1.351 und der „brasilianischen“ P.1 finden lässt. Besorgnis erregt diese Mutation, da beide Varianten laut Laborbefunden Menschen effektiver reinfizieren.



*Sind auch bedeutsame Mutationen außerhalb des Spike-Proteins bekannt?*

**Hodcroft** » Tatsächlich erwirbt das Virus gegenwärtig eine zunehmende Anzahl polymorpher Nukleotid-Positionen in verschiedenen Leserastern seines Genoms – neben Spike vor allem im Nukleokapsid-Protein, aber auch in Nicht-Oberflächen-Proteinen. Mutationen im *Open Reading Frame 8* (ORF8) zum Beispiel verstümmeln dessen Proteinprodukt. Vorläufige Studien deuten auf einen schwereren klinischen Verlauf dieser Variante hin. Für die meisten Mutationen kennen wir deren Auswirkungen aber nicht. Im Moment scheinen jedenfalls Mutationen in *Spike* ausschlaggebend.

*»Wir wissen einfach zu selten, wann genau sich jemand infiziert oder das Virus verbreitet.«*

*Welche Art von Mutation würde SARS-CoV-2 ungleich gefährlicher machen?*

**Hodcroft** » Mutationen treten selten vereinzelt auf. Entsprechend schwierig ist es, sie einzeln für phänotypische Ausprägungen verantwortlich zu machen. Allerdings haben wir Hinweise auf mehrere mögliche Mechanismen. Eine der bekanntesten Mutationen in *Spike* ist D641G, die bereits im Januar 2020 entstand und sich in 98 Prozent aller Viren findet. Sie hält *Spike* länger in einer offenen Konformation, wodurch das Virus öfter an ACE2 binden kann. Andere Mutationen verschleiern virale Proteine wiederum vor Immunkomponenten, sodass das Virus der Körperabwehr länger ausweichen oder Menschen reinfizieren kann.

*Die RNA-abhängige RNA-Polymerase von SARS-CoV-2 verfügt über einen Fehlerkorrekturmechanismus. Allerdings korrigiert dieser nur Substitutionen aber keine Deletionen, wie etwa Spikes Δ69-70 in B.1.1.7 oder Δ242-244 in B.1.351. Verbessern Deletionen also am ehesten die virale Fitness?*

**Hodcroft** » Das ist unwahrscheinlich, denn der virale Korrekturlesemechanismus mag vielleicht keine Deletionen korrigieren, die natürliche Selektion wirkt aber gleichermaßen auf alle Mutationsarten. Unabhängig davon ist Δ69-70 tatsächlich sehr erfolgreich. Diese Deletion verkürzt eine Oberflächenschleife auf *Spikes* Außenseite und macht sie schwerer für Antikörper zugänglich.

*Wie sehr beeinflussen Mutationen die Basisreproduktionszahl von SARS-CoV-2?*

**Hodcroft** » Auf molekularer Ebene wissen wir zu wenig, um das zu sagen. Zwar können wir bestimmte Virus-Varianten mit Inzidenz-

raten korrelieren, aber nicht auf bestimmte Mutationen eingrenzen.

*Es ist also unbekannt, welche molekularen Mechanismen bestimmte Varianten übertragbarer machen, Inkubationszeiten verkürzen oder zu Reinfektionen führen?*

**Hodcroft** » Laut britischen Untersuchungen erhöht 501Y.V1 die Viruslast. Jeder Atemzug setzt dann mehr Viren frei, die wiederum mehr Menschen infizieren können. Daten zu Inkubationszeiten zeigen dagegen zu hohe Schwankungsbreiten, um eine Aussage zu treffen. Wir wissen einfach zu selten, wann genau sich jemand infiziert oder das Virus verbreitet. Die Frage nach den Reinfektionen dagegen betrifft aktuell vor allem die Varianten, die ausgehend von Südafrika und Brasilien zirkulieren. Blutplasma rekonvaleszenter Personen neutralisiert 501Y.V2 und 501Y.V3 zehnmals schlechter, was Reinfektionen wahrscheinlicher macht. Ob wir diese Laborbefunde auf den gesamten menschlichen Organismus extrapolieren können, bleibt aber abzuwarten. Reinfektionen sind ja vereinzelt auch von älteren Varianten bekannt.

*Woher beziehen Sie überhaupt die Sequenzdaten aller Varianten?*

**Hodcroft** » Von GISAID, also der *Global Initiative on Sharing All Influenza Data*, mit Sitz in München. Auf deren Online-Plattform stellen Labore ihre Sequenzierungsdaten kostenlos zur Verfügung. Was erstaunlich gut funktioniert, wenn man bedenkt, dass unser wissenschaftliches Anreizsystem nicht gerade dazu ermuntert, unveröffentlichte Daten frei nutzbar zu machen.

*Unser Wissen über neue Varianten hängt demnach von der Gutmütigkeit der Sequenzierlabore ab?*

**Hodcroft** » Komplet! Woraus wir jetzt lernen müssen, dass Sequenzierleistungen nicht nur durch europäische Förderagenturen, sondern auch das öffentlich-rechtliche Gesundheitswesen finanziert werden sollten. Geldgeber wie die US-amerikanischen *National Institutes of Health* (NIH) und das *Center of Disease Control and Prevention* (CDC) verpflichten beispielsweise bereits dazu, Sequenzen frei verfügbar zu machen. Schließlich sind solche Daten in einer Pandemie im wahrsten Sinn des Wortes überlebenswichtig. Europa sollte für potenzielle zukünftige Pandemien vielleicht nicht nur auf Gutmütigkeit vertrauen.

*»Die Genomsequenzen beantworten uns spannende Fragen zur Evolution des Virus.«*

*Sie selbst arbeiten aktuell Vollzeit an SARS-CoV-2 als Teil des sogenannten Next-Strain-Teams. Auch NextStrain stellt seine Analysedaten frei zur Verfügung. Was steckt genau dahinter?*

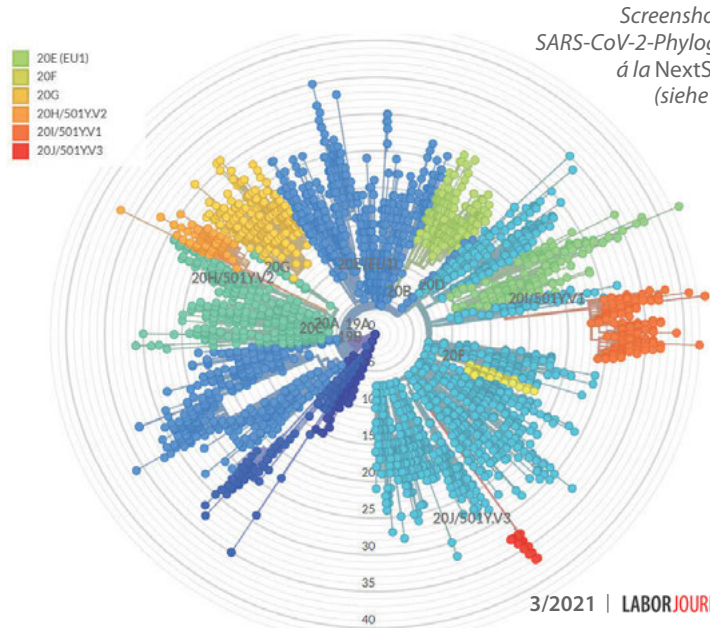
**Hodcroft** » *NextStrain* ist ein *Open-Source*-Projekt, mit dessen Bioinformatik-Tools sich die Evolution der Genomdaten bekannter Pathogene in Echtzeit verfolgen und visualisieren lässt, und zwar für Dengue-, Influenza-, Mumps-, Masern-, Westafrikanische Ebola-, West-Nil- und Zika-Viren sowie für Enterovirus D68, *Mycobacterium tuberculosis* – und natürlich für SARS-CoV-2.

*NextStrain verfolgt also die Entstehung neuer Sequenzvarianten und ihre Übertragungsketten?*

**Hodcroft** » Ganz genau. Wir vergleichen Mutationshäufigkeiten und Mutationsraten

Phylogeny Clade ▲

- 19A
- 19B
- 20A
- 20B
- 20C
- 20D
- 20E (EU1)
- 20F
- 20G
- 20H/501YV2
- 20I/501YV1
- 20J/501YV3



Screenshot der SARS-CoV-2-Phylogenie à la NextStrain (siehe Text)

und schlussfolgern aus den zugehörigen Sequenzdistanzen Verwandtschaftsverhältnisse. Indem wir phylogenetische Stammbäume um Ort und Zeit der Probenentnahme erweitern, können wir auf Genom und Verbreitung von Vorläufervarianten extrapolieren. Damit lassen sich spannende Fragen zur geographischen und zeitlichen Evolution von Pathogenen beantworten: Warum finden virale Ausbrüche in unregelmäßigen Wellen statt? Warum unterscheidet sich die Influenza-Sai-

»Mittlerweile stehen uns eine halbe Million Sequenzen von SARS-CoV-2 zur Verfügung.«

son von Jahr zu Jahr? Warum dominieren bestimmte Sequenzvarianten plötzlich ein ganzes Land? Und brandaktuell: Wie effektiv begegnet das Immunsystem bestimmten Varianten? Wie weit können wir uns im phylogenetischen Baum entfernen, bis entsprechende Antikörper ein Virus oder eine Variante nicht mehr erkennen?

*Bekannt ist NextStrain vielleicht am ehesten für seine interaktiven Abbildungen zu SARS-CoV-2-Varianten...*

**Hodcroft** » Ja, unter *nextstrain.org* stehen Applikationen für eigene phylogenetische Analysen bereit. Statt einzelne Informationsbrocken mühsam in *PubMed* zusammensuchen zu müssen, stellt *NextStrain* Genomdaten inklusive ihrer Zeitauflösung, ihrer Länder-

information, ihrer Mutationen und Aminosäure-Austausche zentral an einem Ort in einer graphisch aufgearbeiteten Schnittstelle bereit.

*Erlaubt es dieses deskriptive Level, Fitnessvorteile für SARS-CoV-2 zu modellieren, zum Beispiel auch mit Blick auf die Vakzin-Entwicklung?*

**Hodcroft** » Tatsächlich war es die Gründungsidee von *NextStrain*, das ursprünglich *NextFlu* hieß, die Evolution des Influenza-Genoms zu verstehen, um als Teil des globalen Influenza-Programms der WHO bessere Grippeimpfstoffe zu ermöglichen. Für SARS-CoV-2 fehlen uns dafür aber noch repräsentative Proben jedes Landes. Deshalb schauen wir uns bisher vor allem globale Verzweigungs-Indices an, analysieren also, wie schnell bestimmte Äste des phylogenetischen Baumes wachsen. Denn Impfstoffe sollten wir natürlich auf evolutionär erfolgreiche Varianten ausrichten.

*Auf wie viele SARS-CoV-2-Genome können sie bisher zurückgreifen?*

**Hodcroft** » Mittlerweile stehen uns eine halbe Million Sequenzen von SARS-CoV-2 zur Verfügung, was erstaunlich für dessen Alter ist. Um das in die richtige Perspektive zu rücken: Vor der Pandemie habe ich an Enterovirus D68 gearbeitet. Es ist seit 1962 bekannt, doch bisher haben wir gerade mal achthundert Genomsequenzen. So unglaublich unsere Datenmenge für SARS-CoV-2 ist, wirft sie jedoch auch Probleme auf. Keiner unserer Algorithmen und Analyseprozesse ist darauf ausgelegt, eine halbe Million Sequenzen in Echtzeit, also am besten jeden Tag, zu analysie-

ren. Für tägliche Situations-Updates müssen wir uns auf Stichproben von fünf- bis sechstausend Sequenzen beschränken.

*Was macht eine Parallelisierung so schwierig?*

**Hodcroft** » Nichts. Projekte zur Entwicklung schnellerer Algorithmen wurden bisher nicht gefördert. Erst die Pandemiesituation bringt deren Wichtigkeit in den Fokus. Über-Nacht-Algorithmen für Millionen Sequenzen werden womöglich den Kampf gegen zukünftige Krankheitserreger entscheiden.

*Wie sehr hängen NextStrains Aussagen dann von der gewählten Stichprobe ab?*

**Hodcroft** » Nähmen wir zufällige Stichproben, würden globale Aussagen von denjenigen Ländern dominiert, die mehr Sequenzen als andere Länder beisteuern. Dann sähe es so aus, als stammten alle Coronavirus-Probleme der Welt aus Großbritannien, da von dort die Hälfte aller bisherigen Sequenzen stammt. Die Briten sequenzieren unglaublich viele Genome. Aus diesem Grund gewichten wir Stichproben relativ zur Rolle ihres Ursprungsorts. Etwa indem wir die gleiche Anzahl an Sequenzen für verschiedene Länder und unterschiedliche Zeitpunkte verwenden, unabhängig davon wie viele Proben jeweils tatsächlich verfügbar wären. Mit nur einigen tausend von fünfhunderttausend Sequenzen übersehen wir damit natürlich einiges auf globaler Ebene. Deshalb führen wir auch für jeden Kontinent und jedes Land regionale Analysen durch, falls von dort genug Sequenzen vorhanden sind. Für Länder ohne Sequenzproben können wir natürlich keine Aussagen treffen.

„Die Virusjägerin“ – wie sich Emma Hodcroft selbst auf Twitter nennt.

Illustr.: Alex Cagan



*Wieso stammen die meisten Genomsequenzen aus Großbritannien?*

**Hodcroft** » Weil das britische Gesundheitssystem die Wichtigkeit landesweiter Genomsequenzierungen bereits im Frühjahr 2020 erkannte. Dortige Forschungslabore und Kliniken errichteten binnen zwei Monaten in einer landesweiten Anstrengung ein Netzwerk von Sequenzierzentren. Neben Impfstoffen war das sozusagen das britische „*Moonshot*“-Programm. Es ist umwerfend, was Großbritannien erreicht hat. Und jetzt zahlt es sich aus, denn die Briten haben den besten Überblick über die Pandemie. Und der Rest von uns verlässt sich auf ihre Sequenzierdaten, um neue Varianten zu identifizieren.

*Warum gerade Großbritannien? Der Rest der Welt verfügte letztes Frühjahr doch über den gleichen Wissensstand...*

**Hodcroft** » Andere Länder scheuten aber eine so riesige Investition, weil sie glaubten, die Pandemie sei in ein paar Monaten vorbei. Zwar gab es dort auch Wissenschaftler,



die den Nutzen von Sequenzierungszentren frühzeitig verstanden, aber sie trafen in ihren Regierungen nicht auf die Bereitschaft, einen Haufen Geld auf deren Expertise zu wetten.

*Wie hoch ist der britische Sequenzier-Durchsatz?*

**Hodcroft** » Je nach Anzahl Corona-positiver Proben sind es zwischen zwei und zehn Prozent. Natürlich hat auch Großbritannien eine harte Grenze verfügbarer Sequenzierautomaten. Bisher haben sie dennoch eine Viertelmillion Genomsequenzen beigesteuert.

*»Die Mutationsrate bleibt. Beeinflussen können wir nur, welche Mutationen vorherrschen.«*

*Wären Punktmutations-Assays vielleicht eine Alternative zu den kostenintensiven Genomsequenzierungen?*

**Hodcroft** » Für die schnelle Suche nach bekannten Varianten sind sie sicher besser geeignet. Allerdings finden sie keine neuen Mutationen, weshalb sie für die Überwachung von Sequenzvarianten und das Verstehen von genetischen Mustern keinen Ersatz darstellen. Genomsequenzierungen sind hier die einzige Möglichkeit.

*Wie wird also das Genom von SARS-CoV-2 in Zukunft aussehen?*

**Hodcroft** » Das ist die Millionen-Dollar-Frage. Bisher haben wir gelernt, dass das Virus übertragbarer werden, dem Immunsystem ausweichen, Menschen reinfizieren und Impfstoffe umgehen kann. Die große Frage ist jetzt: Hat SARS-CoV-2 den Gipfel seines Fitnessbergs erreicht? Wir wissen es nicht.

*Welche weiteren Faktoren entschleunigen die Evolution von SARS-CoV-2?*

**Hodcroft** » Seine Mutationsrate ändert sich nicht. Beeinflussen können wir nur, welche Mutationen vorherrschen. Das hängt offensichtlich mit der natürlichen Selektion vorteilhafter Mutationen zusammen. Deshalb dürfen wir dem Virus nur möglichst wenig Spielraum bieten, seine eigenen Möglichkeiten zu erforschen und zu mutieren. Dafür sind niedrige Inzidenzraten entscheidend. Nur so wehren wir ihm Umgebungen, aus denen es profitieren könnte – wie etwa immungeschwächte oder medikamentös behandelte Menschen. Gleichzeitig müssen wir intensiv nach neuen Variationen Ausschau halten. Nur dann können wir schnell reagieren. Denn leider korrelieren Orte mit schlechten Sequenzier-Kapazitäten und solche mit großen Ausbrüchen in der Vergangenheit.

*Lassen sich intrinsisch übertragbarere Varianten überhaupt von epidemiologischen Faktoren wie etwa Superspreading Events abgrenzen, die ja ebenfalls für Anstiege der Fallzahlen sorgen?*

**Hodcroft** » Das ist schwierig. Und ist ein Grund, warum manche Schlagzeile zur Übertragbarkeit neuer Varianten in den letzten Wochen unnötig für Aufregung gesorgt hat. Denn allzu selten erzählen sie die ganze Geschichte. Der wichtigste Faktor ist nämlich tatsächlich nach wie vor das menschliche Verhalten. Europas dominierende Variante 20A.EU1 beispielsweise ist im Labor nicht übertragbarer als andere Varianten. Erst das Reiseverhalten der Menschen und die Lockerungen der Kontaktbeschränkungen erlaubten seine Verbreitung. Nur was übrig bleibt, wenn Modellierungsanalysen den Faktor Mensch ausschließen, liegt alleine am Virus selbst.

*Was bedeutet das konkret für B.1.1.7, B.1.351 und P.1?*

**Hodcroft** » Laut britischen Modellrechnungen können wir die Ausbreitung von B.1.1.7 nicht komplett durch menschliches Verhalten erklären. Für die anderen sind noch keine endgültigen Schlussfolgerungen möglich. Wie erwähnt legen vorläufige Laborversuche nahe, dass ihre einzigartigen Mutationen tatsächlich die Funktionsweise des Virus beeinflussen. Trotzdem sollten die Medien mit den Aussagen ihrer schnellen Schlagzeilen vorsichtiger sein.

*Könnte ein Selektionsdruck durch Impfstoffe diese Varianten schneller evolvieren lassen?*

**Hodcroft** » Dafür sollten wir erstmal die zwei Extreme betrachten. Ist niemand geimpft, unterliegt das Virus keinem impfbedingten Selektionsdruck. Sind alle geimpft, kann es nicht zirkulieren und somit auch nicht evolvieren. Gefährlich ist das Zwischenszenario einer teilweise geimpften Bevölkerung. Diese Phase müssen wir schnell und unter geringen Inzidenzraten durchschreiten. Denn nur wenn SARS-CoV-2 zirkuliert, kann es sich anpassen. Die meisten Länder wollen den Großteil ihrer Bevölkerung vor dem Herbst impfen. Das ist, denke ich, die richtige Geschwindigkeit. Wobei sich Herstellungs- und Verteilungsprobleme in solch einem logistischen Albtraum von Milliarden notwendigen Impfdosen wahrscheinlich nicht vermeiden lassen. Umso wichtiger ist es, Impfpläne zu kommunizieren und auf Engpässe aufmerksam zu machen.

*Werden wir am Ende in einem Influenza-ähnlichen Szenario jährlicher Impfwiederholungen landen?*

**Hodcroft** » Auch das hängt von der derzeitigen Fitness des Virus ab. Hat es seinen Höhepunkt bereits erreicht, müssen wir Impfstoffe

vielleicht erst in Jahren aktualisieren. Kann es weiter evolvieren, müssen wir ein Grippe-Szenario durchspielen. Der wichtigste Aspekt ist aber erneut nicht das Virus: Die Bevölkerung Europas können wir vielleicht bis Ende des Jahres impfen. Was aber ist mit den finanzschwachen Ländern im Rest der Welt? Solange SARS-CoV-2 dort zirkuliert, sind wir alle verwundbar. Denn entwickeln sich dort potenziell Impfstoff-immune Stämme, bedrohen sie uns alle. Deshalb hinkt der Vergleich mit Influenza. Jeder hatte schon mal eine Grippe, wir alle sind gleich immun. Für endemische saiso-

*»Wir haben exponentielles Wachstum unterschätzt. Und wir haben neue Varianten gesät.«*

nale Beta-Coronaviren gilt das zwar auch, für SARS-CoV-2 sind aber die meisten Menschen anfällig. Ließen wir es durch die Bevölkerung wüten, käme es irgendwann zu einem Grippe-Szenario – allerdings erst nach Millionen Toten. Die Frage ist: Wie erreichen wir es ohne Tote und ohne Impfstoff-immune Stämme? Nur, indem wir die Vakzinen gerechter und gleichmäßiger verteilen.

*Hätten wir bisher etwas anders machen sollen?*

**Hodcroft** » Europa wurde im letzten Sommer selbstgefällig. Das ist zwar verständlich, weil wir alle die Nase von der Pandemie voll hatten, aber seit Herbst bezahlen wir dafür. Wir haben Verhaltensänderungen infolge des Jahreszeitenwechsels nicht ernst genommen. Wir haben neue Varianten gesät. Wir haben exponentielles Wachstum unterschätzt. Länder in Asien und Ozeanien zeigen uns, wie es besser funktioniert. Die Leute dort führen im Allgemeinen ein normales Leben. Im Fall eines Ausbruchs riegn sie sofort alles drakonisch für zwei, drei Wochen ab. Dann setzen sie ihr normales Leben fort. Warum sollte das nicht auch Europa bewerkstelligen können? Unsere halbgen Sperrmaßnahmen dagegen haben kein Verfallsdatum. Wir haben keine Ahnung, wie lange wir die Fallzahlen im Auge behalten müssen. Und dieses Nichtwissen, dieser endlose Lockdown ist mental schwer zu ertragen und wirtschaftlich von den Unternehmen unmöglich zu tolerieren. Lokale Lockdowns mit Verfallsdaten, um einzelne Fälle unter Kontrolle zu bringen, wären für die Bevölkerung einfacher zu akzeptieren. Dann gäbe es nicht viel, wogegen jemand protestieren könnte. Viel wichtiger aber: Wir kämen der Ausrottung des Virus einen Riesenschritt näher.

*Gespräch: Henrik Müller (8. Februar 2021)*

# Sci-Hub – Zukunftsvision oder Sackgasse?

Die kostenfreie Schattenbibliothek Sci-Hub von Alexandra Elbakyan ist kommerziellen Wissenschaftsverlagen seit zehn Jahren ein Dorn im Auge. Sie stellt Zeitschriftenkonzerne an den öffentlichen Pranger und zugleich die Moralvorstellungen des Wissenschaftsbetriebs zur Diskussion. Welche Alternative zum derzeitigen Publikationswesen bietet Sci-Hub?

Dem Beginn des *World-Wide-Web*-Projekts vor dreißig Jahren am CERN in Genf lag eine klare Absicht zugrunde: akademische Information frei zugänglich machen. Wissen sollte unmittelbar für jeden verfügbar sein und so den Erkenntnisgewinn beschleunigen. Eingetreten ist bis heute das Gegenteil. Das Internet hat den Transfer von Forschungsergebnissen zwar automatisiert und die Platzbeschränkungen in Fachzeitschriften vergessen lassen. Dennoch beuteln die Wissenschaftsverlage das gesamte Publikationswesen. Seit zwei Jahrzehnten setzen sie jährliche Preissteigerungen durch. Und digitale Inhalte verschärfen diese Entwicklung noch, da sich das kommerzielle Produkt „Forschungsartikel“ virtuell leichter kontrollieren und regulieren lässt.

Wie nie zuvor klebt also ein Preisschild an Wissen. Ohne kostspielige Institutszugänge lässt sich nicht auf aktuelle Forschungsergebnisse zugreifen. Ein Oligopol aus acht Zeitschriftenkonzernen kontrolliert zwei Drittel eines Weltmarkts von sechzig Milliarden Euro pro Jahr. Der Marktführer Elsevier beispielsweise erwirtschaftete 2016 bei einem Umsatz von drei Milliarden Euro einen Gewinn von 1,2 Milliarden Euro.

## Im Würgegriff der Verlage

Wie sind derartige Renditen möglich? Der öffentliche Haushalt finanziert sowohl Wissenschaftler, die den Verlagen ohne Entlohnung als Autoren, Gutachter und Herausgeber dienen, wie auch Universitätsbibliotheken, die die Artikel dann von den Verlagen zurückkaufen. Laut Bibliotheksstatistik zahlen deutsche Universitätsbibliotheken auf diese Weise jährlich über einhundert Millionen Euro an Wissenschaftsverlage – über die Hälfte davon an die drei größten Zeitschriftenkonzerne Elsevier, Springer Nature und Wiley.

Weltweit kosten die Subskriptionen 7,6 Milliarden Euro pro Jahr. Da die Wissenschaftler jedoch von aktueller Fachliteratur abhängen, senken nicht einmal jährliche Preissteigerungsraten von bis zu zehn Prozent deren Nachfrage. Als Folge befindet sich der freie Zugriff auf Forschungsinformation in einem Würgegriff. Elseviers Sprecher Tom Reller fasste diese Verlagspolitik 2018 einmal mit den Worten zusammen: „If you think information shouldn't cost anything, go to Wikipedia.“

Diese Preispolitik ruft jene auf den Plan, deren wissenschaftsethisches Empfinden durch Steuergelder finanzierte Forschungsergebnisse nicht länger hinter Bezahlschranken duldet. In ihren Augen korrumpieren kommerzielle Wissenschaftsverlage den ursprünglichen Sinn des Internets. Und die politischen Forderungen nach *Open Access Publishing* gehen manchen von ihnen nicht weit oder schnell genug (siehe Infokasten S. 16). Als „Buchpiraten“ erschaffen sie virtuelle Schattenbibliotheken – kostenfreie Volltextdatenbanken also, die sich nicht um Urheberrechtsbestimmungen scheren. Neben der in Deutschland geblockten digitalen Bibliothek „Projekt Gutenberg“ sind die wohl bekanntesten eBook-Schattenbibliotheken die *Library Genesis* (LibGen) sowie die Tor-Dienste *Imperial Library of Trantor* und *Radical Militant Library*.

Für akademische Schwarzkopien ist das Projekt *Sci-Hub* der freiberuflichen Web-Programmiererin Alexandra Elbakyan die weltweit umfangreichste Schattenbibliothek. Frus-

triert von den Bezahlschranken des Wissenschaftsbetriebs in ihrer Heimatstadt Almaty, Kasachstan, rief Elbakyan *Sci-Hub* im September 2011 ins Leben. Doch stärker als andere Schattenbibliotheken sucht Elbakyan die Öffentlichkeit und propagiert aktiv einen *Guerilla Open Access*.

## Bezahlschranken umgangen

Ihr Angebot wird von Naturwissenschaftlern dankbar angenommen. Laut der 32-Jährigen laden eine halbe Millionen Besucher mehrere Millionen Artikel pro Tag von *Sci-Hubs* Internetdomänen herunter. Im Januar 2021 stellte es mit 84,8 Millionen Publikationen etwa 85 Prozent aller weltweiten Artikel bereit, unter anderem 97 Prozent aller Elsevier-Artikel und 99 Prozent aller Publikationen der *American Chemical Society*.

*Sci-Hubs* PHP-Quelltext ist dabei kein Geheimnis ([github.com/topics/sci-hub](https://github.com/topics/sci-hub)). Die Bibliothek stellt Artikel anhand ihrer digitalen Kennzeichnung (*Digital Object Identifier*, DOI) aus



Sci-Hub-Gründerin  
Alexandra Elbakyan

Foto: Apneet Jolly



ihrer Datenbank zur Verfügung. Ist ein Artikel nicht vorhanden, ruft sie ihn automatisch von Verlagsseiten ab und fügt ihn der Datenbank hinzu.

Bezahlschranken umgeht *Sci-Hub*, indem es lizenzierte Zugriffe auf Verlagsseiten über IP-Adressen von Universitäts- und Landesbibliotheken vortäuscht. Wie es an die dafür notwendigen Anmeldedaten gelangt, erklärt Elbakyan gegenüber *Laborjournal* so: „Frustrierte Universitätsmitarbeiter geben sie freiwillig her. Vielleicht sind manche aber auch über *Phishing*-Methoden erworben. Und einige Artikel ruft *Sci-Hub* von gehackten Verlagsseiten ab.“ Laut PSI IPV Ltd., einer britischen Firma, die sich auf den Schutz von Urheberrechten spezialisiert hat, griff *Sci-Hub* im Dezember 2019 über 350 Universitätsnetzwerke in 39 Ländern auf lizenzierte Inhalte zu.

## Sperrung gescheitert

Eine derartige Popularität bedroht die Geschäftsmodelle von Wissenschaftsverlagen. Im Jahr 2015 verklagten Elsevier und die *American Chemical Society* (ACS) Alexandra Elbakyan deshalb vor US-amerikanischen Gerichten wegen Hackings, Diebstahls sowie unrechtmäßiger Reproduktion und Verbreitung urheberrechtlich geschützten Materials. In beiden Verfahren bekamen sie Recht und Schadenersatz in Höhe von 13 beziehungsweise 4,1 Millionen Euro zugesprochen. Seit 2017 müssen US-Internetprovider, Webhoster und Suchmaschinen den Zugriff auf *Sci-Hub* sperren.

Eine weltweite Regelung fehlt indes. So lehnte es das Oberlandesgericht München 2019 ab, *Sci-Hub* und *LibGen* zu sperren. Österreichische und französische Gerichte verpflichteten dagegen Internetprovider im gleichen Jahr, den Zugriff auf beide Schattenbibliotheken zu unterbinden. Das oberste Gericht im indischen Delhi widersprach im Dezember 2020 einer Blockierung mit der Begründung, *Sci-Hub* und *LibGen* seien „von öffentlichem Interesse und wichtig für die Wissenschaftsgemeinschaft“.

Obwohl Zeitschriftenkonzerne die meisten Gerichtsverfahren für sich entschieden, resultierte ihr juristisches Vorgehen in einem unerwünschten Nebeneffekt. Die Schadenersatzforderungen von Elsevier und ACS basierten auf Listen von 100 beziehungsweise 32 raubkopierten Artikeln. Offen verkündeten sie, pro illegal bereitgestellter Publikation entstünde ein Schaden von 130.000 Euro. Solche Einnahmen machten selbst Laien stutzig, warum Wissenschaftsverlage derart großzügig an Steuergeld-finanzierten Leistungen verdienen, ohne der öffentlichen Hand etwas zurückzugeben.

Laut Elbakyan amplifizierte die darauf folgende Medienberichterstattung *Sci-Hubs*

Kundschaft um eine Größenordnung. Selbst *Nature* wählte Elbakyan – vielleicht ein wenig janusköpfig – in „*Nature's 10*“, ihre Liste der zehn bedeutsamsten Personen 2016. Sehen Wissenschaftsverlage also ein, dass Zugangskontrolle und Strafverfolgung kein tragfähiges Geschäftsmodell darstellen? Elbakyan relativiert: „Viele Wissenschaftler sagen, *Sci-Hub* verdiene den Nobelpreis. Doch obwohl es die Wissenschaften revolutioniert hat und extrem populär ist, gewann es nie irgendeinen Preis.“

Die Konsequenzen der Rechtsstreitigkeiten sieht die gebürtige Kasachin indes pragmatisch: „Einige Internetdomänen von *Sci-Hub* sind gesperrt, andere funktionieren.“ Da sich *Sci-Hubs* Infrastruktur in Osteuropa befindet, haben US- und mitteleuropäische Urteile wenig Auswirkungen. Der Gefahr, auf Reisen verhaftet und ausgeliefert zu werden, ist sich Elbakyan aber natürlich bewusst. Russland verlässt sie lieber nicht. Die technischen

und juristischen Möglichkeiten, *Sci-Hub* aus- und seine Betreiberin einzusperren, scheinen ausgeschöpft.

## Ein kommunistisches Projekt

Zum Jahresende 2019 – Elbakyan hatte gerade ihr Masterstudium in Sprachwissenschaften an der Staatlichen Universität in St. Petersburg abgeschlossen – bezichtigte die US-Justizbehörde die Kasachin der Spionage in Zusammenarbeit mit Russlands militärischem Geheimdienst GRU. *Sci-Hubs* Ziel sei es, Forschungs- und Militärgeheimnisse von US-Universitäten zu stehlen. Prompt riefen die großen Wissenschaftsverlage erneut zur Sperrung von *Sci-Hub* auf – nicht weil es illegal sei, sondern weil es ein Sicherheitsrisiko darstelle.

Elbakyan leugnet jede Zusammenarbeit mit Geheimdiensten: „*Sci-Hub* ist ein kommunistisches Projekt, dessen Einfluss auf die

## Der Farbkasten des Open Access (OA)

*OA-Publikationswege unterscheiden sich in der Reputation ihres Erscheinungsorts, ihrer zeitlichen Verfügbarkeit und ihren Publikationsgebühren. Urheberrechte verbleiben im Rahmen unterschiedlicher Creative-Commons-Lizenzen beim Autor. Alle OA-Journale verzichten auf eine Druckausgabe. Ein Publishing-on-Demand inklusive ISBN-Vergabe und Nachweis in Buchhandelskatalogen ist oft möglich. Von 15.746 im Directory of Open Access Journals (doaj.org) gelisteten Zeitschriften verlangen 11.439 keine Publikationsgebühren (Stand: Januar 2021).*

**Gold:** Artikel sind in der Verlagsdatenbank frei zugänglich. Publikationsgebühren werden als Article Processing Charges (APC) von Instituts- oder Projektmitteln, Publikationsfonds, Bibliothekskonsortien oder Fachgesellschaften getragen.

**Grün:** Preprints oder Postprints sind zusätzlich zur Verlagsdatenbank in einem Instituts-Repository oder auf einem Dokumenten-Server wie arXiv, bioRxiv oder PeerJ zugänglich – manchmal erst nach Monaten, und manchmal nur die Manuskript-Version, nicht aber der Artikel im Verlagslayout.

**Blau:** Artikel erscheinen auf grünem Weg mit einer Sperr- oder Embargo-Frist – oder als Postprint, falls Preprints nicht erlaubt sind.

**Hybrid:** Artikel erscheinen in herkömmlichen Subskriptionszeitschriften und werden gegen eine zusätzliche APC-Zahlung Open Access gestellt. Für den Artikel werden also Subskriptions- und Publikationsgebühren fällig (Informationspraxis, doi: 10.11588/ip.2015.1.18274). APCs können höher ausfallen als in reinen OA-Journalen. Viele Publikationsfonds schließen Hybrid-OA aus.

**Bronze:** Artikel dürfen am Erscheinungsort ohne OA-Lizenz kostenlos gelesen und heruntergeladen, aber nicht weiterverbreitet werden.

**Schwarz:** Schattenbibliotheken wie *Sci-Hub* und *LibGen* stellen die Artikel kostenfrei zur Verfügung.

**Platin:** Artikel werden ohne Publikations- oder Lesegebühren verbreitet. Jegliche Interessenkonflikte seitens der Verleger entfallen.

*Blieben noch die Zitationshäufigkeiten: OA-Artikel erhalten 18 Prozent mehr Zitationen, Subskriptionsartikel 10 Prozent weniger Zitationen als der Durchschnitt aller Veröffentlichungsformen. Spitzenreiter mit jeweils 33, 31 und 22 Prozent sind grünes, Hybrid- und bronzenes Open Access. Golden-OA-Artikel werden 17 beziehungsweise 9 Prozent seltener zitiert als der Durchschnitt beziehungsweise Subskriptionsartikel (PeerJ). doi: 10.7717/peerj.4375.*

US-Wissenschaft und öffentliche Meinung die US-Regierung fürchtet.“ Laut US-Behörden beweist schon allein das Ausmaß von *Sci-Hubs* Aktivitäten die Billigung, wenn nicht gar Unterstützung, seitens des Kreml. Elbakyan widerspricht erneut: „Keine Regierung ehemaliger Sowjetrepubliken hat zu *Sci-Hub* beigetragen oder es offiziell anerkannt. Auch nach russischem Recht ist es illegal. Falls Regierungsmitarbeiter also *Sci-Hub* unterstützen, ist ihr Einfluss gering.“ Russische Gerichte haben *Sci-Hub* bisher nicht belangt.

Sind die Spionage-Vorwürfe also nur eine weitere Episode, mit der die Verlagslobby *Open Access*-Initiativen und -Aktivisten verteufelt? So versuchte beispielsweise die RELX Group, Elseviers Medienkonzern, die Verankerung von *Open Access* im EU-Forschungsrahmenprogramm Horizon 2020 mit Lobbying-Ausgaben von jährlich 1,8 Millionen Euro zu behindern. Auf den *Open-Access-Sting* „Who is afraid of Peer Review?“ des US-Wissenschafts-

journalisten John Bohannon folgte 2013 eine Propagandakampagne der Verlagslobby.

### Dienst an der Wissenschaft?

Tragischstes Beispiel ist wahrscheinlich der US-Programmierer und Hacktivist Aaron Swartz. In seinem *Guerilla Open Access Manifesto* leitete er 2008 aus dem Privileg wissenschaftlicher Ressourcen eine moralische Pflicht zur freien Weitergabe von Forschungsergebnissen ab. Da Wissen nicht privatisiert werden darf, rief er zu zivilem Ungehorsam gegen die Geschäftspraktiken der Verlagslobby auf. Deren Reaktion folgte prompt. 2011 wurde Swartz wegen Massenklausur von Wissenschaftsartikeln aus dem Computerarchiv des *Massachusetts Institute of Technology* (MIT) angeklagt. Im Fall einer Verurteilung drohten ihm bis zu 35 Jahre Haft sowie bis zu einer Million Euro Geldstrafe. Noch vor der Gerichtsverhandlung beging Swartz 2013 Selbstmord. Ei-

ne der Trauerreden hielt Tim Berners-Lee, der Begründer des *World Wide Web*.

Auch in Elbakyan's Augen ist Urheberrecht eine Zensur der freien Kommunikation von Ideen. Sie bestreitet die Illegalität ihres Dienstes an der Wissenschaft: „Die US-Gerichte entschieden gegen die Wissenschaftsgemeinde, die Bezahlschranken mehrheitlich ablehnt. Sie entschieden gegen die öffentliche Meinung und gegen Informationsfreiheit im Allgemeinen.“ Damit bezieht sie sich auf Artikel 27 der Menschenrechtserklärung der Vereinten Nationen: „Jeder Mensch hat das Recht [...] am wissenschaftlichen Fortschritt und dessen Wohltaten teilzuhaben.“ Bezahlschranken verletzen dieses Recht und bremsen wissenschaftliches Wachstum.

Dank der Verträge des Projekts DEAL der deutschen Wissenschaftsorganisationen behalten deutsche Autoren mittlerweile das Urheberrecht an ihren Artikeln, sofern sie gegen Entrichtung von Gebühren in einer *Gold-*

## Erfolg und Niederlage von Open Access (OA)

Das Directory of Open Access Journals listet 15.746 Einträge (Stand: Januar 2021). Von weltweit rund 50.000 wissenschaftlichen Fachjournals folgen also 32 Prozent einem OA-Lizenzierungsmodell. Allerdings konvertierten bisher nur 302 Zeitschriften zu goldenem Open Access, während 157 Journale zu gebührenpflichtigen Subskriptionsmodellen zurückwechselten.

Etwa 28 Prozent aller wissenschaftlichen Aufsätze sind legal frei erhältlich, oft nach Wartezeiten von mehreren Monaten und abhängig vom Fachbereich. Sind in der biomedizinischen Forschung 60 Prozent aller Artikel frei verfügbar, finden sich nur 15 Prozent der Publikationen aus der Chemie nicht hinter Bezahlschranken (PeerJ, doi: 10.7717/peerj.4375).

Der Marktwert von OA-Journals wuchs von 570 Millionen Euro im Jahr 2018 auf 675 Millionen Euro im Jahr 2019, trägt also nur wenige Prozent zum weltweiten Verlagswesen bei. Gleichzeitig ist es aber das Marktsegment, das mit zehn bis zwölf Prozentpunkten pro Jahr am schnellsten wächst.

### Open-Access-Initiativen in Deutschland

Die „Berliner Erklärung über offenen Zugang zu wissenschaftlichem Wissen“ von 2003 soll kostspielige Zeitschriftenabonnements abschaffen. Autoren sollen uneingeschränkte Urheberrechtseinhaber bleiben. Neben der Hochschulrektorenkonferenz, dem Wissenschaftsrat, der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) sowie Helmholtz, Max-Planck, Leibniz, Fraunhofer & Co. unterzeichneten sie bisher 666 Institutionen. Seit 2009 fordert die „Gemeinsame Erklärung zu Open Access und Urheberrecht“ der Allianz der deutschen Wissenschaftsorganisationen „eine für den Leser entgeltfreie Publikation [...] von Forschungsergebnis-

sen, die durch den Einsatz öffentlicher Mittel [...] erarbeitet wurden.“

Bis Ende 2018 ließen beinahe alle deutschen akademischen Einrichtungen ihre herkömmlichen Subskriptionsverträge auslaufen. Seitdem versucht die Allianz der deutschen Wissenschaftsorganisationen im Projekt DEAL, Publish-&-Read (PAR)-Vereinbarungen mit den drei größten Wissenschaftsverlagen Elsevier, Springer Nature und Wiley auszuhandeln. Der im Januar 2019 erzielte Dreijahresvertrag mit **Wiley** macht 1.600 Zeitschriftentitel bis zurück ins Jahr 1997 dauerhaft verfügbar. In 1.420 Subskriptionszeitschriften können Autoren für eine PAR-Gebühr von 2.750 Euro im Open Access publizieren. Etwa 110 Golden-OA-Journale gewähren zwanzig Prozent Nachlass auf ihre APC-Listenpreise zwischen 550 Euro und 4.700 Euro pro Artikel.

Der im Januar 2020 abgeschlossene Dreijahresvertrag mit **Springer Nature** erschließt den dauerhaften Zugriff auf die Artikel von 1.900 Zeitschriftentiteln zurück bis 1997. Ausgenommen sind Nature-Zeitschriften und Magazine wie *Scientific American* und *Spektrum der Wissenschaft*. Die Vereinbarung ermöglicht Open-Access-Publikationen in 2.340 Zeitschriften – entweder in 1.900 Subskriptionszeitschriften für eine PAR-Gebühr von 2.750 Euro pro Artikel oder in 440 Golden-OA-Zeitschriften mit einem Nachlass von zwanzig Prozent auf die APC-Listenpreise zwischen 750 Euro bis 4.530 Euro pro Artikel. Der Nachlass gilt nicht für *Nature Communications* und *Scientific Reports*. Die jährliche Steigerung der APC-Preise ist auf 3,5 Prozent begrenzt. Die Verhandlungen mit **Elsevier** sind wegen überhöhter Forderungen seitens des Verlags seit Juli 2018 ausgesetzt. Publish-&-Read (PAR)-Gebühren sind nicht mit Article Processing Charges (APC) gleichzusetzen. PAR-Gebühren ersetzen Zeitschriftenabonnements, indem sie sowohl die Veröffentlichungskosten von Artikeln im Open Access als auch die Kosten für den Lesezugriff auf Hybridzeitschriften abdecken.

Henrik Müller





Sci-Hubs Suchmaske: Einfügen der DOI und Herunterladen der Publikation in Sekunden.

den- oder Hybrid-Open-Access-Zeitschrift von Springer Nature oder Wiley publizieren (siehe Infokästen S. 15 und 16). Hofft Elbakyan auf ähnliche Vereinbarungen überall? Oder wartet sie darauf, dass die Verlage aussterben, die nicht zu *Open Access* konvertieren? „Es interessiert mich nicht, wie lange Bezahlschranken noch existieren“, erklärt sie. „Dank *Sci-Hub* ist jeder Artikel schon heute im *Open Access* verfügbar. Mein Projekt ist mehr als ein Werkzeug, um das Publikationswesen umzukrempeln. *Sci-Hub* ist das Ziel! Das Publikationssystem muss sich ändern, damit Webseiten wie *Sci-Hub* problemlos funktionieren können.“

### Für *Open Access* eher schädlich?

Ginge es nach der Wissenschaftsgemeinde, stünden die Chancen dafür gut. In einer Online-Umfrage von 11.000 Personen war ein Download von raubkopierten Artikeln für 88 Prozent in Ordnung; 59 Prozent gaben an, sich bereits in Schattenbibliotheken bedient zu haben. Offensichtlich gewichtet die Mehrheit freien Wissenschaftszugang höher als die Verwertungsinteressen von Wissenschaftsverlagen. Denn im Gegensatz zu Musik- und Filmschaffenden haben wissenschaftliche Autoren keine kommerziellen Interessen.

Doch *Sci-Hub* fängt nicht nur Versorgungsengpässe auf. Gleichsam führt es Verlagskonzernen ihr strategisches Versagen vor Augen. Ein Viertel von *Sci-Hubs* weltweiter Kundschaft kommt aus den OECD-Staaten, also den 37 reichsten Ländern der Erde, und dort vor allem aus US-amerikanischen und europäischen Universitätsstädten. Nutzer rufen also auch Artikel ab, die über die Lizenzen ihrer Heimateinrichtungen verfügbar sind. Warum? Weil *Sci-Hub* aufzeigt, wie effizient Literaturbeschaffung sein kann. Zwischen dem Einfügen einer DOI in *Sci-Hubs* Suchmaske und dem garantierten Herunterladen der Publikation vergehen Sekunden. Diese Benutzerfreundlichkeit macht den Umweg über VPN-Einwahl und Bibliotheks-Login der Verlagsdatenbanken unattraktiv.

Obendrein fördert *Sci-Hub* die wissenschaftliche Karriere. Aus der Schattenbibliothek heruntergeladene Artikel werden 1,7-mal öfter zitiert als sonstige Publikationen. Und

mehr als das: Die Downloadrate von *Sci-Hub* sagt zukünftige Zitationshäufigkeiten sogar zuverlässiger voraus als der *Impact*-Faktor ([arxiv.org/abs/2006.14979](http://arxiv.org/abs/2006.14979)). Eigene Publikationen beeinflussen Kollegen also offenbar stärker, wenn sie bei *Sci-Hub* zugänglich sind? Warum sollte daher noch jemand pro Artikel mehrere Tausend Euro Gebühren an *Open-Access*-Verlage zahlen, wenn sich Forschungsergebnisse karriereförderlicher via *Sci-Hub* teilen lassen?

Antwort: Weil *Sci-Hub* keine echte Alternative zum wissenschaftlichen Publikationswesen bietet.

Paradoxerweise zögert *Sci-Hub* die Evolution des Verlagswesens sogar hinaus, da es die Versorgungsengpässe lindert, die *Preprints* und *Open-Access*-Journale ja zu lösen versuchen. Dank *Sci-Hub* baut die Wissenschaftsgemeinde weniger Druck auf die Zeitschriftenkonzerne auf, ihre Subskriptionsmodelle abzuschaffen und die Gebühren zu verringern ([arxiv.org/pdf/2006.14979](http://arxiv.org/pdf/2006.14979)).

Zudem hilft das Robin-Hood-Angebot zwar dem Einzelnen, bringt *Open Access* im Allgemeinen aber in Verruf. Verlagsriesen nutzen die Verwirrung über die Legalität frei verfügbarer Angebote, verweisen auf ihre erfolgreichen Urheberrechtsklagen gegen Schattenbibliotheken und reagieren härter auf *Open-Access*-Bestrebungen. Illegales *Open Access* lässt Wissenschaftsverlage klagen, legales *Open Access* bringt sie an den Verhandlungstisch.

*Sci-Hub* löst auch nicht das ursächliche Problem des Verlags-Oligopols auf wissenschaftliche Reputation. Das Ansehen von Forschern bemisst sich weiterhin an ihrer Publikationsleistung in Fachzeitschriften mit hohem *Impact*-Faktor. *Sci-Hub* bietet ihnen keinen Anreiz, direkt im *Open Access* ohne Verlagsbeteiligung zu veröffentlichen. Aus Selbstschutz springen nur die wenigsten aus dem Hamsterrad.

Vor allem aber stellt *Sci-Hub* weder qualitativ hochwertige Publikationen sicher, noch die Maschinerie des *Peer-Review*-Prozesses in Frage. Obwohl Zeitschriftenkonzerne ihre Autoren, Gutachter und Herausgeber finanziell übervorteilen, hat ihre Tätigkeit doch einen Preis. Denn ihre Redakteure, Lektoren, Graphikdesigner, Plagiatswächter, Wissenschaftsjournalisten, Presseabteilungen und Webde-

signer stellen das Verlegen, den Vertrieb und die Bewerbung wissenschaftlicher Information sicher. Diese Zehntausende von Mitarbeitern in über fünfzig Ländern müssen entlohnt werden.

Für diesen Aufwand jedoch hat Elbakyan wenig Verständnis: „Auf meiner Webseite kann jeder Publikationen kostenlos lesen und aus freien Stücken mit anonymen Spenden zum Projekt beitragen. Warum kann Elsevier nicht auch ohne Bezahlschranken funktionieren?“ Ihre Einstellung zum wissenschaftlichen Verlagswesen ist so geradlinig wie pragmatisch: „Setze die Wissenschaft frei, lass den Informationsfluss ohne rechtliche Hindernisse wie das Urheberrecht zu und warte einfach, bis sich das beste *Open-Access*-Modell von allein entwickelt!“

### Das Warten auf einen Plan

Laut Elbakyan würde solch ein „wissenschaftlicher Kommunismus“ den Erkenntnisfortschritt merklich beschleunigen. In diesem marxistisch-leninistischen Konzept werden Informations- und finanzielle Ressourcen unvoreingenommen und gleichmäßig verteilt. Wie sie die Qualität von Publikationen und die Reputation von Wissenschaftlern darin gewichten würde, beantwortet Elbakyan nicht: „Denn der Stolperstein auf dem Weg zu *Open Access* besteht darin, auf einen detaillierten, staatlich gestützten Plan zu warten, wie Wissenschaft ohne Kontrolle durch Verlage funktionieren könnte. Das beste System kann der menschliche Verstand jedoch nicht berechnen – vor allem nicht, solange uns der gegenwärtige Status Quo des Verlagswesens einengt. Solange wir darauf warten, wird Wissenschaft niemals frei sein. Wir müssen den Sprung ins Ungewisse wagen!“

Ob nun Befreiungsschlag oder kontrollierte Reform – erst wenn *Sci-Hub* aus dem Schatten tritt, wird es sein eigentliches Potenzial entfalten. Als Mehrwertdienst könnte es zum Beispiel spezifische Informationen in seiner riesigen Datenbank auffinden und deren Bedeutung automatisiert erschließen. Es könnte sogar das Herzstück eines reformierten Publikationswesens werden, in dem beispielsweise Universitäten nicht-kommerzielle *Open-Access*-Angebote verlegen und die heutige Mitarbeiterschaft von Wissenschaftsverlagen beschäftigen. Dadurch würde *Sci-Hub* den Erkenntnisgewinn nochmals beschleunigen. Denn Elbakyan hat recht: „*Sci-Hub* bleibt! Kostenlose Online-Datenbanken mit wissenschaftlicher Literatur verschwinden nicht, sobald sie legal oder Verlagsdatenbanken frei sind. Es wird mehr von uns geben!“

All das steht und fällt mit der Frustrationsgrenze der Wissenschaftsgemeinde.

Henrik Müller



## Einsichten eines Wissenschaftsnarren (36)

# Von Botswana lernen, heißt im Kampf gegen Corona siegen lernen!

*Über ein Jahr Corona-Krise. Schätzen Sie mal, wie viele randomisierte und kontrollierte Studien in dieser Zeit durchgeführt wurden, die gezielt die Wirksamkeit von Social-Distancing-Maßnahmen untersuchten? Der Wissenschaftsnarr hat weltweit gerade mal drei gefunden.*

Solange die Mehrheit der Bevölkerung nicht immun gegen SARS-CoV-2 ist, muss das Gesundheitssystem vor dem Kollaps durch Überlastung mit COVID-19-Patienten geschützt werden. Seit einem Jahr erproben wir daher mit einigem Erfolg Maßnahmen, die von verstärktem Händewaschen bis hin zum totalen Lockdown reichen. Dabei werden Maßnahmen eingeführt, verschärft, ge-



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.*

lockert oder abgeschafft, um dann wieder eingeführt zu werden, ... – und so geht's dahin.

Die Politik begründet ihr Vorgehen mit Inzidenzwerten, Auslastung von Krankenhäusern, Modellrechnungen und dem Rat von Experten (siehe hierzu auch den „Wissenschaftsnarren“ in LJ 11/2020: 22-24). Unbestritten haben viele dieser (Anti-)Corona-Maßnahmen enorme Plausibilität. Auch ist die Einsicht trivial, dass ein totaler Lockdown die Verbreitung eines Virus stark einschränken kann. Der ist aber nicht ewig durchzuhalten. Ungemein relevant ist deshalb die Frage, welche der Maßnahmen aus der Blackbox „Lockdown“ Wirkung haben, und bei welchen der Schaden den Nut-

**»Vorsicht! Die Frage nach der Evidenz von Corona-Maßnahmen ist inzwischen gefährlich geworden.«**

zen überwiegt. Man könnte mit diesem Wissen ein evidenzbasiertes Paket von Corona-Maßnahmen schnüren, das weniger drastisch ist als der Lockdown – aber genauso effektiv. Und nebenbei vielleicht doch so manchen Skeptiker noch zum Mitmachen bewegen.

Deshalb ist die Frage, welche Evidenz wir für die Wirksamkeit einzelner Maßnahmen haben, so wichtig. Aber Vorsicht! Die Frage nach der Evidenz von Corona-Maßnahmen ist inzwischen recht gefährlich geworden. Denn man läuft Gefahr, sofort ins Lager der Virus-Leugner, Querdenker (was früher eigentlich eher ein Kompliment war) und Rechtsradikalen verortet zu werden. Oder man wird gleich als Narr abgestempelt – weshalb das Thema letztlich ja auch in mein Ressort fällt. Und deswegen möchte ich in dieser Sache unsere Aufmerksamkeit jetzt auf Botswana lenken.

Wir haben eine Flut von Studien, die die Wirksamkeit von Corona-Maßnahmen mittels statistischer Modellierung untersuchen – und nicht ganz überraschend zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Schließlich führen geringfügige Veränderungen von Modell-Parametern häufig zu ganz anderen Vorhersa-

gen. Abgesehen davon, dass sich zudem die Modellierer untereinander ihre Modelle madig machen. Und wer von uns würde sich schon zutrauen, deren Qualität, Validität und Prädiktivität einzuschätzen?

Dazu gibt es eine Flut von Beobachtungsstudien, welche die Effekte von Corona-Maßnahmen zum Gegenstand haben. Aber solche Beobachtungsstudien liefern nur schwache Evidenz und erlauben keine kausalen Schlussfolgerungen. Was wir deshalb bräuchten, sind randomisierte und kontrollierte Studien (RCT), in denen spezifische Corona-Maßnahmen als Intervention getestet werden. RCTs sind schließlich der Goldstandard zur Überprüfung therapeutischer Interventionen in der Medizin – und deshalb ganz nebenbei auch die Grundlage für die Zulassung der Corona-Vakzinen.

Nun schätzen Sie mal, wie viele RCTs es bislang gab, die die Wirksamkeit von Social-Distancing-Maßnahmen untersucht haben?

Ich konnte nur drei finden. Weltweit!

Eine in Norwegen, in der den Teilnehmerinnen und Teilnehmern randomisiert die Nutzung von Fitnessstudios erlaubt beziehungsweise verboten wurde. Dann die dänische „Masken-Studie“, in der das Tragen von Gesichtsmasken in der Öffentlichkeit untersucht wurde – und das zu einer Zeit, in der dies noch nicht Pflicht war. Die Teilnehmer wurden per Zufall in zwei Gruppen aufgeteilt – eine trug Masken, die andere nicht. Endpunkt war in beiden skandinavischen Studien, die jeweils mehrere tausend Teilnehmer rekrutieren konnten, das Auftreten von SARS-CoV-2-Infektionen.

Außerdem lief eine sehr interessante Intervention – Sie haben es sicher schon vermutet – tatsächlich in Botswana! Auch dort wurden die Schulen wegen Corona geschlossen – und umgehend verglich man, ob sich mittels „Low-Tech“-Maßnahmen dennoch ein Lernerfolg erzielen ließe. Hierzu wurden Schülerinnen und Schüler in die folgenden drei Gruppen randomisiert: kein Unterricht, täglicher Kontakt mit Lehrkräften via SMS oder dasselbe via Anruf. Dort haben Schüler nämlich keine Smartphones oder Laptops.



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

Ich will hier jetzt nichts zu den Ergebnissen, der Qualität oder auch über die Übertragbarkeit dieser drei Studien auf Deutschland sagen. Allerdings ist es schlichtweg ein Skandal, dass es bisher nur Botswana geschafft hat, eine randomisierte Interventionsstudie zu den Auswirkungen der mit am heftigsten diskutierten Corona-Maßnahme durchzuführen, von der weltweit bisher immerhin 1,6 Milliarden Schülerinnen und Schüler betroffen sind. Und das ein Jahr nach Beginn einer weltweiten Pandemie, für die es immer noch keine spezifische Therapie gibt. Konkret also nach über 100 Millionen gesicherten Infektionen und 2,3 Millionen assoziierten Toten samt einer Kakophonie von fluktuierenden, teils drastischen Maßnahmen der sozialen Distanzierung.

Statt auf randomisiert kontrollierte Studien verlassen sich unsere Modellierer und Politiker auf Beobachtungsdaten – inklusive solcher, die in der Zeit der Spanischen Grippe von 1918/19 erhoben wurden. Wäre es nicht an der Zeit zu untersuchen, ob ein totaler Lockdown von Alters- und Pflegeheimen effektiver ist als

»Kontrollierte Interventionsstudien zu Social Distancing – das geht gar nicht! Sind Sie sicher?«

die Kombinationsstrategie aus negativem Virusnachweis (PCR), Schnelltests an Eingängen und FFP2-Maske? Oder ob komplette Schulschließungen besser wirken als die Kombination von Masken, Tests und Wechselunterricht? Ich bin sicher, Ihnen fallen noch ein paar weitere interessante Fragen dieser Art ein.

Jetzt werden Sie vermutlich sagen: So ein Narr, so ein Sofa-Epidemiologe! Fordern kann man sowas natürlich. Aber kontrollierte Interventionsstudien zu *Social Distancing*? Das geht doch gar nicht! Sind Sie da so sicher? Hat es denn jemand versucht bei uns? Und ist damit gescheitert – sodass wir wissen würden, wie man es mit einem modifizierten Ansatz besser machen könnte? Es sieht leider ganz so aus, als wäre das nicht der Fall.

Schon aus der Botswana-Studie sowie den beiden skandinavischen und einer weiteren geplanten, aber nie durchgeführten norwegischen Schulschließungsstudie hätten wir viel lernen können. Zunächst einmal, dass es ganz grundsätzlich machbar ist. Die Methoden für solche Studien stehen im Prinzip. Sie kommen aus der ganz normalen klinisch-epidemiologischen Studienroutine, aber auch von ran-

domisiert kontrollierten Interventionen, die mittlerweile auch in den Erziehungs-, Wirtschafts- und Sozialwissenschaften durchgeführt werden. Man kann solche Studien sowohl auf der Ebene von Individuen wie auch derjenigen von Gruppen machen. Letzteres zum Beispiel in sogenannten *Cluster-Randomised Trials*, die auch in klinischen Fragestellungen häufig eingesetzt werden.

Einfach ist das natürlich nicht, ganz besonders unter den Bedingungen einer Pandemie. Um ein brauchbares Protokoll für solch eine Studie aufzusetzen, muss man sich eine Menge Gedanken machen.

Nehmen wir ruhig das Beispiel Schulschließungen: Welche „Dosis“ und welches Timing soll die Intervention haben? Randomisiert man Schulschließung versus Wechselunterricht und verringerter Klassenstärke? Welche Klassenstufen sollen untersucht werden, wie groß dürfen die Klassen sein, wie oft wird gelüftet? Welchen primären *Outcome* wählt man? – SARS-CoV-2-Infektionen, na klar! Aber in welchem Kollektiv? Im Landkreis, in der Umgebung der Schule, nur bei Eltern und Schülern?

Außerdem will man ja auch etwas über die sonstigen Auswirkungen erfahren. Führen solche Schließungen zum Beispiel spä-

#### PAUL EHRLICH-STIFTUNG

#### AUSSCHREIBUNG

Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Nachwuchspreis für hervorragende biomedizinische Forschung an deutschen Forschungseinrichtungen

Dieser Preis wird von der Stiftung einmal jährlich an **eine\*n promovierte\*n Nachwuchswissenschaftler\*in** verliehen, die/der an einer Forschungseinrichtung in Deutschland **herausragende Leistungen auf dem Gebiet der biomedizinischen Forschung** erbracht hat. Die Höhe des Preisgeldes beträgt bis zu €60.000. Das Preisgeld darf ausschließlich forschungsbezogen verwendet werden.

#### Preisträger\*innen der letzten 5 Jahre

2021 Elvira Mass  
2020 Judith Reichmann  
2019 Dorothee Dormann  
2018 Tim Julius Schulz  
2017 Volker Busskamp

#### Forschungsthemen

The role of macrophages in health and disease  
Chromosome segregation at the beginning of life  
Molecular mechanisms of neurodegeneration  
Stem cell biology and development of metabolic disorders  
Stem cell-derived neuronal cells and functional circuits

**Die Vergabe und Preisverleihung findet in Form einer feierlichen Übergabe durch die Stiftung am 14. März 2022 in der Paulskirche Frankfurt statt.**

Vorschlagsberechtigt sind Hochschullehrer\*innen sowie leitende Wissenschaftler\*innen von Forschungseinrichtungen in Deutschland. Selbstbewerbungen werden nicht berücksichtigt. Zum Zeitpunkt der Preisverleihung soll der/die Preisträger\*in das vierte Lebensjahrzehnt noch nicht vollendet haben und keine Lebenszeitprofessur oder vergleichbare Position innehaben. Vorschläge werden ausschließlich in elektronischer Form per E-Mail bis zum **11. April 2021** erbeten. Sie sollen eine detaillierte Begründung, ein Schriftenverzeichnis sowie die drei wichtigsten Publikationen und ein *Curriculum Vitae* der/des Vorgeschlagenen zusammengefasst in einer PDF-Datei enthalten.

**Bitte richten Sie Ihre Vorschläge an den Vorsitzenden der Auswahlkommission:**

Prof. Dr. Robert Tampé, Institut für Biochemie, Biozentrum, Goethe-Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 9, 60438 Frankfurt a.M., paul-ehrllich-nachwuchspreis@uni-frankfurt.de

Der/die Preisträger\*in wird vom Stiftungsrat auf Vorschlag einer Auswahlkommission ernannt. Kandidat\*innen der engeren Wahl werden zuvor zu einem Symposium nach Frankfurt am Main eingeladen. Informationen dazu erteilt:

Christel Fäßler, Tel. 069 798-17250, paul-ehrllich-nachwuchspreis@uni-frankfurt.de  
<https://www.uni-frankfurt.de/44953552/Nachwuchspreise#pen>

# Einfach mal testen!

## BWOOP!



Foto: Alexander Sidemay

LABORJOURNAL  
Newsletter

Neuigkeiten  
Meinungen  
Lustige Zeichnungen  
E-Paper  
Stellenanzeigen

kommt etwa alle 14 Tage



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

ter zu schlechterem Bildungsniveau und Abschlüssen? Aber nach welcher Zeit, und wie gemessen?

Im Schulschließungsfall geht das schließlich auch nicht auf der Ebene von Individuen. Man kann nicht einzelne Schülerinnen und Schüler aus einer Klasse in die Studiengruppen randomisieren. Also muss man Schulen oder Schulbezirke randomisieren. Würden Eltern bei so etwas zustimmen? Inwieweit ist ihre Einwilligung überhaupt nötig? Der Staat fragt die Eltern ja auch nicht, bevor er Schulen auf- oder zumacht.

Ethisch ist so etwas immer dann unproblematisch, wenn man nicht weiß, welche Maßnahme besser ist – also wenn potenzieller Nutzen und Risiko bei Intervention und Kontrolle gleich verteilt sind. Die Ethiker nennen das Equipose. Bei Schulschließungen ist das der Fall. Aber selbst wenn eine Ethikkommission zustimmt, welche Schulbehörde würde dabei mitmachen? Würde es einen Aufstand von unwilligen Eltern geben?

Fragen über Fragen. Und so sieht man an diesem Beispiel, dass es ganz und gar nicht einfach ist, solche Interventionen zu planen und durchzuführen. Aber man könnte sich ja zunächst etwas einfachere und ebenso wichtige Fragestellungen vornehmen – wie beispielsweise, welche Hygienemaßnahmen in Restaurants wirksam sind.

Sollten Sie jetzt denken, das geht doch sowieso alles nicht, denn wir sind ja schon mitten im Lockdown – dann irren Sie sich. Man bräuchte die zeitliche Sequenz ja nur umzudrehen und nicht die Einführung der Maßnahme, sondern deren Lockerung als Intervention zu testen. Außerdem wechseln wir ständig von strengeren zu weniger strengen Maßnahmen und wieder zurück – eigentlich also ideale Bedingungen für kausale Studien.

Mein Punkt ist allerdings vielmehr: Solange man sich gar nicht auf den Weg macht und somit nicht versucht, Hindernisse zu überwinden sowie neue Untersuchungskonzepte und Methoden zu entwickeln – solange ist das Argument, dass man die Blackbox „Lockdown“ nicht knacken könne, falsch und gefährlich. Und selbst wenn man jetzt tatsächlich keine Antworten mehr bekäme, die in dieser Pandemie politische Entscheidungen auf eine rationale Grundlage stellen würden: Die nächste Pandemie kommt bestimmt. Vielleicht sind wir ja sogar schon mittendrin, mit irgendeiner der Mutanten. Insbesondere wenn die derzeitigen Impfstoffe gegen eine davon tatsächlich nicht mehr wirken sollten. Denn dann hieße es: Und ewig grüßt das Murmeltier – Lockdown, Lockerung, Lockdown... und so weiter.

Aber was regt ich mich eigentlich über das Fehlen randomisiert kontrollierter Studi-

en auf? Bei uns werden ja nicht einmal einfach durchzuführende und extrem aussagekräftige observationale Studien und Datenerhebungen durchgeführt. Wissen wir, ob Pflegekräfte, Paketausfahrer oder Supermarktkassierer häufiger SARS-CoV-2-positiv sind – und häufiger symptomatisch? Wäre doch eigentlich recht gradlinig: Man müsste doch nur die Berufsgruppen melden, zusammen mit den Virus-Testergebnissen.

Und wieso kennen wir eigentlich nicht die Dunkelziffer der Infizierten – also derer, die nicht getestet wurden, aber dennoch vom Virus befallen waren? Das ist nicht nur für die Berechnung der infektiösen Mortalität wichtig, sondern auch für die Frage, wie weit man schon in Richtung Herdenimmunität ist. Wie wäre es dazu mit zufällig ausgewählten Stichproben, die in repräsentativen Regionen (Stadt, Landkreis, Bundesland,...) wiederholt getestet werden – so wie das in der ersten Welle in München gemacht wurde? Wieso gibt es eigentlich keine flächendeckende, systematische molekulargenetische Überwachung der Virusgenome? Wenn man erstmal zig Milliarden für die Pandemiebekämpfung ausgegeben hat, ist dieses Versäumnis zumindest ökonomisch nicht mehr zu begründen.

»In Botswana bekommen jetzt alle Familien mit Schulkindern Textnachrichten und Anrufe.«

Stattdessen starren wir wie hypnotisiert auf die tägliche Verkündung der gemeldeten Infektionszahlen, und auf die Vakzinierung. Vier Prozent des Forschungs-Outputs der gesamten Welt im Jahr 2020 befasste sich mit Corona. *PubMed* listet bereits über hunderttausend Artikel zum Thema. Mehr als 4.000 klinische Corona-Studien sind bei *Clinicaltrials.gov* registriert, mehrere hundert davon haben die Wirkung von Chloroquin getestet. Studien, die mittels einer randomisierten und kontrollierten Intervention herauszufinden versuchen, was bei der sozialen Distanzierung etwas nützt und was dabei schadet, kann man dagegen an einer Hand abzählen.

In Botswana kam übrigens heraus, dass sowohl Textnachrichten als auch Anrufe der Lehrer bei den Eltern und Schulkindern deren Interaktion signifikant verbessern konnten – und damit die Rechenfähigkeiten der Schülerinnen und Schüler gegenüber denjenigen in der Kontrollgruppe erhöhten. Deshalb kriegen jetzt alle Familien mit Schulkindern Textnachrichten und Anrufe.

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





## Erlebnisse einer TA Jagd vorbei

Am Montagnachmittag stürzt plötzlich ein Bachelor ins Labor: „Wo haben wir Xag1? Ich finde das nicht in unserer Enzymkiste.“

„Xag1? Das kannst du gar nicht in unserer Kiste finden, das haben wir noch nie gehabt“, antworte ich.

„Aber ich brauch' das heute!“

„Warum hast du mir nicht letzte Woche Bescheid gesagt? Dann hätte ich es bestellt.“

Er ringt verzweifelt die Hände. Nun bekomme ich doch Mitleid.

„Wir können im Freezer der Firma nachschauen, vielleicht ist es da ja vorrätig.“

Ein Hoffnungsschimmer überzieht sein Gesicht.

„Wie groß ist die Chance, dass es im Freezer liegt?“

„Na ja,...“

Die Wahrheit ist: Keiner von uns hat je Xag1 verwendet.

„Wenn du ein Jäger wärst, entspräche Xag1 einem kapitalen 16-Ender“, antworte ich.

Er guckt irritiert. Ich auch. Wie komme ich bloß auf diesen sonderbaren Vergleich? Hatte ich Hirschgulasch zum Mittagessen? Oder lief gestern „Bambi“ im Fernsehen?

„Ein absoluter Glücksfall“, übersetze ich mein Jägerlatein.

### Enzym gesichtet

Kurz darauf ziehen wir los. Ich ausgerüstet mit unserer Keycard, er mit leeren Händen. Hat wohl die Flinte nicht so schnell gefunden...

Am Freezer angekommen zeige ich ihm die bereit liegende Enzymliste. Dabei fühle ich mich wie ein Jagdführer, der seinem reichen Klienten die Liste der in seinem Revier zum Abschuss freigegebenen Tiere präsentiert.

Entgegen aller Wahrscheinlichkeit ist Xag1 dort tatsächlich aufgeführt.

„Freu dich nicht zu früh“, dämpfe ich den Jubelschrei des Bachelors und verweise auf eine Angabe in der Liste, die den Xag1-Bestand im Freezer – oder im „Revier“ – mit einem einzigen Aliquot beziffert.

„Der Freezer wird jeden Mittwoch aufgefüllt. Sollte jemand seitdem das Aliquot entnommen haben, muss dein Experiment bis nächste Woche warten.“

### Keinerlei Fluchttreflex

Nun dringt unsere kleine Jagdgesellschaft in das kalte Revier der Enzyme vor.

Tief im Unterholz, genauer gesagt in Fach 14, spüren wir tatsächlich das entsprechende Enzym auf. Es zeigt keinerlei Angstreaktion oder Fluchttreflexe. Ein Verhalten, das ausschließlich bei selten benutzten Enzymen vorkommt, die bisher weitgehend ungestört von Menschen in ihrem Territorium lebten. Die „Big Five“ unter den Enzymen – BamH1, EcoR1, Nco1, Xho1 und Hind3 – haben hingegen ausgeprägte Fluchttinstinkte entwickelt.

Unser Xag1 ist ein ausnehmend schönes Exemplar, tadellos in Etikett und Farbe.

„Sag rechtzeitig Bescheid, wenn es zur Neige geht“, streue ich noch eine pädagogische Botschaft ein, während ich den Strichcode auf dem Tütchen einscanne.

„Hoffentlich hat Xag1 dann keine Schonzeit“, ulkt der Bachelor und zieht glücklich von dannen. Eigentlich hätte ich ihn noch mit seiner Beute fotografieren müssen, aber er kann sich ja stattdessen später das leere Aliquot ausstopfen und als Trophäe über seinen Platz hängen.

Enzym aufgespürt, Bachelor zufrieden, Jagd vorbei. Halali!

Maike Ruprecht

# Dress



# Code

## 15 Euro



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

## Corona-Club

» Um den molekularen Mechanismen einer Coronavirus-Infektion näherzukommen, bestimmte ein Team um Emanuel Wyler und Markus Landthaler vom Berliner Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) die Genexpressionsprofile von drei menschlichen Epithel-Zelllinien, die mit SARS-CoV und SARS-CoV-2 infiziert waren. Insbesondere in der Lungenepithel-Zelllinie Calu-3 stimulierte SARS-CoV-2 die angeborene Immunantwort zweifach stärker als SARS-CoV. Zudem stieg mit der Expression der mikroRNA mir155 ein zentraler Regulator der Immunantwort an. Mit Einzelzell-RNA-Sequenzierung zeigten Wyler et al., dass Virusinfektions-induzierte Gene umfassend hochreguliert wurden, während Komponenten der Interferon-Antwort sowie pro-inflammatorische Zytokine nur in einer kleinen Anzahl infizierter Zellen exprimiert wurden. Zudem identifizierten die Berliner das Hitzeschockprotein 90 (HSP90) als Infektions-„Player“. Gerade in humanen Atemwegsepithelzellen reduzierte dessen Hemmung sowohl die virale Replikation wie auch die Expression pro-inflammatorischer Zytokine. (iScience 24(3): 102151) -RN-

» Die Suche nach Zielstrukturen für potenzielle COVID-19-Therapien läuft auf Hochtouren. Einen möglichen Kandidaten spürte jetzt ein Team um die Gießener Virologen John Ziebuhr und Heiko Slanina in der RNA-Polymerase von SARS-CoV-2 auf. Diese besitzt, wie bei anderen Coronaviren auch, eine Domäne, die als NiRAN bezeichnet wird und für die Virusreplikation essenziell ist. Wie Slanina et al. fanden, katalysiert sie eine sogenannte Protein-NMPylierung. Dabei überträgt die RNA-Polymerase mittels ihrer NiRAN-Domäne ein Nucleosidmonophosphat (NMP) aus der Spaltung eines Nucleosidtriphosphats (NTP) hochspezifisch auf das freie Aminoende des viralen RNA-Bindeproteins Non Structural Protein 9 (NSP9). Eine effektive Drosselung der NSP9-NMPylierung durch gezielte Mutationen in der NiRAN-Domäne brachte auch die Virusreplikation in Zellkulturen zum Erliegen. Wieder also scheint ein Ziel erkannt – jetzt ginge es um „Geschosse“, die es auch im wahren Leben treffen. (P.N.A.S. 118 (6): e2022310118) -RN-

## München

### Wachstumsschub für Kalk-Bakterien

Jörg Overmann, Direktor des Leibniz-Instituts DSMZ – Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen berichtete einmal im Laborjournal-Gespräch: „Einer meiner Kollegen sagt immer, dass die Nicht-Kultivierbarkeit von Mikroorganismen keine Eigenschaft der Mikroorganismen ist, sondern desjenigen, der versucht, sie zu kultivieren. Die Organismen wachsen ja in der Natur. Wenn man sie im Labor nicht kultivieren kann, bedeutet das, dass man die geeigneten Umweltbedingungen noch nicht einstellen kann.“ Wobei er nachfolgend jedoch durchaus einräumte, dass „das in manchen Fällen sicherlich schwierig ist“.

Einen besonders schwierigen Fall stellt das gram-positive, stäbchenförmige Bakterium *Sporosarcina pasteurii* dar – trotz großen Interesses, es effizient zu kultivieren. Schließlich ist *Sporosarcina* über Ureolyse zur mikrobiell induzierten Calcitfällung (MICP) in der Lage und kommt daher für eine ganze Reihe von Anwendungsmöglichkeiten in der Biozementierung in Frage – zum Beispiel für die Rissheilung im Beton, zur Staubkontrolle im Tagebau oder zur Fixierung von Schwermetallen in Böden, sodass diese nicht in das Grundwasser

gelangen können. Doch selbst mit diesem hohen Anreiz waren die Erfolge in der Kultivierung von *Sporosarcina* bisher eher bescheiden.

Ein Team um Seniorautor Robert Huber und Doktorand Frédéric Lapierre von der Hochschule München konnte dies im Rahmen des interdisziplinären Forschungsprojekts *MicrobialCrete* nun ändern (*Sci. Rep.* 10: 22448). Mithilfe eines automatisierten Mikrobioreaktorsystems konnten Lapierre und Co. die Nährstoffanforderungen der Bakterien genauer als zuvor bestimmen. Entsprechend stellten sie nachfolgend ein Medium zusammen, das bislang unbekannte Defizite an essentiellen Biomolekülen ausglich, den Nährstoffbedarf spezifischer abdeckte sowie besser nutzbare Kohlenstoffquellen bereitstellte. Zusammen mit einigen weiteren Optimierungen konnten sie damit die Produktion der Mikroorganismen im Vergleich zu vorher publizierten Prozeduren um das Fünffache steigern.

Laut Lapierre sei damit „ein wichtiger Beitrag zur Industrialisierung der Biozementierung geschaffen, um nachhaltige Anwendungen in der Bauindustrie und der Umwelttechnik zu etablieren“. -RN-

## Saarbrücken / Kaiserslautern

### Zellteilung unter der Fuchtel

Wenn zwei Vorgänge im Zellgeschehen zeitlich gekoppelt sind, stellt sich unmittelbar die Frage: Welcher Vorgang ist der Taktgeber, und welcher folgt dem Takt?



Hefezellen Foto: Lallemand Plant Care

Ein Beispiel liefert die Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae*. Deren Stoffwechselzyklus ist nach einem ultradianen Oszillator getaktet, der im Gegensatz zur zirkadianen Uhr mit kürzerer Periode läuft. Darin eingepasst sind etwa Transkriptions- und Redoxzyklen – die Zellteilung ist eng synchronisiert damit. Doch sind die rhythmischen Änderungen im Stoffwechsel nun Taktgeber für die Zellteilung oder vielmehr eine Folge davon?

Unter Federführung von Bruce Morgan, Professor für Biochemie an der Universität des Saarlandes, präsentiert ein Team aus Saarbrü-

cken und Kaiserslautern jetzt starke Indizien für den Stoffwechsel als Taktgeber (*Nat. Chem. Biol.*, doi: 10.1038/s41589-020-00728-9).

„Mittel zum Zweck“ war der Wasserstoffperoxid-Spiegel, der im Rahmen des Redox-Zyklus ebenfalls dem ultradianen Rhythmus unterworfen ist. Im Zentrum dieses Prozesses steht das Protein Peroxiredoxin, das sich mit hoher Affinität von Wasserstoffperoxid oxidieren lässt, um dessen potenziell zellschädigender Wirkung zuvorzukommen. Inaktivierten Erstautor Prince Saforo Amponsah et al. Peroxiredoxin, wurde der Stoffwechselzyklus unterbrochen und die Kopplung mit der Zellteilung aufgehoben. Derart „enttartet“ teilen sich die Zellen daraufhin komplett unabhängig vom Stoffwechsel. In weiteren Experimenten konnten Morgan und Co. durch Zugabe von Thiol-Disulfid-Oxidations- und -Reduktionsmitteln das Umschalten zwischen verschiedenen Abschnitten des Stoffwechselzyklus gezielt modulieren – und damit präzise steuern, wann die Zellen in den Teilungszyklus ein- und austreten.

Was letztlich klar darauf hindeutet, dass in der Hefe die Zellteilung klar „unter der Fuchtel“ des Stoffwechselzyklus stehen dürfte. -RN-





## Schöne Biologie Gesetzes- grenzen

Es war in den Fünfzigerjahren des letzten Jahrhunderts, dass die Physik nachhaltig von der Biologie enttäuscht wurde. Bis dahin waren viele Physiker fest davon überzeugt, dass sich hinter „dem Leben“ garantiert neue physikalische Gesetze verbergen würden. Schließlich boten sich ihnen die Organismen als etwas derartig Komplexes dar, dass sie sich unmöglich mit den etablierten, vergleichsweise einfachen Gesetzen der Physik komplett erklären lassen könnten – so meinten sie.

Diese Euphorie wurde durch die Entschlüsselung der DNA-Struktur samt der molekularen Mechanismen von Vererbung und Genexpression jäh gestoppt. Gerade beim zentralen Prozess der genetischen Replikation, wo besagte Physiker am ehesten fundamental Neues erwartet hatten, schauten sie in die Röhre. „Es sind lediglich Wasserstoffbrücken“, fasste damals einer von ihnen enttäuscht zusammen.

Die Biologie wird den Physikern sehr wahrscheinlich auch weiterhin keine neuen Gesetze bescheren, selbst wenn einige wenige von ihnen beim Funktionieren unseres Gehirns noch einen kleinen Schimmer Hoffnung haben. Der Rest ihrer Zunft tröstet sich schon lange mit der Tatsache, dass folglich die Gesetze der Physik die Biologie umgekehrt in ihre Schranken weisen.

Dabei reizt die Biologie allerdings so manches dieser Gesetze bis zur äußersten Grenze aus. Das geht etwa los bei der Quantenphysik, deren Gesetze die Kohlenstoffchemie auf perfekte Weise zur Gestaltung allen organischen Lebens ausnutzt. Und setzt sich fort bei der Thermodynamik, deren Regeln Proteine und andere Makromoleküle gerade bei ihren Faltungen bis zum Anschlag in Anspruch nehmen.

Oder anders: Nehmen wir die Aerodynamik und den Hummelflug. Lange war nicht klar, warum die Brummer nicht vom Himmel fallen. Schließlich produzieren Flügel Auftrieb, indem die Luft schneller über ihre

Oberseite als unter ihnen hindurchströmt. Als Folge entsteht ein Unterdruck an der Oberseite – und dadurch letztlich ein Sog, der den Körper nach oben zieht. Dieser Auftrieb ist umso größer, je länger die Flügel sind und je schneller die Vorwärtsbewegung des Flugobjekts ist. Und das konnte mit den kleinen Flügeln der fetten, lahmen Hummeln doch eigentlich nicht funktionieren.

Tut es aber doch. Und zwar einerseits, indem die Tiere durch ihren flexiblen Flügelschlag spezielle Luftwirbel erzeugen. Vor allem aber, weil sie beim Rückschlag ihre Flügel zusammenklatschen und die Luft dazwischen herausdrücken. Schleudert die Hummel ihre Flügel für den Vorderschlag wieder auseinander, strömt die Luft umso stärker in die „Unterdruck-Lücke“ und verbessert nochmals die Zirkulation über der Flügeloberfläche. Das Resultat: Auftrieb-Aerodynamik *at its best*.

Auf ähnlich verblüffende Weise wurde gerade der kleine marine Flohkrebs *Dulichella cf. appendiculata* zum Beschleunigungs-Weltrekordler im Rahmen einer wiederholbaren Bewegung gekürt (*Curr. Biol.* 31(3): PR116-7). Seine Scheren schnappen in einer Zehntausendstelsekunde auf und erzeugen dabei so heftige Wasserstrahlen, dass sich spontan Dampfblasen entwickeln – ein Effekt, den die Physik als Kavitation bezeichnet. Diese Kavitationsblasen wiederum implodieren nach kurzer Zeit mit lautem „Plopp“, wobei Drücke von mehreren Tausend Bar entstehen können – ein Vorgang, der zu den energiereichsten überhaupt auf unserem Planeten gehört.

Warum die Tierchen das machen, wissen die Autoren der betreffenden Studie noch nicht – momentan fragen sie sich eher, wie sie diese Energieausbrüche überhaupt überleben. Und haben nebenbei noch ein weiteres Beispiel geliefert, dass die Physik nun wirklich nicht weiter enttäuscht sein muss von der Biologie. Auch ohne neue Gesetze.

Ralf Neumann

## IMPRESSUM

### Laborjournal 27. Jahrgang | Heft 3/2021

gegründet 1994  
von Hanspeter Sailer † und Kai Herfort

ISSN: 1612-8354  
Einzelpreis: 3,50 Euro

#### Verlag und Herausgeber:

Lj-Verlag GmbH & Co. KG  
Seitzstraße 8  
D-79115 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. +49-761-35 73 8  
Kai Herfort (-28 68 69)  
Harald Zähringer (-29 25 886)  
Juliet Merz (-29 25 887)  
E-Mail: redaktion@laborjournal.de

#### Titelbild:

©Anastasia und GraphicsRF (beide  
AdobeStock);  
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

# Ein Vibrator für Zellen

**AUGSBURG:** Nach einer Hüft-OP sollen die Patienten möglichst schnell wieder fit werden. Biophysiker versuchen deshalb, mithilfe von Schallwellen die Wundheilung zu beschleunigen.

Rund 200.000 Menschen erhalten in Deutschland jedes Jahr ein künstliches Hüftgelenk. Je nach Operationstechnik entsteht dabei eine mehr oder weniger große Wunde, die verheilen muss, bevor der Patient das Krankenhaus verlassen kann. Denn dort, wo die natürliche Barriere des Gewebes gestört ist, können Krankheitserreger in den Körper eindringen und schwere Infektionen verursachen. Kein Wunder, dass Forscher mithilfe von entzündungshemmenden Substanzen und Wachstumsfaktoren versuchen, die Wundheilung zu beschleunigen.

Auf den ersten Blick ungewöhnlich erscheint dagegen der Ansatz, Ultraschallwellen dafür einzusetzen. Tatsächlich funktioniert die Methode, allerdings mit verschiedenen Nachteilen. So dringen Ultraschallwellen nur schlecht ins Gewebe ein und können außerdem nur mit geringer Intensität eingesetzt

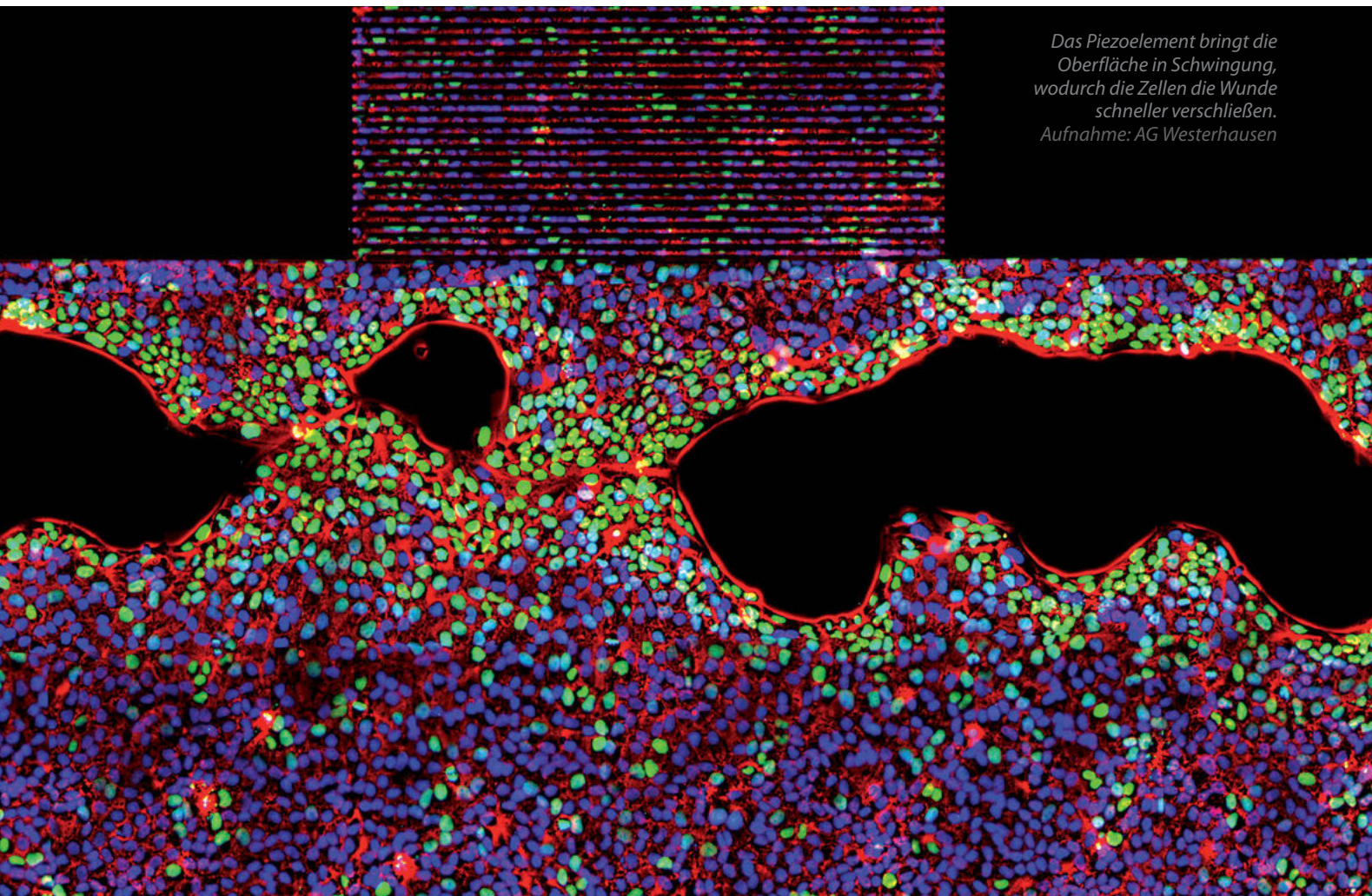
werden, da sie sonst das Gewebe zu stark erwärmen. Für die Anwendung im Inneren des Körpers wie nach einer Hüft-OP sind Ultraschallwellen deshalb eher nicht geeignet.

## Schwingende Chips

Eine Alternative könnten sogenannte akustische Oberflächenwellen sein, die Christoph Westerhausen von der Universität Augsburg mit seinem Team aus Physikern, Chemikern sowie Materialwissenschaftlern am Institut für Physik und Institut für theoretische Medizin erforscht. „Wir interessieren uns generell dafür, biologische und medizinische Phänomene auf physikalische Mechanismen zu reduzieren“, so der Physiker. „Die Ergebnisse, die wir an den daraus abgeleiteten Modellen erhalten, führen wir dann auf das biologische Objekt zurück.“ Einer der Forschungs-

schwerpunkte sind Schallwellen-induzierte Hybridsysteme, mit denen sich Zellen beeinflussen lassen (*Journal of Physics D: Applied Physics* 52.35: 353001). „Je nach Amplitude können wir Schallwellen ganz unterschiedlich nutzen, um die Wundheilung zu erforschen“, erklärt Westerhausen. „Leise‘ Wellen mit kleiner Amplitude dienen beispielsweise der Sensorik. Wir können damit erfassen, wie weit die Heilung einer Wunde vorangeschritten ist (*Biosensors and Bioelectronics* 173: 112807). Mit ‚lauteren‘ Wellen – also solchen mit größerer Amplitude – kann man Zellen dagegen in eine bestimmte Position zwingen.“

Eher sanft wirken die akustischen Oberflächenwellen, die Westerhausens Team auf einem Chip mit piezoelektrischer Oberfläche erzeugt. Wird der Chip unter Spannung gesetzt, beginnt seine Oberfläche zu schwingen.



Das Piezoelement bringt die Oberfläche in Schwingung, wodurch die Zellen die Wunde schneller verschließen.  
Aufnahme: AG Westerhausen



Die Welle breitet sich von der Oberfläche ins umgebende Medium aus und dringt mit etwa einer halben Wellenlänge in die auf dem Chip platzierten Zellen ein. Ein ganz wesentlicher Vorteil ist dabei, dass die Welle direkt am Chip entsteht, wie Westerhausen erklärt: „Ultraschallwellen entstehen, wenn ein Körper schnell schwingt. Es handelt sich um Dichtewellen, bei denen sich lokal der Druck ändert und die sich im Medium ausbreiten. Mit der Entfernung werden sie stark gedämpft. Im Unterschied dazu dringen elektromagnetische Wellen gut ins Gewebe ein. So könnten wir einen Chip, der mit einem künstlichen Hüftgelenk verbunden ist, drahtlos über Funk ansteuern und die Oberflächenwelle direkt im Körper erzeugen.“

Um die Wirkung der Wellen zu erforschen, platzierten die Forscher eine künstliche Wunde auf dem Chip. Prinzipiell ließe sich eine solche Wunde herstellen, indem eine einschichtige Zellkultur mechanisch verletzt wird. „Hier besteht aber die Gefahr, dass die Ergebnisse durch Veränderungen, die in den verletzten Zellen stattfinden, beeinflusst werden“, gibt Westerhausen zu bedenken. Aus diesem Grund wird eine ausgefeiltere Methode angewendet: Dafür bringen die Forscher zuerst ein vorgefertigtes Polymerklötzchen auf dem Chip auf, in dessen Innerem sich zwei Kammern befinden. Zwischen den Kammern bleibt ein Spalt von einem halben Millimeter frei. In die Kammern geben sie dann eine Lösung mit Zellen, die sich vermehren, bis der Boden mit einer Einzellschicht bedeckt ist. Das Klötzchen kommt dann weg und übrig bleibt eine durchgängige Zellschicht mit einem Spalt von einem halben Millimeter – die künstliche Wunde.

## Vibration macht wanderfreudig

Passend zur anvisierten Anwendung in einem künstlichen Hüftgelenk verwendete die Gruppe für die Versuche zuerst Zellen einer Knochenkrebszelllinie. Tatsächlich konnten die Augsburger 2016 zeigen, dass ihre akustischen Oberflächenwellen dazu führten, dass die Knochenzellen die Wunde um 15 Prozent schneller schlossen (*Biomater. Sci.* 4: 1092). In ihrer aktuellen Veröffentlichung konnten sie nun bestätigen, dass dieser Effekt auch bei anderen Zelltypen zu sehen ist und das zum Teil sogar noch ausgeprägter (*PNAS* 117: 31603). Die Wellen beschleunigten das Wachstum der Epithelzelllinie MDCK-II sogar um 135 Prozent. Epithelzellen sind für die Prozesse der Wundheilung und Regeneration essenziell, da sie natürlicherweise Gewebe bedecken und schützen. Dass die Oberflächenwellen ihr Wachstum im Exper-

iment stärker beeinflussen, hängt möglicherweise mit den unterschiedlichen Eigenschaften der Zellen zusammen, wie Westerhausen darlegt: „Knochenkrebszellen sind mesodermale Zellen ohne Polarität, die sehr mobil sind, sich aber nicht kollektiv fortbewegen. Die ektodermalen Epithelzellen haben dagegen eine apikale und eine basale Seite. Durch *Tight-Junction*-Membranproteine sind sie fest miteinander verbunden und migrieren kollektiv.“

Das beobachtete beschleunigte Schließen der Wunde kann prinzipiell auf zwei Effekte zurückzuführen sein. Zum einen ist es möglich, dass die Zellen sich häufiger teilen. Sie könnten aber auch vermehrt von den Wundrändern in die Wunde einwandern. Tatsächlich war die Proliferation der Zellen auf dem Chip doppelt so hoch, wenn Oberflächenwellen vorhanden waren. Da dies allerdings alle Orte auf dem Chip betraf, auch solche, die außerhalb des Einflussgebiets der Wellen lagen, musste es für diesen Effekt eine andere Erklärung geben. „Die Oberflächenwellen erzeugen als Nebeneffekt eine Strömung im Nährmedium auf dem Chip“, erklärt Westerhausen. „Wir konnten zeigen, dass dieser *Streaming*-Effekt für die verbesserte Proliferation verantwortlich ist. Die Migration wird dagegen vom *Streaming*-Effekt nicht beeinflusst und lässt sich direkt auf die Oberflächenwellen zurückführen.“ Dazu passt auch, dass die Forscher ausschließen konnten, dass das durch die akustischen Oberflächenwellen erzeugte elektrische Feld einen Einfluss auf die Wundheilung hatte. Wenn sie ein elektrisches Hochfrequenzfeld alleine anlegten, ohne die Oberflächenwellen, hatte dies keinen Einfluss auf die Wundheilung.

## Den Mechanismus im Blick

Was aber macht nun die mechanische Stimulation mit den Zellen? Wichtig war erst einmal, dass sie diese nicht schädigen. Als Maß für Zellstress wird gerne die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) verwendet, die bei Nekrose und programmiertem Zelltod entstehen. Mithilfe von Fluoreszenz-*Imaging* konnten die Forscher in einer Kollaboration mit Regina Fluhrer, Inhaberin des Lehrstuhls für Biochemie und Zellbiologie an der Medizinischen Fakultät



Good Vibrations – Christoph Westerhausen setzt künstliche Wunden heilenden Schwingungen aus. Foto: Uni Augsburg

der Universität Augsburg, zeigen, dass durch akustische Oberflächenwellen stimulierte Zellen nicht mehr ROS bildeten als nicht-stimulierte Zellen – also mit großer Wahrscheinlichkeit nicht stärker gestresst waren.

Was die Vibration in den Zellen auslöst, wollen die Forscher nun in weiteren Experimenten klären. Bekannt ist, dass mechanische Stimulation die interne Calciumkonzentration erhöhen kann und dass das wiederum die Zellmigration anregt. Ob dies die Wirkung der Oberflächenwellen erklärt, soll zukünftig genauso untersucht werden wie die Rolle von mechanosensitiven Proteinen. „Besonders interessant für uns ist auch, wie beispielsweise Herzmuskelzellen, die normalerweise deutlich stärkeren mechanischen Deformationen ausgesetzt sind als Epithelzellen, auf die Oberflächenwellen reagieren“, sagt Westerhausen. Bereits begonnen haben Untersuchungen an einer Nierenzelllinie, in der sich Proteasen modifizieren lassen, die einen Einfluss auf die Zelladhäsion und damit auf die Migration haben. Wenn alles läuft, wie es sich die Biophysiker vorstellen, kommen die Chips zukünftig in künstlichen Hüftgelenken zum Einsatz. Sie müssten dann allerdings aus einem Material bestehen, das sich im Körper mit der Zeit auflöst, um eine erneute Operation zu vermeiden. „Aber auch die Behandlung von äußeren Wunden wäre denkbar“, blickt Westerhausen in die Zukunft. „Dabei würde die drahtlose Übertragung wegfallen, aber man müsste ein flexibles Substrat verwenden, das man in ein Pflaster integrieren kann.“

Larissa Tetsch

# Dem Phantomton auf der Spur

MAGDEBURG/GÖTTINGEN/ERLANGEN: Tinnitus ist ein bisher wenig verstandenes Phänomen. Ein nationales Forscherteam liefert nun neue Erkenntnisse zur Physiologie der unliebsamen Ohrgeräusche.

Ein Rauschen oder Klingeln im Ohr haben die meisten vermutlich schon einmal erlebt. Für viele sind diese Phantomgeräusche jedoch permanentes Übel. Nach Angaben des Vereins Deutsche Tinnitus Liga leiden derzeit circa drei Millionen Menschen in Deutschland unter einem chronischen Tinnitus, also Ohrgeräuschen, die länger als drei Monate anhalten. Wie es jedoch genau zu diesen Phantomgeräuschen kommt, ist noch nicht völlig ge-

klärt. Den Wissenschaftlern des Magdeburger Leibniz-Instituts für Neurobiologie (LIN) gelang es unter der Leitung von Frank Ohl, Licht in die Hirnprozesse zu bringen, die dem Tinnitus zugrunde liegen könnten (*Front. Neurosci.* 14: 598406).

Zwischen dem Beginn der Arbeiten und der jetzigen Veröffentlichung liegen jedoch einige Jahre. „Wie lange das gedauert hat, will ich fast gar nicht sagen“, scherzt Marcus

Jeschke, einer der beiden Erstautoren der Studie und heute Leiter der Gruppe Kognitives Hören bei Primaten am Deutschen Primatenforschungszentrum in Göttingen. Die Experimente seien schon 2011 durchgeführt worden. Der Grund für die späte Veröffentlichung liege laut Jeschke in der interdisziplinären Natur des Projektes, das in Zusammenarbeit mit dem ehemaligen Magdeburger Kollegen Holger Schulze, heute Leiter der Experimentellen HNO-Heilkunde an der Friedrich-Alexander-Universität Nürnberg, entstanden sei.

Mitautor Schulze war es, der die Forschung zu diesem Thema überhaupt angestoßen hat, erinnert sich Max Happel, ebenso Erstautor der Studie und heute Leiter der AG CortXplorer am LIN: „Er war der Erste von uns, der sich mit Schalltraumata beschäftigt hat. Davon ausgehend haben Marcus und ich dann mit ihm in Magdeburg eine Kooperation begonnen.“ Jeschke ergänzt: „Wir haben uns dort seit langem mit den Zusammenhängen zwischen dem Hörsystem und Lern- sowie Gedächtnisphänomenen beschäftigt. Das heißt, Plastizitätsphänomene haben in unseren Arbeiten schon immer eine Rolle gespielt. Dabei kam irgendwann die Frage auf, was sich denn im Gehirn ändert, wenn ein Tinnitus entsteht oder ein Schalltrauma ausgelöst wird.“

## Ein vermeintlicher Exot

Dieser Frage gingen die Forscher mithilfe Mongolischer Wüstenrennmäuse (*Meriones unguiculatus*) nach. Diese exotisch anmutenden Versuchstiere seien in der Hörforschung jedoch gang und gäbe, wie LIN-Wissenschaftler Happel schildert: „Das Hörsystem dieser Wüstenrennmäuse ist relativ gut untersucht. Wir wissen anatomisch und physiologisch sehr genau, wie die Schallwellen von der Hörschnecke, der Cochlea, über das zentrale Nervensystem bis in die Hörrinde, dem auditiven Kortex, transportiert werden.“ Zudem sei der Frequenzbereich, in dem die Tiere hören und kommunizieren, dem des Menschen sehr ähnlich.

Die Neurowissenschaftler platzierten eine Elektrode im Gehirn der Rennmäuse, die über 32 Messpunkte verfügt und alle Schichten des auditiven Kortex umfasst. Zunächst maßen die Forscher, wie die Versuchstiere normale Töne verarbeiteten. „Die Hörrinde ist topographisch so geordnet wie die Cochlea. Dort gibt es Bereiche, die einen Eingang vom zu-



Wenn es im Ohr trillert, obwohl es mucksmäuschenstill ist, könnte das Gehirn dafür verantwortlich sein.  
Illustr.: Juliet Merz



gehörigen Abschnitt der Hörschnecke haben, also den gleichen Frequenzbereich abbilden“, erklärt Happel.

Die Elektrode positionierten die Forscher an einem bestimmten Frequenzbereich, um dort die unterschiedlichen Leitungsprozesse aufschlüsseln zu können. Diese verlaufen entweder innerhalb der Hörrinde oder kommen aus der Peripherie, wie Co-Erstautor Jeschke erläutert: „In den oberen Schichten des auditiven Kortex finden sich vor allem Verschaltungen aus anderen Teilen innerhalb des Kortexes. Diese verlaufen senkrecht zu unserer Messebene. Wir messen hier Aktivitäten, wenn ein anderer Frequenzbereich über intrakortikale Verbindungen auch das Areal der Elektrode mitaktiviert.“ Dies lässt sich anhand einer unausgeglichenen Ladungsverteilung über die Messelektrode nachweisen. Ein parallel zur Elektrode verlaufendes Signal, das also von der Cochlea über den Thalamus kommt, erzeugt eine Aktivierung, die sich über die Länge der Messebene ausbreitet. „Wenn das Signal entlang der Elektrode verläuft, gibt es Zellen, in die Ladungsträger einströmen. Diese müssen aber an anderer Stelle wieder ausströmen, sodass die Ladungsverteilung insgesamt ausgeglichen ist“, führt Jeschke weiter aus. Über die Messung der Ladungsdichteverteilungen lasse sich genau ableiten, woher ein Signal kommt. Diese Stromquellen-Dichte-Analyse veröffentlichten die Magdeburger bereits 2010 im *Journal of Neuroscience* 30(33): 11114-27).

Die Neurowissenschaftler setzten die Wüstenrennmäuse 75 Minuten lang einem Ton von zwei Kilohertz mit einem Schalldruckpegel von 115 Dezibel aus. Dies entspricht etwa der Lautstärke bei einem Rockkonzert, das in unmittelbarer Nähe der Lautsprecher genossen wird. Anschließend maßen die Forscher die Aktivierbarkeit des auditiven Kortex. Happel: „Direkt nach dem Schalltrauma ist bereits der Cochleateil geschädigt, der diesen Frequenzbereich abdeckt. Da der Input aus der Hörschnecke nun stark abgeschwächt ist, kommt es im Kortex zu Adaptationen.“ Selbst mit sehr lauten Tönen ließe sich die Hörrinde über den thalamischen Input dann nur noch sehr schwer aktivieren. Die sogenannte Schwellenverschiebung tritt ein. Der Kortex ist jedoch einen kontinuierlichen thalamischen Input dieses Frequenzbereichs gewöhnt und fängt an, den Wegfall zu kompensieren. „Wir konnten zeigen, dass die kortikalen Bereiche in diesem Fall beginnen, sich stärker mit ihren Nachbarn zu unterhalten“, erzählt Happel weiter.

*Marcus Jeschke (li.) und Max Happel sind zwar mittlerweile mit anderen Projekten beschäftigt, zusammen haben sie aber das Tinnitus-Phänomen untersucht.  
Fotos: Privat*

Die aktuellen Ergebnisse der Forscher fügen sich nahtlos in die der tschechischen Neurowissenschaftler um Ondřej Novák ein. Diese hatten 2016 eine verstärkte Aktivierung inhibitorischer Interneurone des Kortex bei gleichzeitiger Anregung von Neuronen der oberen Hörrindenschichten nach einem Schalltrauma nachgewiesen (*J. Neurophysiol.* 115: 1860-74).

Die Magdeburger wiederholten die Elektromessung vier bis sieben Wochen nach der Schalleexposition der Tiere. Dort zeigten sich weitere Anpassungen: Die thalamischen Eingänge waren auch nach mehreren Wochen weniger leicht aktivierbar. Allerdings zeigte sich insbesondere bei randständigen Frequenzbereichen um den geschädigten Abschnitt eine stärkere Projektion in den Kortex, welche die internen Verschaltungen kräftiger anregte.

### Kompensation der Kompensation

„Man kann dies nun so interpretieren“, resümiert Marcus Jeschke, „dass das Gehirn die anderen Eingänge verstärkt, um die durch das Schalltrauma entstandene Frequenzlücke zu schließen. Wir gehen davon aus, dass bei allen signalverarbeitenden Vorgängen über einen langen Zeitraum betrachtet stets ein gleichförmiger Zustand aufrechterhalten wird.“ So würden synaptische Verschaltungen beispielsweise am Tage verstärkt, wenn gelernt wird. In der Nacht werde die Gesamtaktivität aber wieder heruntergefahren, sodass in der Summe eine Art Gleichgewicht, die Homöostase, erreicht wird. „Nun kann das auditorische System diese im Schädigungsbereich nicht mehr ohne Weiteres leisten, da es ja keinen Input mehr gibt“, fährt Jeschke fort. Es wäre also denkbar, dass die Homöostase dann nur über die Aktivierung aus den anderen Kortexbereichen möglich ist.



Und hier liegt der Knackpunkt: Die übersteigerte Kommunikation der im Kortex abgebildeten Frequenzbereiche könnte eben genau zu den Phantomgeräuschen führen, die wir als Tinnitus kennen. Happel: „Es gibt da Parallelen zum Phantomschmerz, den Menschen in amputierten Gliedmaßen spüren. Obwohl beispielsweise das Bein fehlt und kein Input mehr von dort ins Gehirn gelangt, sind die neuronalen Verschaltungen noch da und können aktiviert werden.“

Allerdings muss ein Hörschaden nicht unbedingt zu einem Tinnitus führen. Schon in einer 2012 veröffentlichten Studie konnte das Forscherteam um Holger Schulze zeigen, dass nicht jede Wüstenrennmaus nach einem Schalltrauma einen Tinnitus entwickelt (*PLoS One* 7(10): e44519). Tiere, die kein Phantomgeräusch hörten, zeigten nach dem Trauma eine generell niedrigere Kortexaktivität. Bei den Tinnitus geplagten Individuen nahm diese jedoch nicht ab, sondern verstärkte sich in bestimmten Hirnbereichen noch. Die Wüstenrennmäuse, die kein Phantomgeräusch wahrnahmen, hörten allerdings schlechter als die Tiere mit Tinnitus. „Man erlebt also entweder Phantomgeräusche, kann aber sonst ganz gut hören, oder man hört schlecht, hat dafür aber keinen Tinnitus“, fasst Schulze zusammen.

Happel ist zuversichtlich, dass noch mehr aus den bereits bestehenden Daten herauszukitzeln ist. Allerdings sind die ehemaligen Kollegen mittlerweile sehr verstreut und mit anderen Projekten beschäftigt. „Wir würden wirklich gern zusammen daran weiterarbeiten, weil es ein sehr spannendes Thema ist, doch das gestaltet sich vor allem in Hinsicht auf experimentelle Arbeiten schwierig, wenn jeder woanders sitzt“, führt Jeschke aus. Dennoch haben die Neurowissenschaftler die Idee einer weiteren Zusammenarbeit noch nicht völlig begraben. *Tobias Ludwig*





## Stichwort des Monats

# Seneszenz

Im Laufe unseres Lebens funktioniert unser Körper mit seinen Geweben und Organen immer schlechter, es schleichen sich stetig neue Wehwehchen ein. Und auch auf zellulärer Ebene finden Alterungsprozesse statt, die als Seneszenz bezeichnet werden. Seneszente Zellen teilen sich nicht mehr und fallen wie in eine Art Tiefschlaf. Dabei sind sie nicht mehr wirklich am Leben, tot sind sie aber auch nicht. Gelegentlich erhalten sie deshalb den Spitznamen „Zombie-Zellen“.

Das Phänomen beschrieben zum ersten Mal 1961 die US-amerikanischen Gerontologen Leonard Hayflick und Paul Sydney Moorhead in humanen Fibroblasten (*Exp. Cell Res.* 25: 585-621). Sie vermuteten damals, die Seneszenz sei eine Art Schutzmechanismus: Zu alte Zellen schicke der Körper demnach in den Ruhestand, bevor sie gefährlich werden können, indem sie beispielsweise entarten.

### Gefährlich alt

Die Gerontologen hatten nicht Unrecht. Ein Team um Jan van Deursen von der *Mayo Clinic* in Rochester, USA, stellte die ausschließlich guten Absichten der Seneszenz jedoch Jahre später in Frage. Eine von der Gruppe konstruierte Mausmutante, bei der die Chromosomentrennung bei der Zellteilung beeinträchtigt ist, zeigte einen merkwürdigen Phänotyp. Die Forscher hatten erwartet, die Chromosomeninstabilität würde zu vermehrter Tumorbildung führen – doch das genaue Gegenteil war der Fall: Die Tiere entwickelten kaum Krebs, schienen allerdings vorzeitig zu altern (*Nat. Genet.* 36: 744-9). Die Mäuse entwickelten schon in jungen Jahren typische Alterserscheinungen wie Grauer Star, Muskelschwund und beeinträchtigte Wundheilung. Zusätzlich litten die Tiere unter Zwergenwuchs und Unfruchtbarkeit. Es stellte sich schließlich heraus, dass der Körper seine Zellen fortschreitend in einen Schlafzustand schickte, die Organe waren voll mit seneszenten Zellen.

Zombie-Zellen befeuern Alterungsprozesse aus zwei Gründen: Erstens kommt der Zellzyklus von Vorläuferzellen zum Stillstand,

wodurch Gewebe nicht mehr richtig repariert werden können. Zweitens können seneszente Zellen einen giftigen Cocktail produzieren, der aus Interleukinen, Chemokinen, Wachstumsfaktoren, Enzymen und inflammatorischen Zytokinen besteht, mit dem sie sich auch vor dem eigenen Immunsystem schützen. So schädigen oder töten sie sogar umliegendes Gewebe und bauen die Matrix ab. Entsprechende Zellen haben einen sogenannten seneszenz-assoziierten sekretorischen Phänotyp (SASP) und unterdrücken den programmierten Zelltod, die Apoptose.

Mit fortschreitendem Alter häufen sich im Körper immer mehr dieser Zombie-Zellen natürlicherweise an, das Immunsystem kann sie zwar teilweise noch erkennen und beseitigen, kommt mit zunehmender Anzahl mit den Aufräumarbeiten aber nicht mehr hinterher.

In der Zellkultur erreichen Zellen das Seneszenz-Endstadium nach zwei bis sechs Wochen, die Auslöser für die Stilllegung sind vielfältig. DNA-Schäden etwa durch altersbedingte Telomerverkürzung, aber auch Mutationen können Seneszenz begünstigen. Die Behandlung mit Chemotherapeutika oder die aberante Aktivierung von Onkogenen können Zellen ebenfalls in den Tiefschlaf versetzen. Seneszente Zellen sind Treiber von diversen Erkrankungen, die vor allem im Alter den Menschen das Leben schwer machen – etwa Demenz, Arteriosklerose, Diabetes und Arthritis.

Domhnall McHugh und Jesús Gil vom *Imperial College* in London fassten 2018 in einem Übersichtsartikel zusammen, an welchen Orten im Körper sich seneszente Zellen bei diversen Erkrankungen tummeln (*J. Cell Biol.* 217 (1): 65-77). In diabetischen Mäusen beispielsweise sind Seneszenzmarker erhöht und auch das Risiko, eine nichtalkoholische Fettlebererkrankung zu entwickeln, steigt mit den Jahren und kann durch das Vorhandensein seneszenten Hepatozyten vorhergesagt werden.

Ein ambivalentes Verhältnis besteht zu Krebserkrankungen. Gealterte Gewebe mit SASP stehen im Verdacht, als unterstützende Nische für Krebs zu fungieren. Seneszente Zellen können zur Tumorprogression bei-

tragen, etwa indem sie das Proliferationspotenzial von Krebszellen erhöhen.

Eine positive Auswirkung der Seneszenz beschrieben dagegen Lars Zender (mittlerweile an der Uni Tübingen) und Kollegen vom Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig sowie anderen deutschen Institutionen. Sie beobachteten in einer *Nature*-Studie, wie das Immunsystem prä-maligne, seneszente Hepatozyten erkennt und beseitigt (*479(7374):547-51*). Der Clou: Die körpereigene Abwehr stellt schlafende Zombie-Zellen unter eine verschärfte Kontrolle und erkennt dabei auch bösartige Zellen besser. Im Versuch konnten Lebertumore so in Schach gehalten werden.

### Strenge Kontrolle für Schläfer

In diesem Fall scheinen die positiven Effekte nicht direkt von den seneszenten Zellen auszugehen. Vielmehr triggern sie das Immunsystem, das anschließend eine gründlichere Arbeit leistet. Viele Forscher vermuten, der SASP sei der Ursprung allen Übels und eine Unterdrückung die beste Lösung, altersbedingte Erkrankungen in den Griff zu bekommen. 2011 beobachteten van Deursen und sein *Mayo-Clinic*-Kollege James Kirkland allerdings, dass es genügt, die seneszenten Zellen einfach aus dem Organismus zu werfen (*Nature* 479: 232-6).

Im Zusammenhang mit Hirnerkrankungen zeigte Darren Barker, ebenfalls aus dem Stalle *Mayo Clinic*, Ähnliches. Mit zunehmendem Alter sammeln sich seneszente Zellen im Gehirn von Mäusen an. Barker untersuchte 2018, wie sich das Entfernen dieser Zellen auf ein Mausmodell mit neurodegenerativer Erkrankung auswirkt (*Nature* 562: 578-82). Das Ergebnis: Der kognitive Verfall stoppte.

Aber wie beseitigt man die Tiefschläfer, wenn sie doch clevere Strategien entwickelt haben, sich dem Immunsystem zu entziehen und die Apoptose auszuschalten? Die Antwort darauf erhalten Sie in der Fortsetzung dieses Textes im nächsten Heft unter dem Stichwort „Senolytika – mit senolytischen Medikamenten toxische Zombie-Zellen bekämpfen“.

Juliet Merz





Kennen Sie ihn?

## Der Tarndenker

*Immer wieder wurden biologische Phänomene zum Unterbau von philosophischen Theorien herangezogen. So wie hier etwa die Mimikry.*

Heutzutage gibt es kaum mehr sogenannte Gelehrtenstreite. Früher hingegen gerieten gerade die klügsten Köpfe ihrer Zeit reihenweise über bestimmte Themen „in Streit“. Wie etwa Mitte des 19. Jahrhunderts, als Jöns Jakob Berzelius und Justus von Liebig postulierten, dass die alkoholische Gärung auf der katalysierenden Wirkung bestimmter Stoffe beruht – und andere Berühmtheiten wie etwa Theodor Schwann und Louis Pasteur dagegenhielten, dass der Gärprozess nur mithilfe lebender Zellen stattfinden könne. Es sollte schließlich bis 1897 dauern, dass Eduard Buchner diese Kontroverse mit seinen Experimenten zugunsten Letzterer auflöste.

Deutlich weniger bekannt ist hingegen der Gelehrtenstreit, den der Wiener Entomologe Franz Heikertinger 1925 mit einer Publikation im *Biologischen Zentralblatt* auslöste. Darin schaute er sich das bereits 1862 erstmals vom englischen Naturforscher Henry Walter Bates beschriebene Konzept der tierischen Mimikry genauer an – um schließlich einen bestimmten Teil der bislang darunter erfassten Beispiele unter dem neuen Begriff der Mimese abzuspalten. Während die klassische Mimikry grundsätzlich die Tarnung und Täuschung von Tieren durch deren optische Erscheinungsform beschreibt, machte Heikertinger folgenden Unterschied: Bei der Mimikry sendet das Tier explizit deutliche Signale aus, etwa indem ein wehrloses Insekt eine ähnliche Warnfärbung wie eine ungenießbare oder giftige Art vortäuscht und daher ebenfalls von potenziellen Fressfeinden verschont wird. Umgekehrt wird bei der Mimese gerade die Aussendung solch klarer Signale bewusst vermieden, etwa wenn ein Insekt durch seine Zeichnung mit seiner Umgebung verschmilzt und sich auf diese Weise der Wahrnehmung des Fressfeindes entzieht. Nach Heikertinger sind demnach Tar-



nen und Täuschen zwei prinzipiell verschiedene Konzepte. Allerdings geriet er darüber vor allem mit dem Jesuiten und Ameisenforscher Erich Wasmann in einen heftigen Disput, an dessen Ende der Begriff Mimese auf lange Zeit nicht verwendet wurde. Dennoch konnte er sich bis heute zumindest im deutschsprachigen Raum wieder stärker etablieren.

Um jetzt zu unserem Rätsel zu kommen, blenden wir indes nochmals weiter zurück – und zwar rund vierzig Jahre vor den Heikertinger-Wasmann-Streit. Da rekrutierte nämlich ein großer deutscher Denker das Phänomen der Mimikry, um damit menschliche Gesellschafts- und Staatsformen kritisch unter die Lupe zu nehmen. Heute allerdings ist klar, dass er gerade bei diesen Betrachtungen mit „Mimikry“ eher das meinte, was Heikertinger später als „Mimese“ herausarbeiten sollte.

Hatte kurz zuvor noch Darwin die Mimikry als „Geschenk Gottes“ für die Entwicklung der Evolutionstheorie gepriesen, ging unser Denker damit umgehend weit über das biologische Phänomen hinaus. Er proklamierte, dass im Rahmen der Evolution von Mimikry gerade wir Menschen es zur wahren Meisterschaft in der Kunst der Tarnung und des Versteckspiels gebracht hätten. Und mehr noch: Er sah in der Mimikry die Schlüsselfähigkeit, welche die Grundlage bildet für nicht weniger als das demokratische Zusammenleben.

Seine Argumentation ging dabei grob verkürzt folgendermaßen: Für die Entstehung einer demokratischen Gesellschaftsordnung müssen die Individuen besondere psychische Fähigkeiten mitbringen. Dies wiederum betreffe vor allem das, was man „Empfindungsvermögen“ oder modern als „Empathie“ bezeichnet. Denn nur damit erhielten die schwächeren Individuen die Möglichkeit, sich im Kampf um ihre Existenz in der Gemeinschaft mit den stärkeren auf eine Stufe zu stellen – und zwar durch Verstellung. Womit unser Gesuchter direkt bei der Mimikry – oder der Mimese – als Wurzel des Ganzen angelangt

war. Denn schließlich, so schrieb er in einem seiner zahlreichen Werke, ließe sich gerade mit ihr die Evolution psychischer Fähigkeiten bestens demonstrieren, weil das Zusammenspiel von Selbst- und Fremdbeobachtung sowie der daraus folgenden Tarn-Handlung von lebenswichtiger Bedeutung sei. Er ging also davon aus, dass die Mimikry die erste evolutionäre Form der Verstellung darstellt – und erhöhte ihr Auftreten gleich weiter zum Indiz für die erstmalige Entstehung von Intelligenz. Denn wodurch manifestiert sich „Geist“ (= Intelligenz) denn sonst als durch die Fähigkeit, Informationen über sich selbst und seine Umwelt zu verarbeiten – und damit zu einer kreativen Handlung zu kommen, um ein Problem zu lösen?

Auch wenn unser Denker sich also für seine „Evolution der Demokratie“ durchaus bei Darwin bediente, stand er dem Darwinismus generell jedoch eher ablehnend gegenüber und sympathisierte stattdessen vielmehr mit Lamarck. So urteilte er auch im Mimikry-Zusammenhang in gewohnt markigen Worten: „Darwin hat den ‚Geist‘ vergessen.“ Was allerdings bei genauem Hinschauen nicht stimmte. Aber selbst wenn Darwin und der Denker gleich alt gewesen wären, hätten sie *darüber* wohl keinen Gelehrtenstreit angefangen.

Wie heißt er?

-RN-

### Na, wer ist's?

Mailen Sie den gesuchten Namen sowie Ihre Adresse an: [redaktion@laborjournal.de](mailto:redaktion@laborjournal.de). Wir verlosen zwei Laborjournal-T-Shirts. In LJ 12/2020 suchten wir **Erwin Schrödinger**. Gewonnen haben **Belinda Euring (Leipzig)** und **Ralph Golbig (Halle)**.

### Auflösung aus LJ 1-2/2021:

Die „Modellmacherin“ ist **Nettie Stevens**, die in Mehlkäfer-Präparaten erstmals Geschlechtschromosomen identifizierte und der genetischen Forschung *Drosophila* als Modellorganismus bescherte.

# SPECIAL: Virologie

IM GESPRÄCH: RALF BARTENSCHLAGER, HEIDELBERG

## „Diese Pandemie ist für die Menschheit nicht die letzte“

*Ralf Bartenschlager, Leiter der Abteilung Molekulare Virologie am Zentrum für Infektiologie der Uniklinik in Heidelberg, wurde durch seine Forschung am Hepatitis-C-Virus bekannt. Seiner Arbeitsgruppe gelang es erstmalig, das Virus im Labor zu vermehren, was den Weg zu den heutigen antiviralen Therapien ebnete. Mittlerweile zählen auch Dengue- und Zikaviren zu seinem „Portfolio“ – und natürlich SARS-CoV-2. Inwiefern die Corona-Pandemie das Fach Virologie verändert hat, klärt der Präsident der Gesellschaft für Virologie im Gespräch.*

*Laborjournal: Täglich sind Virologen im Radio, im Fernsehen, in allen möglichen Webformaten zu sehen und zu hören. Sprechen wir also zunächst darüber, wie das Auftreten von SARS-CoV-2 die Kommunikation von Wissenschaftlern – speziell Virologen – mit der Öffentlichkeit geändert hat.*

**Ralf Bartenschlager** » In den vielen Talkshows, Podcasts, ja der ganzen Berichterstattung spiegelt sich das Interesse der Öffentlichkeit an der Virologie beziehungsweise dem SARS-CoV-2 wider. Was ist ein Virus, wie

funktioniert das eigentlich mit einer Infektion? Das führt zu mehr öffentlicher Wahrnehmung und zu mehr Aufklärung der Öffentlichkeit. Die jüngsten Ereignisse haben aber auch das Interesse an der Wissenschaft insgesamt geweckt. Ich denke, es wurde der Öffentlichkeit bewusster, wie Wissenschaft eigentlich funktioniert: dass Wissenschaft ein schrittweiser Erkenntnisgewinn ist, dass die erste Erkenntnis noch nicht die Wahrheit sein muss, dass es ständiger Anpassungen und Diskussionen bedarf. Das ist ein wichtiger Punkt, der nicht nur für

die Virologie, sondern für die gesamte Wissenschaft Gültigkeit hat.

*Man hat den Eindruck, dass sich auch die wissenschaftliche Diskussion in die allgemeine Öffentlichkeit verlagert hat. Geht das der Disziplin Virologie zum Vorteil oder eher nicht?*

**Bartenschlager** » Beides. Das Fach wurde hinsichtlich der Kommunikation sehr stark gefordert, manchmal auch etwas überfordert. Informationsplattformen, Fachsendungen und Podcasts bringen das Thema näher, beleuchten die Bedeutung des Fachs, wie man als Virologe arbeitet, was ein Virus ist, wie es sich verbreitet, was die Varianten sind, wie eine Immunantwort zustande kommt, was ein mRNA-Impfstoff ist, was ein R-Wert ist und so weiter. Je mehr man über eine Sa-

---

*»Die Virologie wurde hinsichtlich der Kommunikation sehr stark gefordert, manchmal auch etwas überfordert.«*

---

che weiß, desto besser kann man auch verstehen, was die Forschung denn macht und warum das wichtig ist. Das ist für die Virologie als Fach wichtig.

*Und wo war das Fach überfordert?*

**Bartenschlager** » Nun ja, die von Medien durchaus forcierte Gegenüberstellung von Meinungen hat uns Virologen manch-



Präsident der Gesellschaft für Virologie – Ralf Bartenschlager.

Foto: DKFZ



mal überfordert. Das habe ich auch am eigenen Leib gespürt. Man hat Zitate falsch wiedergegeben oder ganz aus dem Zusammenhang gerissen und daraus Konfrontationen hochstilisiert. Das ist weder der Sache, noch den Beteiligten, noch dem Fach an sich dienlich. Die Ursache liegt meines Erachtens darin, dass gerade am Anfang der Pandemie die Datenlage sehr dünn war. Das bedeutet, man hat einen großen Interpretationsspielraum. Auch wenn man inhaltlich gar nicht so weit auseinanderliegt, kann die Auslegung der dünnen Daten sehr unterschiedlich ausfallen. Aber dieser Diskurs wurde medial sehr stark befeuert und bis hin zum Virologenkrieg hochstilisiert. Das aber kommt den Tatsachen nicht einmal nahe.

*Medial wurden und werden Hendrik Streeck und Christian Drosten als die gegensätzlichen Pole der Diskussionen hingestellt. Dem HIV-Experten Streeck unterstellt man Ahnungslosigkeit, aber Drosten steht ebenso in der Kritik.*

**Bartenschlager** » Ja, als ob die Virologie in zwei Lager zerfallen wäre. Und als ob es so wäre, dass man entweder dem einen Lager oder dem anderen glaubt beziehungsweise zuhört. Es gab und wird auch in der Zukunft in der Virologie, wie auch in allen anderen wissenschaftlichen Disziplinen, immer kontroverse Diskussionen zu vorliegenden Ergebnissen geben, gerade auch dann, wenn ein Forschungsgebiet noch sehr jung ist. Aber wie schon gesagt, war das häufig eine von manchen Me-

dien forcierte Polarisierung. Es gibt viele Meinungen dazwischen. Diese Meinungs- oder Interpretationsvielfalt ergibt sich aus der oft noch sehr vorläufigen Datenlage. Die Polarisierung ist nicht gut. Wir von der Gesellschaft für Virologie sind in diesen Fällen deshalb auf eine Versachlichung der wissenschaftlichen Diskussionen aus.

*Aber nicht mal Ihre Kollegen versachlichen wirklich, manche kritisieren einander sehr deutlich öffentlich. Wieso nur? Und was soll der Bürger davon halten?*

**Bartenschlager** » Wissenschaft lebt nicht nur vom Erzeugen von Daten, sondern mindestens so wichtig ist der wissenschaftliche Diskurs – und da kam es auch schon lange

## Quick Viral Kits For Efficient Diagnostic Workflows

Fast and easy purification using the **Quick-RNA Viral Kit**

Rapid large scale isolation using the **Quick-RNA Viral 96 Kit**

High-Troughput using the **Quick-DNA/RNA™ Viral MagBead Kit**

25%  
Discount\*



### Spin Column

- Compatible with plasma, serum, urine, cell culture media, blood, saliva, cellular suspensions, biopsies, swabs, feces, samples stored in DNA/RNA Shield, etc.
- Sample inactivation and easy one-step lysis enables fast processing.
- Optimized for low viral copy detection for Next-Gen Sequencing and RT-qPCR.

Cat # R1034, R1035, R1034-E, R1035-E

25%  
Discount\*



### Spin Plate

- Process 96 samples in 40 minutes.
- Quick high-throughput (96-well spin plate) purification of viral RNA from plasma, serum, CSF, etc.
- Omits the use of organic denaturants and proteases.
- High-quality viral RNA is ready for RT-qPCR, sequencing, etc.

Cat # R1040, R1041, R1040-E, R1041-E

25%  
Discount\*



### MagBead

- Magnetic-bead based purification of viral DNA and RNA from plasma, serum, urine, cell culture media, blood, saliva, cellular suspensions, swab, fecal and biopsy samples.
- Automation ready.
- High-quality DNA/RNA ready for Next-Gen sequencing, RT-qPCR, hybridization, etc.
- DNA/RNA Shield included for sample collection, inactivation and storage.

Cat # R2140, R2141, R2140-E, R2141-E

vor SARS-CoV-2 zu kontroversen Diskussionen. Ich erinnere mich gerne an die Zeit meiner Promotion. Auch hier gab es immer wieder leidenschaftlich geführte Diskussionen im Labor zu wissenschaftlichen Ergebnissen, die man in die eine oder andere Richtung auslegen konnte. Am Ende der Diskussion aber stand eine Hypothese, die man mit einem weiteren Experiment belegen oder wi-

*dünn. Hat die Virologie in dieser Hinsicht gepennt?*

**Bartenschlager** » Also nein, gepennt hat die Virologie nicht. Wir hatten schon 2019 in einem Bericht moniert, dass die molekulare *Surveillance* in Deutschland nur unzureichend vorhanden ist und man hier wirklich deutlich investieren müsste. Und da ging es nicht um SARS-CoV-2, sondern beispielsweise um das

Variante aufgefallen. Man hat gesehen, dass eine der drei PCRs vielfach nicht mehr funktionierte. Dann hat man sequenziert und die für den PCR-Ausfall ursächliche Mutation gefunden. Das war also ein Zufallsbefund. Mit solchen gezielten PCRs kann man jetzt breitflächig diagnostizieren.

*Und vermutlich wird das Virus ja weiter mutieren – Sequenzieren ist und bleibt also dringend nötig?*

**Bartenschlager** » Natürlich, das ist keine Frage. Die britische Variante wird ja nicht die letzte gewesen sein, es werden neue Varianten kommen – je mehr sich Immunität in der Bevölkerung verbreitet, desto stärker werden Varianten selektioniert, vielleicht auch solche Varianten, die dieser Immunantwort entkommen können. Das müssen wir unbedingt verfolgen.

*Varianten-diagnostische PCRs kann ja jedes Diagnostiklabor machen. Aber wer soll die ganzen Proben sequenzieren?*

**Bartenschlager** » Das müssen wir dezentralisiert an vielen Standorten machen. Ein deutschlandweites Zentrallabor als Extrembeispiel würde nicht funktionieren, allein schon wegen des Transports der unzähligen Proben. Hier in Heidelberg gibt es am EMBL [Europäisches Laboratorium für Molekularbiologie] und dem DKFZ [Deutsches Krebsforschungszentrum] dafür passende Strukturen mit Hochdurchsatz-Sequenzierkapazitäten, die die Proben aus der virologischen Diagnostik analysieren. Es gibt auch an anderen Standorten geeignete Einheiten, aber deutschlandweit ist das aktuell nicht genug ausgebaut. Wir benötigen ein großes, flexibles Netzwerk, in dem die nationalen Referenzzentren und das Robert-Koch-Institut [RKI] zentrale Rollen spielen. Dabei sollten die Daten standardisiert aus der Peripherie kommen und umgekehrt aus dem Zentrum wieder an die Expertenlabore in der Peripherie zurückfließen, damit dort Wissenschaft gemacht werden kann. Wichtig dabei ist die zentrale Datenerfassung und Auswertung, in Abstimmung mit den epidemiologischen Daten. Dafür brauchen wir eine entsprechende finanzielle Investition und einen politischen Willen. Der deutet sich jetzt ja an.

*Ist das nur ein vorübergehender Effekt, oder sehen Sie eine nachhaltige Veränderung?*

**Bartenschlager** » Die meiste Förderung, muss man sagen, war zunächst sehr hemdsärmelig. Das waren kurze Finanzspritzen, die wir oft auch erst nachträglich bekommen haben. Das ist angesichts der akuten Notsituation, die sich im März 2020 abgezeichnet hat,



Foto: Adobe Stock/Holipain

derlegen konnte. Auch in meiner eigenen Arbeitsgruppe kam und kommt es zwischen den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern zu lebendigen Meinungsäustauschen. Solange das sachlich bleibt, ist dagegen auch nichts einzuwenden; das ist im Gegenteil sehr wichtig für den weiteren Erkenntnisgewinn. Kritisch wird es nur, wenn es in das Emotionale

*»Die britische SARS-CoV-2-Variante wird nicht die letzte gewesen sein – es werden neue Varianten kommen.«*

und teilweise auch Beleidigende abrutscht. Das ist bei den Diskussionen um die aktuelle Pandemie, auch befeuert durch Äußerungen in sozialen Kommunikationsplattformen, leider mehrfach passiert.

*Also versachlichen wir. Aktuell sind in Deutschland Daten zu Virus-Varianten sehr*

Monitoring der Verbreitung von multiresistenten Krankheitserregern. Wir haben angemahnt, dass man Konsiliarlabore und nationale Referenzzentren braucht und entsprechend ausstatten muss. Aber dafür gibt es bis heute nicht die erforderliche Infrastruktur beziehungsweise finanzielle Unterstützung. Diese Labore zu etablieren und dauerhaft zu unterstützen, ist allerdings keine Entscheidung der Virologen, sondern der Politik.

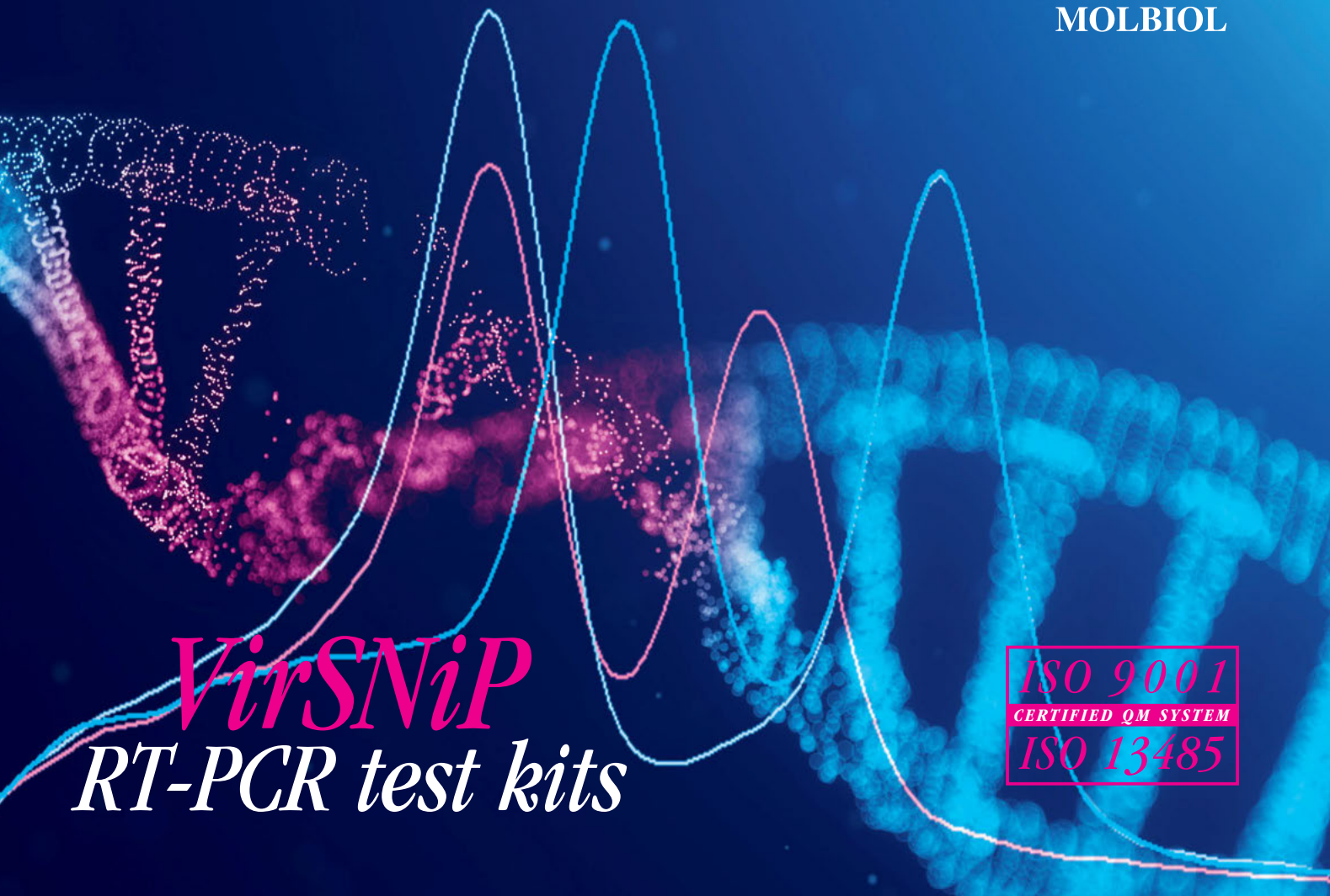
*Und hört die Politik jetzt nicht nur hin, sondern wird auch aktiv?*

**Bartenschlager** » Ja, es hat sich etwas getan. So will man jetzt die Sequenzierung deutlich stärken, es sollen wesentlich mehr Isolate sequenziert werden, und es ist auch möglich, die Sequenzierungen der Abstrichproben abzurechnen. Diese Sequenzierungen sind aktuell wichtig, um neue Virus-Varianten zu finden. Wenn man die Mutanten kennt, kann man diese aber auch viel einfacher nachweisen, nämlich mit einer gezielten PCR, die spezifisch eine bestimmte Mutation detektieren kann. So ist ja auch die britische





MOLBIOL



# VirSNiP RT-PCR test kits

ISO 9001  
CERTIFIED QM SYSTEM  
ISO 13485

In early 2020 **SARS-CoV-2** started to spread from Asia across the world. TIB Molbiol was one of the first to come to market, supplying COVID-19 RT-PCR kits since Jan 2020. Of particular concern are the more infectious emerging variants B.1.17 UK / B.1.35 from South Africa. We developed **VirSNiP** kits to detect marker mutations.

The high melting peak is an indication of the presence of the variant of interest. The 'wild type' sequence shows a lower Tm peak; other variants will yield lower melting peaks. **VirSNiP assays** can be integrated in routine SARS testing.

Assay Ref.	Spike Prot. Variation	Genetic Variation	UK B.1.17	ZA B.1.351	BR B.1.1.28	NG B.1.1.238	DK B.1.1.298	US B.1.258
53-0781-96	ΔHV69.70	del21765-70	x				x	
53-0787-96	K417N	G22813T		x				
53-0788-96	N439K	C22879A						x
53-0783-96	Y453F	A22920T					x	
53-0789-96	E484K	G23012A		x	x			
53-0780-96	N501Y	A23063T	x	x	x			
53-0791-96	A570D	C23271A	x					
53-0782-96	D614G	A23403G	x	x	x	x	x	
53-0786-96	P681H	C23604A	x			x		
53-0784-96	V1176F	G25088T			x			
53-0790-96	Del+501		x					
53-0797-96	484+501			x	x			

Probe-based melting curve 1step RT-PCR assay for testing for common mutations in the spike-protein gene for Roche 480 instruments. May be combined with standard SARS RT-PCR testing (no repeat test required).

[WWW.TIB-MOLBIOL.COM](http://WWW.TIB-MOLBIOL.COM)

**USA** TIB MOLBIOL LLC  
PO Box 190  
Adelphia, NJ 07710  
Tel. +1 732 252 1110  
Fax +1 732 252 1109

**DEUTSCHLAND** TIB MOLBIOL GmbH  
Eresburgstraße 22 – 23  
D-12103 Berlin  
Tel. +49 30 78 79 94 55  
Fax +49 30 78 79 94 99

**ITALIA** TIB MOLBIOL s.r.l.  
Largo Rosanna Benzi, 10  
I-16132 Genova  
Tel. +39 010 362 83 88  
Fax +39 010 362 19 38

**COLOMBIA** TIB Molbiol S.A.S  
Carrera 100 # 5-169, Unicentro  
760-042 Cali, Valle de Cauca  
Tel. +57 2 3472996  
Tel. +57 311 6730732

verständlich. Die EU und das Bundesministerium für Bildung und Forschung [BMBF] haben inzwischen Gelder bereitgestellt, aber die arbeiten ja strikt *Top-Bottom*, die Themen sind vorgegeben und zumeist sehr anwendungsorientiert. Man muss also mit seiner Forschung schon recht weit gekommen sein, um in diesen Programmen erfolgreich zu sein. Glücklicherweise ist, wer mit seinem Projekt in den *Call* passt ...

... oder man muss es passend machen.

**Bartenschlager** » Ja, oder man hat halt Pech gehabt und muss sich eine andere Möglichkeit suchen. In diesem Zusammenhang können wir in Deutschland sehr froh über die DFG [Deutsche Forschungsgemeinschaft] sein, die wirklich die Grundlagenforschung fördert, die Ideen ohne Nutzenbewertung nur nach Innovation und wissenschaftlicher Qualität bewertet. Auch die DFG hat mit Beginn der Pandemie Geld bereitgestellt, wurde aber vermutlich mit einer Vielzahl an Anträgen überrannt. In diesem Fall liegt dann die Zahl an eingereichten Projekten, viele davon von sehr talentierten Forschern, weit über dem, was man finanzieren kann.

*Wieso gibt es nicht mehr Geld für Corona-Grundlagenforschung?*

**Bartenschlager** » Ich weiß nicht, wie die DFG ihren Haushalt managt, aber die schon bewilligten Projekte und Forschungsnetzwerke müssen ja weiterfinanziert werden. Die kann man nicht wegen der Pandemie aufkündigen, um auf die Schnelle Geld lockerzumachen. Es braucht also zusätzliche Mittel für neue Anträge. Aber unabhängig davon ist eine wichtige Lehre aus der aktuellen Pandemie: Grundlagenforschung braucht eine brei-

*»Schon vor Corona haben wir mehr molekulare Surveillance angemahnt. Jetzt zeigt sich, dass wir damit ziemlich richtig lagen.«*

te Förderung, die frei ist von Anwendungszwängen. Man kann heute nicht abschätzen, ob die so gewonnenen Erkenntnisse zukünftig eine wichtige Bedeutung haben. Bekannte Beispiele hierfür sind das CRISPR/Cas-System oder mRNA-Impfstoffe. Ich hoffe aber auch, dass der wissenschaftliche Rückenwind, den die Pandemie mit sich bringt, genutzt werden kann, um jetzt nachhaltige Strukturen aufzubauen. Denn ganz sicher wird die nächste Pandemie kommen, sei es Influenza, ein anderes Coronavirus oder etwas ganz anderes. Eine tat-

sächlich in die Zukunft gerichtete Netzwerkstruktur wurde übrigens vor kurzem geschaffen, nämlich das NUM, das nationale Universitätsnetzwerk Medizin...

... das 2020 gegründet wurde und seither vom BMBF finanziert wird.

**Bartenschlager** » Ja, da haben sich die deutschen Universitätskliniken zur Bewältigung der aktuellen Pandemie zusammenschlossen. Ein Projekt, genannt B-FAST, umfasst unter anderem die Anwendung und Bewertung von Tests und Teststrategien. Da könnte man die Sequenzierungen implementieren. Eine zweite wichtige Institution ist das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung, kurz DZIF. Das spielt beispielsweise eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Impfstoffen und antiviralen Medikamenten sowie der Patienten-nahen Forschung. Diese Struktur wurde 2012 als eingetragener Verein eingerichtet und umfasst zahlreiche Standorte in Deutschland.

*Zu den benötigten Strukturen gehören auch Datenbanken.*

**Bartenschlager** » Ja, wir haben europäische Datenbanken beispielsweise zu Hepatitis-C-Viren und zu Influenza-Viren. Darin sind Sequenzen enthalten, mit deren Hilfe wir unter anderem die Verbreitung der Viren nachverfolgen können. Wichtig für die Erfassung und das Verfolgen der Verbreitung der Varianten ist ja, dass man die Daten zentral erfasst. Das passiert am RKI. Dafür müssen aber auch die IT-Strukturen deutschlandweit angepasst werden.

*Wenn es eine solche Infrastruktur schon gibt, nutzt man die denn auch für Corona?*

**Bartenschlager** » Da bin ich jetzt überfragt, aber meines Wissens werden viele Coronavirus-Sequenzen in der Influenzadatenbank GISAID archiviert. Bisher wurde in Deutschland ja nicht in hoher Intensität sequenziert. Im Übrigen haben wir nicht explizit auf das Sequenzieren verzichtet, sondern nur mit geringem Durchsatz gearbeitet, nämlich bisher nur jede etwa tausendste Probe. Dazu kommt, dass die Bearbeitungszeit recht lange war; wir hatten einen *Turnaround* von circa fünfzig Tagen.

*Was bedeutet Turnaround hier?*

**Bartenschlager** » Das heißt, dass es circa fünfzig Tage gedauert hat, bis man die Genomsequenz hatte. In England wird beispielsweise von jeder zehnten diagnostizierten Probe die Genomsequenz bestimmt und dort liegt die Bearbeitungszeit bei nur rund zwanzig Tagen. Ähnliche Werte gelten beispielsweise auch für Dänemark. Wie gesagt, mehr molekulare Sur-

veillance haben wir schon vor Corona angemahnt. Jetzt zeigt sich, dass wir damit ziemlich richtig lagen.

*Wie sieht denn heute der Alltag des gemeinen Virologen aus?*

**Bartenschlager** » Virologen haben jetzt natürlich eine extrem hohe Arbeitsbelastung. Die Pandemie kam ja *on top* zu den üblichen Aufgaben, die viele in der Diagnostik, also der mittelbaren Patientenversorgung, in der stu-

*»Jungen talentierten Forschern wird keine echte Perspektive geboten.«*

dentischen Lehre und auch in der Forschung stemmen. Da die Forschung aktuell sehr stark auf SARS-CoV-2 fokussiert ist, haben wir auch einen Kollateralschaden. Der wird ja auch oft diskutiert etwa im Zusammenhang mit der Patientenversorgung, wenn beispielsweise die Zahl der Krebsvorsorgeuntersuchungen deutlich zurückgeht. Für die Virologie bedeutet das auch: Andere Themen werden jetzt weniger intensiv bearbeitet, als sie es angesichts der Erkrankungen, die diese Erreger verursachen, verdienen.

*Brauchen wir also mehr Virologen?*

**Bartenschlager** » Ja, aber vor allem die Stellen und Jobperspektiven dafür. Ich nehme an, dass das Interesse an dem Fach gewachsen ist. Aber das ändert ja nichts an den grundsätzlichen Problemen im Forschungs- und Bildungssystem, wie beispielsweise fehlende Perspektiven für klinische Forscher beziehungsweise forschende Mediziner. Als Kliniker auch noch zu forschen, ist in den derzeitigen Strukturen überhaupt nicht attraktiv. Ähnliches gilt auch für Naturwissenschaftler in der Virologie. Dazu kommen lange Ausbildungszeiten und viel zu wenige Stellen im Mittelbau, der über die Jahre hinweg systematisch geschrumpft wurde. Jungen talentierten Forschern wird – mit der Ausnahme, irgendwann einmal vielleicht Professor zu werden – keine echte Perspektive geboten. Dann wandern die natürlich ab oder kommen erst gar nicht in die Virologie. Das ist übrigens ein generelles Problem des deutschen Wissenschaftssystems, ist also nicht spezifisch für die Virologie.

*Die Virologie ist also personell unterbesetzt?*

**Bartenschlager** » Ja – und das, obwohl in den letzten 10 oder 15 Jahren verschiedene Viren Pandemien beziehungsweise Epidemien ausgelöst haben, wie etwa Influenzavirus, Zikavirus, Ebolavirus, SARS- und MERS-Coronavi-



# LAUDA

## MAXIMALE SICHERHEIT FÜR IHRE WERTVOLLEN PHARMAKA

**LAUDA Versafreeze Tiefkühlgeräte:  
Extrem hochwertig und absolut zuverlässig**

Unsere neuen Tiefkühlgeräte mit dem Prädikat ›GFL Technology‹ überzeugen nicht nur durch erstklassige Verarbeitung und hochwertige Komponenten, sondern auch durch hohe Temperaturkonstanz und -homogenität. Überhaupt sind es die inneren Werte, die LAUDA Versafreeze zum unentbehrlichen Arbeitsgerät in Ihrem Labor machen. So lässt sich der Innenraum variabel einrichten, integrierte Schnittstellen ermöglichen mobile Steuerung und lückenlose Dokumentation. Geräuscharmer Dauerbetrieb und die servicefreundliche Cloud-Anbindung sorgen dafür, dass Sie sich ungestört Ihrer Arbeit widmen können. Ganz gleich, vor welchen Herausforderungen Sie gerade stehen: Auf die zuverlässige Langzeitlagerung Ihrer wertvollen Substanzen und Proben in Tiefkühlgeräten von LAUDA können Sie sich beruhigt verlassen. [www.lauda.de](http://www.lauda.de)



rus. Ich hoffe sehr, dass Gesellschaft und Politik jetzt begreifen, dass man da Geld reinstecken und Strukturen erzeugen muss, um auch für junge und talentierte Forscher Zukunftsperspektiven zu schaffen. Solange sich das nicht ändert, bleibt es schwierig, gute Leute für die Forschung zu interessieren.

*Sollten wir denn auch medizinische Spezialisten für Virologie oder virologische Diagnostik ausbilden, einen Dr. med. virol.?*

**Bartenschlager** » Die Virologie ist ein Querschnittsfach ohne unmittelbaren Patientenbezug und in Deutschland deshalb in anderen klinischen Bereichen verortet, etwa der Gastroenterologie oder der Hämatologie. Was ich mir am ehesten vorstellen könnte, ist die Etablierung eines eigenständigen Facharztes für Infektiologie. In Deutschland kann man meines Wissens nur die Zusatzbezeichnung „Infektiologe/in“ machen, zum Beispiel als Facharzt für Innere Medizin, aber das beinhaltet keinen eigenen anerkannten Facharzt, der dann auch einen eigenen Lehrstuhl mit Betten an einer Universitätsklinik leitet. Die Gesellschaft für Virologie bietet eine Weiterbildung mit dem Zertifikat für medizinische Virologie und Infektionsprävention an, die zum Beispiel von Naturwissenschaftlern erworben werden kann. Und Medizinern steht natürlich der Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie offen.

*Noch ein Blick in die Kristallkugel: Ist eine „Zero-Covid“-Strategie realistisch?*

**Bartenschlager** » Ich vermute, Sie meinen hier die in Deutschland sehr stark diskutierte „No-Covid“-Strategie. Hier, glaube ich, wurde das etwas unglücklich formuliert und in der Öffentlichkeit vermutlich zu wörtlich ausgelegt. Der Grundgedanke ist aus meiner Sicht richtig: Die Inzidenz so weit senken, dass man durch die Kombination von Hygienemaßnahmen und intensivem Testen Lockerungen verantwortlich durchführen kann. Dafür muss die Inzidenz aber deutlich gedrückt werden. Es wird oft die Zahl 50 genannt, aber bei einer

*»Die Virologie wird ja häufig eher als ein Nischengebiet der Mikrobiologie angesehen.«*

Inzidenz von 50 kann es sehr schnell wieder zu einem rasanten Anstieg der Virusausbreitung kommen. Deshalb ist eine geringere Inzidenz aus wissenschaftlicher Sicht absolut sinnvoll. Das aber bei einem schon bestehenden und strikten Lockdown zu fordern, kann viele auch überfordern. Dazu kommt die Frage, wie lange das noch gehen soll. Aber genau da bietet diese Strategie ja einen Lösungsansatz. Das Ziel ist eine sehr niedrige Inzidenz und wenn die erreicht ist, kann man mit den Lockerun-

gen beginnen – unter den erforderlichen Hygiene- und Testmaßnahmen und in einer dezentralisierten Art und Weise, zum Beispiel auf Landes- oder Kreisebene.

*Summa summarum: Was bedeutet die Corona-Krise für die Virologie?*

**Bartenschlager** » Die Bedeutung der Virologie als Forschungsdisziplin wird aus meiner Sicht jetzt sehr viel besser wahrgenommen, sie ist mehr als in der Vergangenheit ins Bewusstsein der Allgemeinheit und hoffentlich auch der Politik vorgedrungen. Ich hoffe, diese Krise macht deutlich, dass die Virologie wirklich ein eigenständiges und wichtiges Fach ist. Sie wird ja häufig eher als ein Nischengebiet der Mikrobiologie angesehen. Das sieht man an Standorten, wo es keinen eigenen Lehrstuhl für Virologie gibt. Ich denke, die Pandemie hat gezeigt, dass die Virologie neben der Bakteriologie eine gleichermaßen wichtige Disziplin in Forschung und Lehre ist, die man in Deutschland auf keinen Fall schwächen darf – was in der Vergangenheit ja durchaus passiert ist. Man muss sie stärken. Und ich hoffe, dass unsere beständigen Kritiken hinsichtlich der Ausbildungs- und Berufsstrukturen in der deutschen akademischen Forschungslandschaft auch irgendwann Früchte tragen. Man sollte bedenken: Diese Pandemie ist für die Menschheit nicht die letzte Pandemie.

*Gespräch: Karin Hollricher (8. Februar 2021)*



*„Die Bedeutung der Virologie als Forschungsdisziplin wird aus meiner Sicht jetzt sehr viel besser wahrgenommen“, sagt Ralf Bartenschlager.*

*Foto: DKFZ*



# Flexible Mikroplattenreader für die Virologieforschung

## Omega Serie

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



## SPECTROstar<sup>®</sup> Nano

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



## CLARIOstar<sup>®</sup> Plus

- Lebendzellmessungen
- Bestimmung von CPE und TCID<sub>50</sub>
- Virusnachweis mit LAMP-Assay

## PHERAstar<sup>®</sup> FSX

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

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

  
**BMG LABTECH**  
*The Microplate Reader Company*

# Seuchen im Gepäck

SARS, Ebola und Co. haben gezeigt: Wenn Erreger die Artgrenzen überwinden und vom Tier auf den Menschen springen, wird's gefährlich. Die Zoonosenforschung gewinnt deshalb an Bedeutung und nimmt Fahrt auf.



Foto: Adobe Stock/creativenaturam

Eingepfercht kauern sie auf den verdreckten Metallstreben der engen Käfige, die sich mannshoch stapeln. Daneben auf dem Boden lagern vergilbte Kisten, mit Netzen umspannt. Es kreucht und fleucht darin. Die Geräuschkulisse ist ohrenbetäubend, über die Behälter gebeugt drängen sich Mensentrauben, um die lebendige Ware zu beäugen. Hier vereint sich, was in der Natur eigentlich nie aufeinandertreffen würde. In den Transportkisten winden sich Frösche, Schlangen und Krokodile, Musangs, Pangoline und Larvenroller. Sie sind teilweise so exotisch, dass unsereiner bei den Namen kaum erahnen kann, welches Tier sich dahinter verbirgt.

Wildtiermärkte in Asien, Afrika und anderen Teilen der Erde stehen schon lange in der Kritik. Der SARS-CoV-2-Ausbruch – so zumindest die weitläufige Vermutung – hat gezeigt, warum. Ob die Pandemie ihren Ursprung wirklich auf einem Wildtiermarkt in der chinesischen Stadt Wuhan hat und dort vom Tier auf den Menschen überggesprungen ist, klärt zum Erscheinungstermin dieser Ausgabe noch immer ein Team der Weltgesundheitsorganisation (WHO).

Nichtsdestotrotz sind Wildtiermärkte problematisch: Die Zustände für die (illegal) ge-

handelten Tiere sind teilweise qualvoll, und weil sie häufig im noch lebenden Zustand verkauft werden, entsteht eine ideale Brutstätte für Keime allerart, die sich mit dem Speichel, Kot und Urin der ohnehin gestressten Tiere verbreiten. Die Gefahr eines *Spillovers* (dem Sprung eines Erregers über die Artgrenze hinweg) ist an Orten wie diesen potenziell besonders hoch. China hat mittlerweile auf die kritischen Stimmen reagiert und den illegalen Handel sowie den Konsum von Wildtieren verboten. Ob die Maßnahme von Dauer ist, wird sich zeigen. Bereits 2003 hatte China während des ersten SARS-Ausbruchs den Wildtierhandel unter Strafe gestellt, das Verbot hielt nicht lange.

## Den Mensch als Wirt erobern

In den vergangenen Jahren scheinen sich Erkrankungen zu häufen, die von Erregern ausgehen, die gleichzeitig Tiere und Menschen infizieren – sogenannte Zoonosen. Bereits 2008 zeigte ein US-amerikanisch-britisches Forscherteam um den Zoologen Peter Daszak in einer *Nature*-Studie, dass knapp zwei Drittel aller neu auftretenden Infektionskrankheiten Zoonosen sind, die meisten davon stammen aus Wildtieren (451: 990-3).

Die Liste von Zoonosen ist lang, unter den krankheitsauslösenden Erregern tummeln sich Viren, Bakterien, Pilze und Prionen, aber auch Parasiten, etwa Würmer. Aktuell halten besonders fünf Seuchen die Menschheit in Atem: COVID-19, humane Influenza, Geflügelpest, Afrikanische Schweinepest und West-Nil-Fieber – allesamt virale Erreger. Während SARS-CoV-2 und das West-Nil-Virus den Mensch als Wirt bereits erobert haben, bergen das aviäre Influenzavirus und das Afrikanische Schweinepest-Virus (ASF-Virus) besonders für die entsprechenden Tiergruppen ein Risiko. Besorgniserregend hingegen sind die humanen Influenza-Viren, die in europäischen Schweinebeständen nachgewiesen wurden und im Verdacht stehen, die nächste Pandemie auslösen zu können. Aber dazu später mehr.

„Zoonosen hat es wahrscheinlich schon immer gegeben“, vermutet der Virologe Stephan Ludwig von der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. Er weiß, warum sich in den vergangenen Jahrzehnten so viele neue Zoonoseerreger ausbreiten konnten: „Durch den stetigen Anstieg der Weltbevölkerung kommen Menschen sehr viel häufiger mit Wildtieren in Kontakt und können sich infizieren. Das sind zum einen Lebendtiermärkte



in Asien, wo auf engstem Raum Mensch und Tier zusammenkommen. Zudem ist die Bevölkerungsdichte dort generell sehr hoch – ein *Spillover* kann sich also schneller zu einer Pandemie entwickeln, so wie wir es bei SARS-CoV-2 miterlebt haben.“ Der Mensch dringe aber auch vermehrt in den Lebensraum von Tieren ein, so der Virologe und nennt ein Beispiel: „In den vergangenen Jahren sind Menschen in Afrika immer wieder am Ebolavirus erkrankt. Der Grund: Die Jäger wagen sich immer tiefer in den Dschungel hinein, infizieren sich und tragen den Erreger dann in ihre Dörfer.“

## Geschwächtes Immunsystem

Einen weiteren Faktor untersuchte eine Gruppe von Virologen und Ökologen um Simone Sommer von der Universität Ulm. Sie zeigte, dass anthropogene Umweltveränderungen wie Waldrodung, Straßen- und Siedlungsbau die heimischen Tierarten stark unter Druck setzen und sie sich deshalb weniger gut fortpflanzen können (*Oecologia* 188(1): 289-302; *Heredity* 125: 184-99). Daraus resultierend verschlechtert sich das Immunsystem, sie sind anfälliger für Krankheitserreger. Auch Stress, wie ihn Tiere auf Märkten sowie Farmen, bei Jagden oder Fängen erleben, schwächt ihre Immunabwehr weiter.

Wer Pandemien verhindern will, müsse ursprüngliche Ökosysteme wie den Regenwald erhalten, plädiert deshalb die Virologin Sandra Junglen von der Berliner Charité in einem Interview mit der *Zeit* (8.2.2021). „In intakten Regenwäldern gibt es zwar mehr verschiedene Viren als in den angrenzenden, geschädigten Ökosystemen, aber die einzelnen Arten kommen deutlich weniger vor.“ Junglen und ihre Kollegen hatten in Westafrika die Virenprofile von tausenden Mückenweibchen ermittelt (*bioRxiv*, doi: 10.1101/2021.02.04.429754). Das Fazit der Autoren: Ein Verlust der Artenvielfalt begünstigt neuartige Infektionserkrankungen.

Für bakterielle Zoonosen spielt außerdem der breitgefächerte Einsatz von Antibiotika eine entscheidende Rolle, denn er fördert die Entwicklung von Resistenzen. Glücklicherweise sinkt die Abgabe antibakterieller Medikamente in der Tiermedizin seit 2011 stetig, wie das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft berichtet.

Ludwig ergänzt: „Es gibt noch weitere Faktoren, welche die Entstehung beziehungsweise Etablierung von Zoonosen beeinflussen – etwa der Klimawandel oder die globale Mobilität. Wäre der SARS-CoV-2-Ausbruch in Wuhan vor zweihundert Jahren passiert, wäre es vielleicht gar nicht zu einer Pandemie gekommen, sondern das Virus hätte sich eher lokal begrenzt ausgebreitet.“

Die Zoonosenforschung gewinnt nicht erst seit der SARS-CoV-2-Pandemie an Bedeutung.

Bereits 2009 bewilligte das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) einen Förderantrag zum Aufbau einer Plattform für Zoonosenforschung, der Nationalen Forschungsplattform für Zoonosen, die Ludwig als Standortleiter in Münster gemeinsam mit Martin Groschup vom Friedrich-Löffler-Institut (FLI) Greifswald/Insel Riems sowie Christian Drosten von der Berliner Charité koordiniert. „Die Idee für die Zoonosenplattform ist im Lichte der Vogelgrippe-Ausbrüche Anfang der 2000er-Jahre entstanden“, erinnert sich Ludwig. „Es ist damals aufgefallen, dass es Lücken zwischen den Fachdisziplinen gibt und diese nicht gut miteinander verknüpft waren. In Asien war der Erreger bereits auf den Menschen gesprungen, was die Angelegenheit in die Hände der Humanmediziner legte. Hier in Deutschland zirkulierte das Virus bislang nur in Tieren und fiel somit in die Verantwortung der Veterinäre. Hier wurden Abstimmungsprobleme evident, und man kam zu der Einsicht, dass es eigentlich keine Grenze zwischen Human- und Tiermedizin geben darf, ganz im Sinne des *One-Health*-Gedankens.“

Seitdem hat sich die deutsche Zoonosenforschungsgemeinschaft besser vernetzt. Die Mitgliederzahl der Zoonosenplattform hat mittlerweile die Tausender-Marke geknackt – und das ist auch gut so: „Um Zoonosen erfolgreich erforschen zu können, müssen die verschiedensten Disziplinen zusammenarbeiten und mit einbezogen werden – etwa die Klimaforschung oder Ökologie, die Epidemiologie oder die Grundlagenbiologie. Gerade damals die Vogelgrippe oder auch 2009 die sogenannte Schweinegrippe haben gezeigt, wie wichtig Interdisziplinarität ist.“

## Lästige Eindringlinge

Auch heute noch sind Inflenzaviren Gegenstand vieler Zoonosenforschungsprojekte. So auch am Universitätsklinikum Freiburg in der Arbeitsgruppe von Martin Schwemmler. Für ihn steht dabei eine Frage besonders im Fokus: Wie schaffen es Erreger, die menschliche Speziesbarriere zu überwinden. „Was passiert darüber hinaus, wenn ein einst zoonotischer Erreger gar keiner mehr ist, sondern ein etablierter humaner Erreger, wie bei der jährlichen Influenza-Grippewelle?“, fragt sich Schwemmler. Als Folge eines *Spillovers* entwickelt die Wirtspopulation im besten Fall irgendwann Abwehrstrategien, um den lästigen Eindringlingen wieder Herr zu werden – auch dafür interessiert sich der Freiburger Virologe. „Wenn sich neue Krankheitserreger ausbreiten, ist die betroffene Population immunologisch gesehen naiv. Das Immunsystem hat noch keine Abwehrmechanismen entwickelt und muss sich erstmal anpassen“, so Schwemmler. „Gelingt das, ist es wiederum spannend, wie der Zoonoseerreger darauf reagiert.“



**CANDOR – Originator of  
LowCross-Buffer®**

- innovative solutions
- highest quality standards
- expert technical support

**for optimizing reliability  
of your immunoassays**

Ein Beispiel ist der Erreger der Schweinegrippe. Ursprünglich entstand in Schweinen durch den Austausch viraler Erbinformation von Schweine-, Vogel- und humanen Influenzaviren ein neues Grippevirus, das pandemische H1N1-Virus, welches hinter dem Schweinegrippe-Ausbruch von 2009 steckte. Schwemmler blickt besorgt auf die aktuellen Entwicklungen: „Die mittlerweile humanen H1N1-Influenzaviren haben es jetzt erneut geschafft, die Artgrenze zu überwinden und auf das Schwein zurückzuspringen. Jetzt haben wir eine brisante Situation, weil im Schwein bereits vollständig human-adaptierte Influenzaviren zirkulieren, welche sich erneut mit allen möglichen anderen Influenzaviren vermischen können.“ Diese reverse Zoonose führe dazu, dass sich im Schwein neue Varianten bilden können, die unter Umständen nicht mehr so lange brauchen, um die humane Artgrenze zu überwinden, so Schwemmler. „Dieses Ping-Pong-Spiel der Evolution ist sehr gefährlich.“

### Problematische Virostatika

Den genauen Zeitpunkt eines *Spillovers* vorherzusehen, ist für Zoonosenforscher sowie Virologen aber bislang noch Zukunftsmusik, wie Schwemmler verrät: „Bisher konnte kein einziger Wissenschaftler den Zeitpunkt bestimmen, an dem es zu einer erfolgreichen Übertragung in die humane Population gekommen ist. Beim Influenzavirus können wir noch nicht mal genau vorhersagen, welcher Subtyp es letztlich in die humane Population schaffen wird. Die Zoonosenforschung hat zwar schon einiges geleistet, aber hier stößt sie bislang noch an ihre Grenzen.“

Im Kampf gegen virale Zoonosen setzen Ärzte und Wissenschaftler auf zwei Standbeine: die Impfung als Prophylaxe sowie antivirale Medikamente. „Allerdings ist es relativ schwierig, zielgerichtete antivirale Substanzen zu entwickeln“, gibt Ludwig zu und erklärt, wo die Probleme liegen: „Gerade virale Erreger vermehren sich recht schnell, das sehen wir etwa bei SARS-CoV-2 oder Grippeviren. Die Vermehrung geht dann so fix, dass das Virus den Körper förmlich überrennt. Mit antiviralen Medikamenten können wir in dem Fall gar nicht mehr hinterher.“ Besonders ungünstig ist das, wenn die antiviralen Medikamente nur auf die Replikationsprozesse der Viren abzielen. Neue Strategien nehmen deshalb nicht bloß den Erreger in den Blick, sondern vor allem die zellulären Faktoren und die Immunreaktion auf die Infektion. Ziel ist es, den Erregern die Vermehrungsgrundlage in den Zellen zu entziehen und eine übersteigerte Reaktion des Immunsystems zu unterbinden, sodass sich diese nicht gegen den eigenen Körper richtet.

Doch die Entwicklung solcher Wirkstoffe ist äußerst zeitaufwendig, denn Forscher müssen den Infektionsprozess und die damit einhergehenden Reaktionen des Körpers erstmal genauestens verstehen. „Das Perfide an vielen Erregern ist, dass sie schnell Varianten entwickeln, die dann gegen die einst wirksamen Medikamente resistent sind“, kommentiert Ludwig.

Wie man dieses Problem in den Griff bekommen kann, zeigen die aktuellen Therapien bei einer HIV-Infektion. „Ob HIV wirklich eine Zoonose ist beziehungsweise war, weiß man nicht genau, dennoch zeigt der Therapieansatz, wie es funktionieren kann“, so Ludwig und führt fort: „Auch HIV hat in den frühen Behandlungsansätzen schnell Resistenzen ge-

bildet. Der Ausweg war schließlich eine Kombination aus vier unterschiedlichen Wirkstoffen, die auch noch heute im Einsatz sind. Sie greifen in unterschiedliche Prozesse im Infektionsgeschehen beziehungsweise der Erkrankung ein. Und bei so vielen Angriffspunkten ist es für den Erreger fast unmöglich, gegen jeden Resistenzen zu entwickeln.“

### Impfung als Hoffnungsträger

Andere Ansätze verfolgen die Strategie der Prophylaxe. „Bei Influenzaviren oder aktuell auch bei SARS-CoV-2 ist eine Impfung das bislang beste Mittel zur frühzeitigen Abwehr“, meint Schwemmler und geht exemplarisch auf die Influenza-Impfstoffentwicklung weiter ein: „Hier isoliert man kritische Virusvarianten und stellt einen experimentellen Impfstoff her – gegen die Vogelgrippe-Viren H5N1 und H7N9 gibt es das beispielsweise schon. So ist man vorbereitet, falls es doch einmal zu einer Übertragung kommt. Für mögliche andere Varianten, die den bekannten Influenzaviren sehr ähnlich sind, einen *Spillover* auf den Menschen aber hoffentlich nie schaffen werden, hat man im besten Fall aber dennoch schon einen Impfstoffkandidaten im Kühlschrank. Sollte es dann doch zu einem Ausbruch kommen, kann man schnell reagieren. Dasselbe gilt für Coronaviren.“

In den vergangenen Jahren haben sich zusätzlich Projekte formiert, welche auf die Suche nach bislang unbekanntem Krankheitserregern gehen. Ein Beispiel ist das vom BMBF geförderte und bereits abgeschlossene Projekt „DetektiVir“. Ein Team um Anne Pohlmann vom FLI hat hier einen Diagnostik-Workflow erarbeitet, um neuartige virale Erreger mit-



## 30<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Virology

Gesellschaft für Virologie e. V.

Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e. V.



conventus

Digital

24–26 March 2021

[www.virology-meeting.de](http://www.virology-meeting.de)

© Mapics | AdobeStock





tels *Next-Generation-Sequenzierung de novo* zu identifizieren. Die erhobenen Daten fließen in eine Datenbank. Das Ziel: Tauchen neue Viren auf, können diese mit Altbekanntem verglichen, Gemeinsamkeiten gefunden und/oder Unterschiede erkannt werden. „All das hilft bei der schnellen Diagnose – und somit auch dabei, eine weitere Ausbreitung zu verhindern“, so Pohlmann in der BMBF-Pressemitteilung.

Auch andere Forscher machen sich in den unterschiedlichsten Tierklassen auf die Suche nach neuen Pathogenen. So etwa die Charité-Virologen Junglen und Drostens sowie der Zoologe Bernhard Misof von der Universität Bonn. Sie haben Anfang 2020 mit ihrem Team in Insekten hunderte neue Viren aus über zwanzig Virusgattungen entdeckt (*PLoS Pathog.* 15: e1008224 und auf *LJ Online: laborjournal.de/editorials/1946.php*).

## Immer wieder neue Erreger

Derweil drängen sich stetig neue Erreger in die laufende Forschungsarbeit der Zoonosenforscher – zuletzt SARS-CoV-2. „Natürlich sind in der Vergangenheit immer mal wieder einzelne Vertreter in den Fokus gerückt, viele Erregergruppen kennen und beforschen wir aber schon lange, etwa Corona- oder Influenzaviren“, meint Ludwig. Die Grundfrage, wie Erreger Artgrenzen übertreten, beschäftigt die Zoonosenforschung aber nach wie vor. „Bislang können wir das noch nicht beantworten. Dabei ist das Verständnis des *Spillovers* der entscheidende Schritt, auch zukünftig auf Zoonosenausbrüche schnell reagieren zu können.“ Ludwig bezeichnet die Zoonosenforschung deshalb auch gerne als eine Art Feuerwehr. „Da ist es geschickt, schon frühzeitig – quasi in Friedenszeiten – Geld und Manpower zu investieren und nicht erst, wenn der Ausbruch schon stattgefunden hat.“

Das sieht der Veterinärmediziner und Virologe Albert Osterhaus vom *Research Center for Emerging Infections and Zoonosis* der Tierärztlichen Hochschule Hannover ähnlich. Im Zuge der Corona-Pandemie fordert er in einem Interview, die Zoonosenforschung müsse finanziell stärker unterstützt werden: „Wir müssen eine Versicherungsprämie gegen diese neuen Pandemien zahlen, [...] ernsthaft investieren, um besser auf die Zukunft vorbereitet zu sein“ (*Vetline*, „Eine Versicherung gegen Pandemien“). Ludwig gibt seinem Zoonosenforscherkollegen recht, muss aber auch ein bisschen schmunzeln: „Ich bin da natürlich etwas *biased* – wir können natürlich nie genug Geld für unsere Forschung bekommen. Allerdings denke ich, wir sind da schon auf einem guten Weg.“

Auch Schwemmler kann sich nicht beklagen: Er hat vom *European Research Council* für seine Influenza-Forschung einen *Advanced Grant*

in Höhe von 2,5 Millionen Euro erhalten. Der Freiburger Virologe sieht aber nicht nur in der Zoonosenforschung die Verantwortung, sich auf neu auftretende Infektionskrankheiten vorzubereiten. Auch die Politik sei gefragt, Stichwort Klima- und Artenschutz. Schwemmler sieht insbesondere bei der Tierhaltung Handlungsbedarf: „Die Schweinezucht ist eine gigantische Industrie, da zirkulieren alle möglichen Influenzaviren – das ist ein Pulverfass.“ Eine Reduktion der Tierbestände oder geeignete Vorsorgemaßnahmen wie Impfstrategien für die Tiere könnten Abhilfe schaffen, meint Schwemmler – wobei Letzteres nicht so einfach umzusetzen sei. „Die SARS-CoV-2-Pandemie hat außerdem gezeigt, dass wir auch an anderen Stellen Nachholbedarf haben. Wenn Sie mich heute fragen, dann hätte man rückblickend viel mehr Geld in Gesundheitsämter beziehungsweise das ganze Gesundheitssystem stecken sollen.“

Im Hinblick auf die Förderung der Zoonosenforschung steht für Schwemmler eine Gruppe besonders im Vordergrund: die Nachwuchswissenschaftler. „Gerade die jungen Wissenschaftler müssen stärker gefördert werden und nicht nur die etablierten Gruppen. Denn Nachwuchsforscher können in meinen Augen die in der Zukunft auftretenden Probleme am effektivsten angehen.“ Um die Forscher von morgen wirklich zu unterstützen, wünscht sich Schwemmler bessere Arbeitsbedingungen in der universitären Forschung, etwa durch das Schaffen fester, langfristiger Stellen – gerade auch für naturwissenschaftliche Mitarbeiter.

Ludwig hingegen spricht noch einen weiteren wichtigen Aspekt der Zoonosenforschung an: die Internationalität. Denn obwohl ein *Spillover* theoretisch auch in Europa stattfinden kann, zeigen die Ereignisse aus der Vergangenheit (Influenza, SARS oder Ebola), dass Ausbrüche meist außerhalb von Industriestaaten stattfinden und dennoch die gesamte Weltbevölkerung treffen können.

Ludwig wünscht sich deshalb ein besseres weltweites *Monitoring* und eine bessere globale *Surveillance*. „Man müsste sich nur mal vorstellen, man hätte vor dem SARS-CoV-2-Ausbruch eine bessere Überwachung durch ein internationales Netzwerk gehabt und hätte schon frühzeitig erkannt, was da auf uns zurollt“, überlegt Ludwig. „Eine bereits etablierte Routinestruktur, die potenzielle *Spillover*-Orte eher ins Auge nimmt, hätte uns viel Ärger erspart. So etwas ließe sich aber vermutlich nur durch eine internationale Förderinitiative aufbauen. Auch eine bessere Förderung von Zoonoseprojekten außerhalb der EU wäre sicher sinnvoll. Internationalität ist für eine effektive Zoonosenforschung ungemein wichtig, denn wie man so schön sagt: Zoonoseerreger machen nicht vor Ländergrenzen Halt.“

Juliet Merz

# VÖLLIG NEUE PCR AUSSICHTEN

## Nur drei Schritte bis zum Ziel!

Spezifischer Nachweis von SARS-CoV-2 in klinischen Proben mit dem MBPCR243A Probe Kit – sensitiv, akkurat, verlässlich.



**HIMEDIA**®

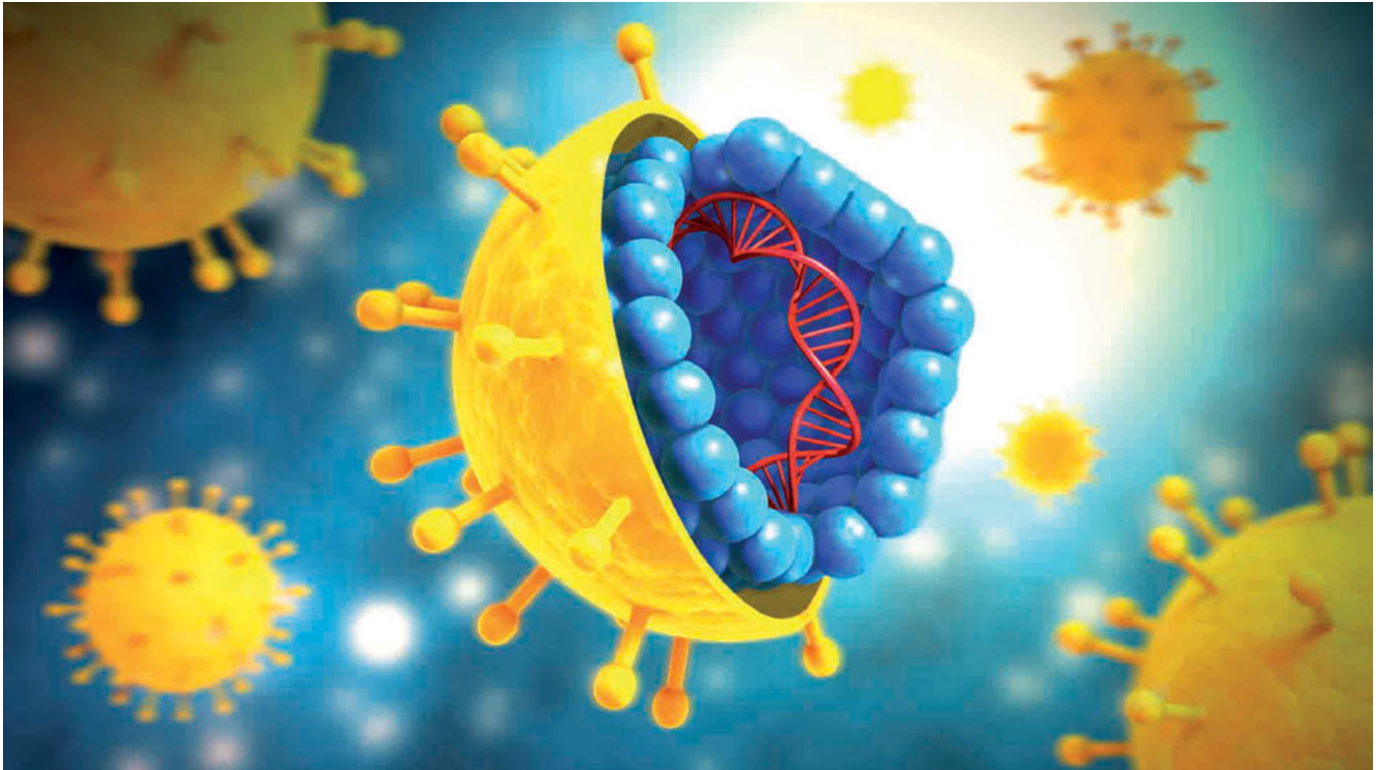
For Life is Precious

**Wir beantworten ihre Fragen**

Telefon +49 6251 989 24 26

infoeu@himedialabs.com

**himedialabs.com**



Anhand der Sequenzierung von Virengenomen können Epidemiologen und Virus-Forscher die Evolution von Viren beinahe in Echtzeit verfolgen.

Illustr.: CDC

## Noch viel zu tun

Die Virus-Genomik hat nicht zuletzt durch SARS-CoV-2 derzeit Hochkonjunktur. Das Decodieren von Virengenomen sollte aber auch nach der Pandemie mit Hochdruck weitergehen. Nur so lässt sich der Wissensrückstand gegenüber den Genomen „echter“ Organismen zumindest ein Stück weit aufholen.

Die Zahl der Viren, die in Bakterien-, Pflanzen- und Tierzellen vorkommen, ist kaum zu überblicken. Entsprechend aufwendig ist ihre Analyse (siehe hierzu auch *LJ* 6/2019, Seite 16). Das fängt bei der Isolierung und Kultivierung an, geht weiter mit der Übertragbarkeit von Protokollen und endet bei Verwandtschafts-Vergleichen. Einen gemeinsamen Nenner, wie zum Beispiel die rRNA-Sequenzen zellulärer Organismen, gibt es nicht. Virusgenome können als RNA, einzelsträngige DNA (ssDNA), doppelsträngige DNA (dsDNA), zirkulär oder in mehreren Stücken vorliegen. Die meisten sind kürzer als 100 kb und stammen zu 95 Prozent von nicht-kultivierten Viren.

Um Sequenzdaten wie die Visitenkarte eines Virus abrufen und ihre Qualität einschätzen zu können, forderte vor zwei Jahren eine große internationale Forschergruppe Mindestangaben zu Virusgenomen (*Minimum Information about an Uncultivated Virus Genome*, MIUViG). Zu den Minimalanforderungen gehören Angaben zu Virusquelle, Wirtsorganismus, zugrundeliegendes Labor- und Bioinformatik-Prozedere, Vollständigkeit des Genom-Zusammenbaus (*Assembly*) sowie Anzahl der *Contigs* (*Nat. Biotechnol.* 37(1): 29-37). Nur Sequenzen, die eine „Metadaten-Checkliste“ passieren, sollen in Datenbanken landen. Zur Einordnung der womöglich unbekanntenen Wirtsorganismen dienen Vorhersage-Programme, die unter anderem die Codon-Nutzung, die Ähnlichkeit zu einem Virus mit bekanntem Wirt oder das gemeinsame örtliche und zeitliche Auftreten berücksichtigen.

Die zwei US-Forscher Gita Mahmoudabadi und Rob Phillips vom *California Institute of Technology* suchten 2018 in den damals knapp 4.400 verfügbaren Genomsequenzen nach Mustern (*eLife* 7: e31955). dsDNA-Viren dominierten – offensichtlich auch deshalb, weil diese einfacher zu analysieren sind. Jedes Virus benötigt etwa die Hälfte der Gene für die Struktur. In winzigen Kapsiden können große Genome stecken, genauso wie große Kapside kleine Genome beherbergen können. RNA-Viren haben längere Gene als DNA-Viren, und in eukaryotischen Wirten sind Gene von DNA-Viren länger als in prokaryotischen. Statt viele weitere Details in Worten oder seitenlangen Sequenzausdrücken angeben zu müssen, empfehlen die beiden Forscher einen einfachen Code, dessen Länge die Anzahl der Gene verrät. Für jedes Gen, das sich den Funktionen Genom verpacken, Virus-Kapsid, Virus-Kragen, Virus-Schwanz oder eine andere Funktion zuordnen lässt, steht einer von fünf Buchstaben. Aus dem Vergleich dieser komprimierten Genome erhielten Mahmoudabadi und Phillips verschiedene Muster – etwa Cluster von Genen, die an der Kapsid-Struktur beteiligt sind.

### Vermeintlicher Schrott ist gefährlich

Genome von DNA-Viren enthalten durchschnittlich zehn Prozent nicht-codierende Abschnitte, RNA-Viren sechs Prozent (*eLife* 7: e31955). Diese können ebenso wenig als *Junk* abgestempelt



werden, wie analoge Sequenzen im Humangenom, deren Bedeutung ursprünglich verkannt wurde. So können Virus-Varianten mit Mutationen in nicht-codierenden Abschnitten das Abwehrsystem ihres Wirts austricksen, egal ob in Pflanzen oder in Tieren (*Viruses* 11(5): 436; *Genes Dev.* 29(6): 567-84). Bei SARS-CoV-2 scheint zum Beispiel die 5'-untranslatierte Region (5'UTR) des offenen Leserahmens orf1ab, die mehrere stabile Sekundärstrukturen formt, ein Hotspot für Mutationen zu sein (*Sci. Transl. Med.* 12(573): eabe2555). Umso wichtiger ist es, diese im Auge zu behalten.

Eine vorausschauende Herangehensweise zahlt sich auch zu Beginn der Probenaufbereitung aus, weil sich jeder Handgriff auf das Endergebnis auswirkt. Die ungleichmäßige Anreicherung oder Amplifikation von Sequenz-Abschnitten liefert ein verzerrtes Bild der Probenzusammensetzung, da bestimmte Nucleinsäuren diskriminiert oder bevorzugt werden. Zunächst muss aber klar sein, was man eigentlich sequenzieren will: ein Gen, einen Genabschnitt, ein Genom oder alle Nucleinsäuren in der Probe? Will man etwa wissen, welche Resistenzen krankheitsauslösende Viren gegenüber einem Medikament entwickeln, genügt mitunter die Sequenzierung eines einzigen Gens. So scheiden für HIV-Infizierte mit einer bestimmten Variante des Pol-Gens von HIV einige Enzym-Inhibitoren als Therapeutika von vornherein aus. Ist die Genmutation erst im Laufe der Zeit im Infizierten entstanden, ist eine Sequenzierung in die Tiefe (*High Coverage*) hilfreich. Aus möglichst vielen gelesenen Sequenzen (*Reads*) von Pol kann man auf das Verhältnis von Varianten schließen, die auf Medikamente reagieren oder gegen diese resistent sind. Der Arzt kann die Therapie in diesem Fall rechtzeitig umstellen. Versagt sie, sind womöglich weitere Mutationen außerhalb des Pol-Gens beteiligt. Wenn die zugehörigen Gene bekannt sind, kann man auch diese amplifizieren und sequenzieren.

## Virus reist von Tirol nach Island

Bei unbekanntem und verstreut liegenden Gen-Varianten, die zu Resistenzen führen, hilft aber ohnehin nur die Sequenzierung des gesamten Genoms weiter. Insbesondere im klinischen Kontext sollte diese obligatorisch sein (*Nat. Rev. Microbiol.* 15(3): 183-92). Technisch steht der Gesamtgenom-Sequenzierung nichts im Wege. Das größte Hindernis sind die Kosten, die mit der Länge des Genoms und der angestrebten Abdeckung (*Coverage*) wachsen. Vollständige Genom-Sequenzen können insbesondere epidemiologische Fragen klären, etwa welche Varianten eines Virus entstanden sind, wie diese weiter mutieren und wo sie bevorzugt auftreten. Dafür müssen die Sequenzen systematisch mit bereits bekannten verglichen werden, um phylogenetische Cluster aufzudecken.

Ein Paradebeispiel hierfür ist die österreichische „Ischgl“-Studie zur Mutations-Dynamik von SARS-CoV-2 während der ersten Welle der Pandemie. Mithilfe genomischer und phylogenetischer Analysen konnten die Forscher die Infektions-Route des Virus nachzeichnen, die ausgehend von Ischgl in Tirol nach Frankreich und schließlich Island führte (*Sci. Transl. Med.* 12(573): eabe2555).

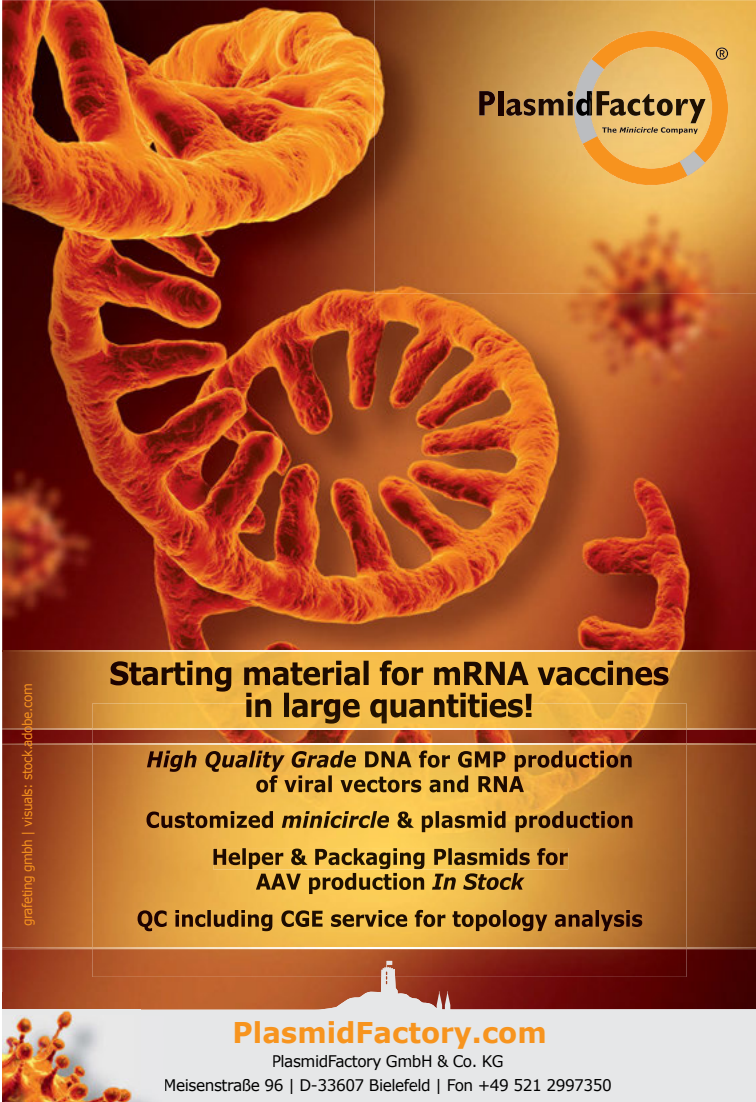
Die Sequenzierung von Virusgenomen kann aber auch in vielen anderen Fällen dazu beitragen, phylogenetische Beziehungen innerhalb von Viruspopulationen zu klären. So beobachteten Zecken-Forscher in den letzten Jahren eine Ausbreitung des von Zecken übertragenen FSME-Virus in neue Habitate, zum Beispiel höher gelegene Gebirgsregionen in den Alpen. Durch Sequenz-Analysen konnte die Gruppe von Malena Bestehorn-Willmann von der Universität Hohenheim nachweisen, dass das FSME-Virus diese neuen Lebensräume nicht mithilfe von

Mutationen pro-aktiv erobert hat – sondern vermutlich nur vom Klimawandel profitierte (*Virus Genes*, doi: 10.1007/s11262-020-01821-w).

In der Regel ist der Anteil von Virus-RNA oder Virus-DNA in den entnommenen Proben im Vergleich zur DNA-Menge des Wirts oder dessen mikrobiellen Mitbewohnern verschwindend gering. Mit zwei unterschiedlichen Ansätzen gelangen Forscher dennoch zu verwertbaren Virus-Sequenzen: Bei der sogenannten Metagenomik gehen sie den direkten Weg und sequenzieren sofort drauflos. Die Nucleinsäure-Proben werden so oft sequenziert (*Ultra-deep Sequencing*), dass genügend *Reads* des Virusgenoms ausgewertet werden können. Erst bei der Zuordnung der Sequenzen wird die Spreu vom Weizen getrennt. Der zweite Weg führt über die Anreicherung der Virus-Nucleinsäure vor der Sequenzierung. Dies erreicht man entweder durch die Amplifikation gewünschter Sequenzen (*PCR Amplicon Enrichment Sequencing*, beziehungsweise *Target Enrichment Sequencing*), oder durch Entfernen unerwünschter Sequenzen (*Host Depletion*).

## Zusammengesetzte Puzzleteile

Bei beiden Strategien ist das Startmaterial eine biologische Probe (Abstrich, Zellkultur, Biopsie, Blattstück, *et cetera*), aus der DNA und/oder RNA extrahiert wird. Optional kann eine mechanische Anreicherung von Viruspartikeln durch Ultra-Filtration und Zentrifugation vorausgehen. Anschließend werden die Nucleinsäuren zu Bibliotheken für die *Shotgun*-Sequenzierung weiterverarbeitet.



**PlasmidFactory**  
The Minicircle Company

**Starting material for mRNA vaccines in large quantities!**

**High Quality Grade DNA for GMP production of viral vectors and RNA**

**Customized minicircle & plasmid production**

**Helper & Packaging Plasmids for AAV production In Stock**

**QC including CGE service for topology analysis**

**PlasmidFactory.com**  
PlasmidFactory GmbH & Co. KG  
Meisenstraße 96 | D-33607 Bielefeld | Fon +49 521 2997350

tet. Nach der Sequenzierung suchen bioinformatische Algorithmen in den Fragmenten nach Überlappungen und setzen sie entsprechend zusammen. Eine Garantie, dass am Ende ein komplettes Genom herauskommt, gibt es jedoch nicht. Die direkte Sequenzierung bei Metagenomik-Ansätzen hat einerseits Vorteile, etwa wenn unerwartete Krankheitserreger zum Vorschein kommen. Andererseits können im klinischen Kontext durch „zufällige“ Befunde, die man eigentlich gar nicht abfragen wollte, ethisch heikle Situationen entstehen.

Wenn die Sequenz des Zielvirus zumindest in groben Zügen bekannt ist, etwa von einer *Shotgun*-Sequenzierung oder einem Datenbank-Eintrag, lässt sich sein Genom stückchenweise rekonstruieren. Beim *PCR-Amplicon-Enrichment* produziert man zunächst Fragmente mithilfe von Primern, die in geeigneten Abständen auf dem Genom hybridisieren. Ihre Enden überlappen, was den Zusammenbau zur Gesamtsequenz ermöglicht. Die separaten *PCR*-Ansätze benötigen jedoch viel Probenmaterial. Dafür erlauben sie aber auch die Analyse von Proben mit sehr geringer Viruskonzentration.

Selbst wenn die Abfolge der Gene in dem rekonstruierten Genom korrekt ist, kann es dennoch sein, dass dieses in der Natur



Der österreichische Virologe Andreas Bergthaler hat die neuen Varianten von SARS-CoV-2 mithilfe von Gesamt-Genomanalysen immer fest im Blick.

Foto: CeMM

gar nicht existiert. Auch bei überlappenden Enden, die jeweils perfekt passen, sind falsche Kombinationen möglich. Liegt eine Doppelmutante vor, oder stammt die Sequenz von zwei Viren mit je einer Mutation? Zumindest bei voluminösen Viren kann man diesem Rätselraten mit der sogenannten *Single Particle Separation* vorbeugen. Bei dieser werden die Virenpartikel vor der Amplifikation mittels Durchflusszytometrie vereinzelt (*The ISME Journal* 11 (8): 1736-45).

## Rasch mutierende Viren

Problematisch sind insbesondere rasch mutierende Viren, bei denen ursprünglich perfekt hybridisierende *PCR*-Primer plötzlich nicht mehr funktionieren. Dazu kommen die üblichen Tücken der *PCR*, etwa Fehler der Polymerasen, die Mutationen vortäuschen.

Theoretisch lassen sich mit der *PCR*-basierten Sequenzierung bis 250 kb große Genome entschlüsseln, realistischer sind jedoch 20 bis 50 kb (*Nat. Rev. Microbiol.* 15(3): 183-92). SARS-CoV-2 hat ein 30-kB-Genom.

Der Mutationsexperte Andreas Bergthaler vom CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, der auch bei der *Ischgl*-Studie federführend war, erklärt wie seine Gruppe beim *Amplicon Enrichment* vorgeht. „Für SARS-CoV-2-Genomanalysen machen wir das *Amplicon Enrichment* mit zwei Sets von jeweils 98 Primern, basierend auf Amplifikations-Protokollen der ‚ARTIC Network Initiative‘ (<https://artic.network/ncov-2019>). Das ergibt rund 100 Amplikons. Die Kosten pro Probe hängen von vielen Faktoren ab, belaufen sich aber grob auf 200 bis 300 Euro. Welche Proben zur Analyse kommen, wird in Abstimmung mit der Österreichischen Agentur für Ernährungssicherheit (AGES) entschieden. Ausgangsmaterial zur Sequenzierung ist immer die isolierte RNA von der Originalprobe, zum Beispiel einem Abstrich.“ Und wenn die nicht mehr verfügbar ist? „Die systematische Probenlagerung für eine etwaige Re-Sequenzierung ist wünschenswert, wird aber derzeit nur in einigen Ländern wie zum Beispiel Dänemark praktiziert“, erklärt Bergthaler.

Beim *Target Enrichment* fischt man ausgewählte Nukleinsäuren mithilfe spezifischer Köder aus der Probe heraus. Virus-Neuentdeckungen sind mit dieser zielgerichteten Methode unwahrscheinlich. RNA- oder DNA-Extrakte durchlaufen eine *Pulldown*-Prozedur (*Oligo Capture*). Hierfür werden kurze RNA- oder DNA-Abschnitte, die spezifisch im Virusgenom vorkommen, als Sonden auf einer Oberfläche immobilisiert, zum Beispiel biotinylierte Sonden auf Streptavidin-bemantelten Magnetkügelchen. Nukleinsäuren, die nach einem Waschschrift hybridisieren, werden mit sequenzspezifischen Adaptoren ligiert. Danach werden sie amplifiziert und schließlich sequenziert.

Will man das gesamte Genom mit dieser Strategie erfassen, benötigt man eine Referenzsequenz. Je spezifischer die von dieser Sequenz abgeleiteten Sonden sind, desto aussichtsreicher ist der Ansatz. Wenn eine Sonde ein Stück des Virusgenoms aufgrund einer Mutation nicht erkennt, sollte eine andere an eine alternative Region binden. Verglichen mit der direkten Sequenzierung und dem *Amplicon Enrichment* sind die Sequenzierkosten geringer, der Aufwand zur Herstellung der Bibliothek aber höher. „Ein bisschen“ *Enrichment*, ohne Sequenzvorkenntnisse, geht jedoch auch. Mit der *Pulsed-Field-Gelelektrophorese* kann man große Virusgenome von kleineren DNA-Fragmenten der Wirtszelle trennen (*Virology* 488: 28-36).

## Sequenzanalyse in Abwasser

Für ein Atemwegsvirus eher ungewöhnlich, wandert SARS-CoV-2 auch in Fäkalien, und macht damit städtische Abwässer zu einer aussagekräftigen Quelle für Sequenzierer und Epidemiologen. Ein Forscherteam aus Kalifornien zog im Frühsommer 2020 drei Monate lang täglich Mischproben aus Abwasser und bereitete sie für die *Illumina*-Sequenzierung auf (*medRxiv*, 2020.2009.2013.20193805). Die Gruppe reicherte die Viren in den Proben mittels Ultrafiltration an oder extrahierte mithilfe von Silika-Säulchen die gesamte RNA, die sie anschließend revers zu cDNA transkribierte. Für die Sequenzierung nutzte das Team ein kommerzielles auf *Oligo Capture* basierendes *Virus-Panel* für respiratorische Viren.

Die Sequenzdaten der Kalifornier waren sehr aufschlussreich. So dominierten Pflanzenviren in den Virussequenzen – trotz des durchgeführten *Oligo Captures*. Die Virus- oder RNA-Anreicherung



war entscheidend für den Erfolg der Sequenzierung, wobei beide Techniken vergleichbare Ergebnisse lieferten. Die hierfür nötige SARS-CoV-2-Konzentration entsprach etwa einem  $C_T$ -Wert von 33 bei den üblichen RT-qPCR-Analysen. Neben den bekannten SARS-CoV-2-Varianten fand die Gruppe noch weitere. Die relative Häufigkeit einzelner Virusvarianten ermittelten die Forscher mit dem Analyse-Programm *InStrain*, das sie ursprünglich für Mikrobiom-Studien entwickelt hatten (*bioRxiv*, doi: 10.1101/2020.01.22.915579).

Mit der Anreicherung der anvisierten Viren geht eine Abreicherung der restlichen Probenbestandteile einher. Wer RNA-Viren in menschlichen Proben direkt sequenziert, findet in den Reads 90 bis 99 Prozent humane rRNA. Die diversen kommerziellen Kits zur Beseitigung humaner rRNA wurden eigentlich für Human-Transkriptomanalysen entwickelt. Sie fischen die rRNA mit Wirtszell-spezifischen Sonden heraus, ganz ähnlich wie beim *Oligo Capture*. Die gebundenen rRNA-Moleküle werden mit RNase H zerlegt, die Sonden mit DNase I verdaut. Die restliche RNA wird revers zu cDNA transkribiert.

## Reverse Transkription ohne Zufalls-Hexamere

Die klassische cDNA-Synthese ist ähnlich unspezifisch wie die *Shotgun*-Sequenzierung und nicht immer erhält man die gewünschten cDNAs. US-Forscher fanden jedoch einen Kniff, mit dem die reverse Transkription viraler RNAs gepusht werden kann, und setzten die Technik für die Sequenzierung von SARS-CoV-2 ein. Statt Zufalls-Hexamere nutzt ihre sogenannte V-Seq-Methode überlappende RT-Primer für die reverse Transkription (*bioRxiv*, doi: 10.1101/2020.08.15.252510). Aus allen 25-meren, die im SARS-CoV-2-Genom nur einmal auftreten, filterten die Forscher solche mit geeignetem GC-Gehalt heraus. Von diesen kamen nur diejenigen als Kandidaten für Hexamer-Primer infrage, deren Sequenzen in rRNA-Genen nicht vorkommen und auch in humanen Transkripten möglichst selten sind.

Die Primer-Kandidaten fasste die Gruppe zu einem Set zusammen, in dem die Primer regelmäßig über das SARS-CoV-2-Genom verteilt sind und höchstens 182 Nukleotide auseinanderliegen. Die Forscher erreichten mit V-Seq eine neunzigfache Anreicherung der SARS-CoV-2-Reads. Die Viruskonzentration der Proben entsprach damit etwa einem  $C_T$ -Wert von 25 bei der RT-qPCR. Von den RNA-Proben bis zur sequenzierfertigen Bibliothek benötigten die US-Amerikaner circa fünf Stunden.

*Long-Read*-Sequenzieretechnologien, wie zum Beispiel die Nanoporen-Sequenzierung können den Platzhirsch Illumina bei der Analyse von Virusgenomen (noch) nicht verdrängen. Sie machen zu

viele Lesefehler, die insbesondere bei schnell mutierenden Virusgenomen sehr problematisch sind. Die *Long-Read*-Sequenzierung hat jedoch den Vorteil, kurze Genome in einem Zug lesen zu können. Zudem ist sie auch mit *Multiplexing*-Ansätzen und *Amplicon-Enrichment*-Verfahren kompatibel (*BMC Infect. Dis.* 20(1): 648).

## Viren-Sammlungen

Die mit den verschiedenen Techniken erhaltenen Viren-Sequenzen werden in Datenbanken gesammelt. So stellt zum Beispiel das *NCBI Virus Portal* des *National Center for Biotechnology Information* in Bethesda, USA, Sequenzdaten aus verschiedenen Quellen sowie Werkzeuge zur taxonomischen Einordnung und Zuordnung zu Wirtsorganismen zur Verfügung ([www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/virus/vssi/#/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/virus/vssi/#/)). Selektiert man nach bestimmten viralen Taxa, werden Wirtsorganismen, sortiert nach der Häufigkeit der gefundenen Sequenzen, angezeigt. Gegenüber 5,8 Millionen Virussequenzen (5,5 Millionen davon RNA-Viren) aus menschlichen Proben, gefolgt von Hausschwein (390.000), pathogenen Bakterien und diversen Nutztieren sind Pflanzenvirus-Sequenzen weit abgeschlagen. Der botanische Spitzenreiter ist die Tomate mit 29.000 RNA-Virus-Sequenzen.

Mittlerweile beherbergt die Datenbank GISAID, die ursprünglich für Influenza-Viren angelegt wurde, über eine halbe Million SARS-CoV-2-Genomsequenzen. Sie stammen von weltweit analysierten Proben und helfen, Virus-Varianten zu erkennen und Infektionscluster zu definieren. Der Zugriff ist gratis, für die Verwertung der Daten, etwa für eigene phylogenetische Analysen, muss man jedoch das OK der Autoren einholen. Damit haben die Urheber der Daten einerseits Gewissheit, dass ihre Sequenzen nicht unzitert in Studien anderer Wissenschaftler auftauchen. Andererseits bremst dieses Vorgehen den wissenschaftlichen Austausch und Fortschritt. Mehrere hundert Wissenschaftler haben deshalb in einem offenen Brief auf der Webseite des COVID-19-Datenportals dazu aufgerufen, SARS-CoV-2-Rohdaten auch an die Datenbanken der *International Nucleotide Sequence Database Collaboration* (INSDC) zu schicken, um sie möglichst rasch frei zugänglich zu machen ([www.insdc.org](http://www.insdc.org)). Andreas Bergthaler ist in diesem Punkt jedoch etwas entspannter und meint dazu: „GISAID und die Konditionen sehe ich nicht so kritisch. Im Gegenteil, meiner Meinung nach ist das sogar eher förderlich für den schnellen wissenschaftlichen Datenaustausch.“

Andrea Pitzschke

KOMPAKTE ULTRA-TIEFKÜHLGERÄTE ZUM LAGERN VON IMPFSTOFFEN

FRYKA-Kältetechnik GmbH  
Ohmstraße 4, D-73730 Esslingen  
Fon: +49 (0)711 310599-16, E-Mail: [info@fryka.de](mailto:info@fryka.de)



bis -85°C



FRYKA

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

## FIRMENPORTRÄT CORAT THERAPEUTICS, BRAUNSCHWEIG

# Das Eine nicht ohne das Andere

Wenn Menschen bereits an COVID-19 erkrankt sind, hilft kein Impfstoff mehr. Das ist die Zeit der heilenden Wirkstoffe. Das Braunschweiger Start-up CORAT Therapeutics hat mit COR-101 einen therapeutischen Antikörper entwickelt, der viele „Kinderkrankheiten“ und Einschränkungen bereits zugelassener Pendant umgeht.

Seit über einem Jahr spricht die Welt fast nur noch über Corona, SARS-CoV-2 und COVID-19. Während zu Beginn der Pandemie noch viel über mögliche Therapien und Wirkstoffe diskutiert wurde, wandelte sich das Interesse allerdings bald. Das Ziel war: Impfung. Auch in Deutschland wurden Impfstoff-entwickelnde Firmen mit staatlichen Finanzhilfen und Privatkapital überschüttet. Es hat sich gelohnt, keine Frage. In weniger als zwölf Monaten haben Biontech/Pfizer & Co. geliefert. Aber war da nicht noch was? Sind Impfungen wirklich das Allheilmittel gegen Corona?

„Es fand eine starke Fokussierung auf Impfstoffe statt“, beklagt auch Andreas Herrmann. Firmen, die therapeutische Ansätze verfolgten, seien vernachlässigt worden, vor allem finanziell. Dabei könne das Eine nicht ohne das Andere, ist er überzeugt. Seit Juni 2020 ist der promovierte Biochemiker Geschäftsführer beim Braunschweiger Start-up CORAT Therapeutics. Was CORAT macht, verrät schon der Name: CORona Antibody Technology.

CORATs Waffe gegen COVID-19-Erkrankungen heißt COR-101 – letztlich ein Gemeinschaftsprojekt vieler Beteiligten. Initiiert haben es Stefan Dübel und Michael Hust, beide Professoren an der Technischen Universität Braunschweig. Die Matrize für COR-101

haben die Forscher aus dem Blut genesener COVID-19-Patienten isoliert. „Das Konzept wurde im März 2020 geboren und dann in Lichtgeschwindigkeit umgesetzt“, erinnert sich Herrmann.

## Im Hamster sehr effektiv

Hilfe erhielten sie vom ebenfalls in Braunschweig ansässigen Antikörper-Entwickler Yumab, zu dessen Gründern übrigens sowohl Dübel als auch Hust gehören. Schnell wurde klar, dass es für die Weiterentwicklung ein eigenes Unternehmen mit entsprechender Finanzierung braucht. So wurde im Mai 2020 CORAT gegründet, finanziert von drei Privatinvestoren und der niedersächsischen NBank.

Aktuell arbeiten fünf Menschen beim Yumab-Spin-off, zumindest auf dem Papier. Denn das Netzwerk reicht weiter und umfasst nicht nur Yumab und die Forschenden der TU Braunschweig, sondern auch helfende Hände vom Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM) in Braunschweig. Zusätzlich erhielt das Projekt Unterstützung von der Bayer AG. „So war es möglich, dass bereits nach neun Monaten ein fertiges Produkt vorlag – ein Prozess, der sonst auch gerne mal zwei bis drei Jahre dauert“, sagt Herrmann.

COR-101 ist ein monoklonaler Antikörper, der an SARS-CoV-2 bindet und dadurch dessen Aktivität einschränkt. Genauer gesagt setzt sich der Antikörper auf die *Spike*-Proteine des Coronavirus. Dadurch verhindert er, dass SARS-CoV-2 an den menschlichen Rezeptor ACE-2 binden kann. Keine Bindung, kein Eindringen in die Zelle, keine Vermehrung.

*In vitro* und im Tiermodell überzeugte COR-101 auf ganzer Linie. Wurden COVID-19-symptomatische Hamster mit dem Antikörper behandelt, erholten sie sich von der Erkrankung innerhalb von zwei Tagen; die unbehandelte Kontrollgruppe benötigte fünf Tage länger. Zudem konnten die Forscher nachweisen, dass COR-101 drei Tage nach der Behandlung den Virus-Titer in der Hamsterlunge auf unter ein Prozent drücken konnte – wiederum verglichen mit einer unbehandelten Kontrollgruppe.

Auch Regeneron und Eli Lilly haben bereits neutralisierende Antikörper gegen SARS-CoV-2 auf den Markt gebracht (siehe LJ 11/2020: 55). In den USA gab die Zulassungsbehörde FDA für beide bereits grünes Licht, beim europäischen Pendant EMA ziert man sich noch ein wenig. Ende Januar kaufte die Bundesregierung trotzdem schon teuer ein und sicherte sich Antikörper-Dosen beider US-Firmen. Ob

Unten: CORAT-Mitgründer Stefan Dübel zeigt ein Röhrchen, das die Baupläne von Milliarden unterschiedlichen Antikörpern enthält. Aus einer solchen Bibliothek fischte das CORAT-Team auch den monoklonalen Antikörper COR-101, der an das Spike-Protein von SARS-CoV-2 bindet. (Foto: Jörn Josewski /TU Braunschweig)

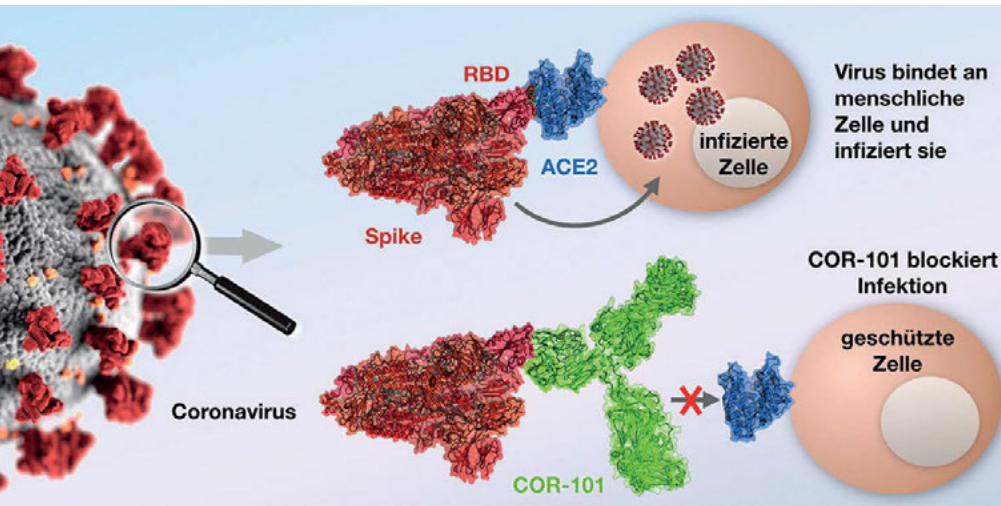
Rechts: CORATs Geschäftsführer Andreas Herrmann (Foto: Celonic)





das eine gute Idee war, wird sich in den nächsten Wochen zeigen.

Knifflig wird es nämlich, wenn das Virus mutiert. Wie wir momentan beobachten können, macht SARS-CoV-2 das zwar verhältnismäßig langsam, aber dennoch recht konsequent (siehe S. 10-13 in diesem Heft). Dabei betreffen die gefährlichen Varianten in der Regel die Rezeptor-Bindedomäne des Spike-Proteins.



Wie CORATs COR-101 das Andocken des Spike-Proteins von SARS-CoV-2 an den humanen ACE2-Rezeptor verhindert. (Illustr.: CORAT)

E484K etwa ist eine Punktmutation im Virusgenom, welche sowohl in der „Südafrika“-Variante von SARS-CoV-2 (B.1.351) als auch in der „Brasilien“-Variante (P.1) gefunden wurde. Diese Mutationen erlauben dem Virus ein effizienteres Binden und Eindringen in menschliche Epithelzellen. Besonders die südafrikanische Variante scheint den Antikörpern von Regeneron und Eli Lilly Probleme zu bereiten. Denn wenn die neutralisierenden Antikörper aufgrund von Mutationen das Antigen nicht mehr richtig binden, ist auch die Wirkung futsch.

„COR-101 hat eine Kontaktfläche, die dreißig Prozent größer ist als die des natürlichen Rezeptors und sogar bis zu fünfzig Prozent größer als die Antikörper vieler Wettbewerber“, sagt Herrmann über den CORAT-Hoffnungsträger. Das mache den Antikörper toleranter gegenüber Mutationen, denn selbst bei einzelnen Aminosäure-Variationen bleibe noch ausreichend Angriffsfläche, um effizient zu binden. Ob COR-101 sich gegen die bisher bekannten Corona-Varianten durchsetzen kann, wird aktuell getestet. Bioinformatische Vorhersagen auf Basis von Strukturableitungen machen jedoch Hoffnung.

Noch etwas unterscheidet COR-101 von seinen Konkurrenten. Bamlanivimab (Eli Lilly) und das Kombi-Präparat Casirivimab/Imdevimab (Regeneron) sind ausschließlich für Patienten mit leichtem bis moderatem Krankheitsverlauf zugelassen. Das hat damit zu tun, dass

therapeutische Antikörper bei hoher Viruslast mitunter die Angewohnheit haben, die Beschwerden zu verschlimmern, statt das Virus erfolgreich zu eliminieren. Schuld an dem als *Antibody-dependent Enhancement* (ADE) bekannten Phänomen ist der Fc-Teil der Antikörper. Die Antikörper formen mit den Viren große Komplexe, aus denen die Fc-Teile herausragen wie Antennen. Bei respiratorischen Vi-

ren wie MERS-CoV und SARS-CoV-1, aber beispielsweise auch beim Masernvirus, führen diese Komplexe zu einer übersäumenden Immunreaktion: Zytokine werden ausgeschüttet, Immunzellen rekrutiert – das betroffene Gewebe entzündet sich.

„Wir haben diese Fc-Effektor-Funktion komplett ausgeschaltet“, sagt Herrmann. „Durch eine Modifizierung am Fc-Teil bindet er nicht mehr an die entsprechenden Fc-Rezeptoren.“ Allein die Komplexbildung der Viren durch die Antikörper würde dazu führen, dass das Immunsystem tätig werde. Die Forscher sind daher überzeugt, auf die eigentlich gewünschte, immunstimulierende Funktion des Antikörper-Fc-Teils verzichten zu können. Das wiederum ermöglicht einen Einsatz auch in hospitalisierten Patienten mit sehr schwerem COVID-19-Verlauf. Genau dann soll COR-101 die weitere Ausbreitung von SARS-CoV-2 im Körper verhindern und so die Heilung beschleunigen.

## Ergänzung zur Impfung

Bisher muss COR-101 noch intravenös injiziert werden. Da COVID-19-Patienten mit schwerem Verlauf sowieso im Krankenhaus liegen, ist eine solche Gabe aktuell auch ausreichend. Für eine breitere und einfachere Anwendung tüfteln die Braunschweiger Forscher aber an Alternativen. „Wir entwickeln ein entsprechendes Therapeutikum für die subkuta-

ne Applikation, die dann eben nicht mehr im Krankenhaus stattfinden muss“, erklärt Herrmann.

Denkbar ist dann eine Anwendung als passive Immunisierung, also etwa direkt nach einer Infektion, oder sogar prophylaktisch. Mit einem kurzen Pieks ließe sich auch in der Hausarztpraxis ein sofortiger Schutz gegen SARS-CoV-2 erreichen. Relevant wäre das beispielsweise für Menschen, die dem Virus ständig ausgesetzt sind, etwa in Pflegeberufen. Denn auch wenn diese sich impfen lassen, benötigt der Körper ein paar Wochen, um eigene Antikörper zu produzieren. COR-101 könnte diesen Zeitraum überbrücken. Auch Menschen, die wegen anderer Erkrankungen nicht geimpft werden können, erhielten so einen Schutz gegen das Virus. Dann wäre der Antikörper keine Konkurrenz zur Impfung, sondern eine Ergänzung.

Jetzt soll sich COR-101 aber zunächst im Menschen beweisen. Eine erste klinische Studie läuft bereits in sechs Studienzentren in Deutschland. „Demnächst finden zwei weitere Studien an insgesamt 15 Zentren statt“, sagt Herrmann. Die zuständigen Behörden haben zugestimmt, dass der Antikörper direkt in Patienten getestet werden darf. Davon gibt es in einer Pandemie viele, sodass die Probanden-Akquise vergleichsweise einfach sein dürfte. „Auch Regeneron und Eli Lilly haben ihre klinischen Studien innerhalb weniger Monate an vielen tausend Patienten durchgeführt. Das geht tatsächlich nur in solchen Ausnahmesituationen“, sagt der Biochemiker.

Theoretisch könnte also bereits im Jahr 2021 eine vorläufige Zulassung von COR-101 bei der EMA erfolgen. Allerdings benötigt CORAT für die klinischen Studien noch einen starken Pharma-Partner an seiner Seite. Zum einen sollte dieser das nötige Kleingeld mitbringen, optimalerweise einen hohen zwei- bis niedrigen dreistelligen Euromillionen-Betrag. Außerdem wäre es gut, wenn er bereits über entsprechende Produktions- und Vermarktungsstrukturen verfügen würde. Biontech hat sich Pfizer geschnappt, Curevac Bayer – und CORAT? Erste Gespräche würden bereits stattfinden, verrät Herrmann. Mit wem, ist allerdings geheim.

Bei Herrmann scheint CORAT aber nicht nur deswegen in guten Händen: „Ich bin das, was die Menschen gern als Entrepreneur bezeichnen“, sagt er. In den vergangenen 25 Jahren hat er bereits acht Firmen mitgegründet und aufgebaut, zum Beispiel den isländischen Generika-Hersteller Alvotech. Werden die Firmen zu groß, zieht Herrmann weiter. „Ich baue auf und arbeite gerne in kleinen Teams, die schnell, effizient und schlagkräftig sind.“

So wie CORAT Therapeutics eben.

Sigrid März

# „Wir machen das Gleiche in grün“

Meist berichtet Laborjournal an dieser Stelle von Analysen und Trends des Biotech-Markts oder über aktuelle Geschehnisse rund um Firmen, die die Forschung in Deutschland, Österreich und der Schweiz am Laufen halten. Heute menschn wir, denn hinter jedem Unternehmen steckt weit mehr als ein Konglomerat aus Zahlen und Technologien. Es geht um Netzwerke und Beziehungen, Zufälle und Strategien, um Menschen, die es nach erfolgreichem Firmenaufbau und -verkauf noch einmal wissen wollen. Eine Zeitreise.

Wir schreiben das Jahr 1985. Ein Chemie-Student, Anfang 20, absolviert das Praktikum „Organische Chemie“ an der Universität Heidelberg. Für seine Synthesen, Substitutionsreaktionen und Umlagerungen benötigt er allerlei Reaktionsgefäße. „An der Ausgabe für das Praktikum war ein strenger Assistent, der die Glaswaren immer ganz genau geprüft hat, wenn wir sie zurückgebracht haben“, erinnert er sich an den ersten Kontakt mit seinem damals noch zukünftigen Geschäftspartner und Freund. 36 Jahre später blicken beide zusammen mit der *Laborjournal*-Reporterin auf die gemeinsame Zeit zurück. Natürlich Corona-konform jeder in seinem Videokonferenz-Fensterchen.

borchemikalien-Anbieter AppliChem aufgebaut – unter anderem.

## Ein Heidelberger Plan

Nach dem Studium verlieren sie sich erst einmal aus den Augen. Wolfgang Sipos zieht es in die Industrie. Als Einkäufer verdingt er sich zunächst bei der Wella AG, bevor er 1989 als Einkaufsleiter zu Boehringer Mannheim wechselt. Die Namensähnlichkeit zu Boehringer Ingelheim kommt nicht von ungefähr, wurden doch beide Unternehmen von zwei Boehringer-Brüdern gegründet. Während der Milliarden-schwere Pharmagigant aus Ingel-

dieser Zeit – noch weit entfernt von heutigen Ausgründungsbestrebungen der Universitäten – ist das gerade in der „harten“ Chemie fast revolutionär, auf jeden Fall außergewöhnlich. Uneingeschränkte Unterstützung erhalten die beiden vom Entrepreneur-freundlichen Lehrstuhlinhaber Wolfgang Sundermeyer. Fochems Geschäftsidee: Chemische Auftragssynthesen.

## Getrenntes Gewurschtel

Im selben Jahr hat im 400 Kilometer entfernten Gatersleben der Chemiker Hans-Matthias Vorbrodt eine ähnliche Idee. Mit seiner Firma bietet er schließlich Referenzsub-



Fotos (3): neoFroxx



Bis sie letztlich „den Frosch“ in ihre Mitte nahmen, hatten Wolfgang Sipos (li.) und Markus Frasch (re.) ...

Der ehemalige Student ist Markus Frasch, geboren in Stuttgart, aufgewachsen in Heidelberg und mittlerweile 58 Jahre alt. Vier Jahre älter ist Wolfgang Sipos, der strenge Assistent und Frischdoktorand von damals. Er hat ebenfalls in Heidelberg studiert, und zwar organische Chemie und Mikrobiologie. Beide sind verheiratet, haben heute je eine Tochter und einen Sohn und leben irgendwo zwischen Mannheim und Darmstadt. Gemeinsam hatten sie vor einiger Zeit den Darmstädter La-

heim sich heute noch immer in Familienbesitz befindet, wurden die Mannheimer 1997 vom Schweizer Pharmagiganten Hoffmann-La Roche übernommen. Die Diagnostik-Sparte wurde zu Roche Diagnostics.

Ein paar Kilometer weiter hecken im Jahr 1992 zwei Heidelberger Frischpromovierte einen Plan aus. In der Abteilung „Anorganische Chemie“ gründen Markus Frasch und sein Kompagnon Johannes Oeler das Start-up Frasch-Oeler-Chemikalien, kurz Fochem. Zu

stanzen für die Umweltanalyse an. Er nennt sie AppliChem.

So wurschteln alle getrennt voneinander vor sich hin, bis Wolfgang Sipos bei Boehringer Mannheim auf der Suche nach einem ganz bestimmten Stöffchen ist. Von einem ehemaligen Studienkollegen hat er erfahren, dass in Heidelberg eine neue kleine Firma knifflige Auftragssynthesen übernimmt. Bereits wenige Monate nach der Firmengründung stellt Fochem die ersten zwei Produkte für Boehrin-



ger Mannheim her, für damals etwa 10.000 D-Mark. Das Projekt Firmengründung nimmt an Fahrt auf.

Nicht alle Rohstoffe für ihre Synthesen finden Oeler und Frasch im Uni-Chemikalienschrank; sie machen sich also auf die Suche nach alternativen Quellen. Der Darmstädter Chemikalien-Händler Dietmar Hechler kann aushelfen. Am Rande berichtet er von einem anderen Jungunternehmer in Sachsen-Anhalt, den er ebenfalls kurz zuvor kennengelernt hatte. Was wäre, wenn man diese Kräfte bündeln würde? – steht plötzlich als Frage im Raum.

## Kleeblatt aus dem Frost

Die Idee kommt bei allen gut an. Der Weg zu Vereinigung aber ist... frostig. „Johannes Oeler und ich sind über den Harz nach Gatersleben gefahren“, erzählt Markus Frasch. „Es war Januar und die Pension Ingrid, in der wir übernachtet haben, hatte nur Einfachverglasung.“ Das werde er niemals vergessen, berichtet er lachend. Nicht diese Pension, nicht deren Namen und vor allem nicht diese Käl-

se. Er unterstützt das Start-up mit Tipps und Tricks – und mit seinem Netzwerk. „Heute würde man das wohl als Business Angel bezeichnen“, sagt er. So kommen erste größere Aufträge für AppliChem zustande. Gleichzeitig trommelt auch Chemikalien-Händler Hechler bei seinen Kunden und verkauft ihnen gewünschte Produkte über seine eigene Firma deutlich günstiger als die „Großen“ à la Merck und Co.

Noch immer synthetisieren Frasch und Oeler in Labors der Heidelberger Uni – und greifen dafür nicht nur auf die Infrastruktur, sondern auch auf Laborgenossen zurück. „Einer hat zum Beispiel Telefondienst gemacht, ein anderer Chemikalien geholt“, erzählt Frasch. Das findet die Uni irgendwann nicht mehr wirklich gut, sodass AppliChem 1994 zunächst der Uni und alsbald den Kinderschuhen entwächst. Als Erste übernehmen Oeler und Frasch die Geschäftsführung von AppliChem; Vorbrodt zieht sich zurück und widmet sich seiner anderen Firma Orgentis Chemicals, einem Hersteller und Anbieter organischer Spezialchemikalien. Alle AppliChem-Aktivitäten konzentrieren sich fortan in Hessen, ab 1995

an und Sipos steht ohne Job und Finanzierung dar. Statt den Kopf in den Sand zu stecken, gründet er 2002 trotzdem. Gemeinsam mit Charles Schommer baut er SP-Chemicals auf, ein Unternehmen, das bis heute chemischen und pharmazeutischen Firmen bei der Beschaffung spezieller Produkte hilft – eine Art Shopping-Assistenz quasi.

## Magenta-Marketing

Trotz des etwas holprigen Starts in die Selbstständigkeit blickt Sipos zufrieden auf die Zeit zurück. Er habe selbstbestimmt gearbeitet, habe das machen können, was ihm am meisten Spaß machte. Und es hat ihm ermöglicht, sich mehr mit AppliChem zu beschäftigen. „Parallel habe ich mich sozusagen bei AppliChem eingekauft, und wir sind gemeinsam groß geworden“, erinnert sich Sipos, der fortan die Unternehmensentwicklung der Darmstädter im Auge behält.

Und das Unternehmen entwickelt sich gut.

Nicht ganz unschuldig am Wachstum von AppliChem ist sicherlich auch ein ausgeklügeltes Marketing-Konzept. Bereits im Jahr 2000 gesellt sich Fachverleger und Marketing-Berater Jörg Peter Matthes zu AppliChem. Zu diesem Zeitpunkt besteht AppliChems Logo aus einem weinroten A in einem Benzolring. Matthes schlug die Hände über dem Kopf zusammen, erinnern sich Sipos und Frasch. Die Marke müsse für die Kunden fühlbar werden, frischer, klärt der Kreative sie auf. Und vor allem auffällig – so wie die knallige Farbe Magenta. „Die Telekom hat uns eine Abmahnung geschickt“, schmunzelt Sipos, „wir dürften kein Magenta verwenden. Aber wir hatten einen guten Anwalt und haben gewonnen.“ Da hilft es auch nichts, dass die Telekom wenigstens ein helleres oder dunkleres Magenta durchsetzen möchte. AppliChem kann glaubhaft nachweisen, dass die Branchen Telekommunikation und Laborchemikalien weit genug auseinanderliegen – und bleibt magentafarben. „Als wir unseren ersten Messestand in Magenta hatten, haben wir zwischen den tristen blauen und grauen Anbietern richtig geleuchtet“, freut sich Sipos. Da ist sie, die gewünschte Aufmerksamkeit.

AppliChem reicht das aber noch nicht. Etwas fehlt. Oft sitzen die kreativen Köpfe beisammen und grübeln über neue Werbe-Ideen. „Irgendwann war klar: Wir machen ein Kundenmagazin“, sagt Sipos. Wie auch die Marke AppliChem solle es auffallen, aber gleichzeitig unterhalten. 2006 wird *Labor & More* geboren – großformatig, knallig, laut. Die Idee funktioniert und bringt AppliChem erneut nach vorne. *Labor & More* mausert sich zu einem wissenschaftlichen Magazin mit anfangs vier bis fünf, zwischendurch sogar zehn Ausgaben



... schon einiges zusammen erlebt in Deutschlands Laborchemikalien-Szene.

te. „Selbst in unserem Zimmer war es einfach nur bitterkalt.“

Die niedrigen Temperaturen können die Stimmung aber nicht trüben, und so hat kurze Zeit später die „neue“ AppliChem mit Vorbrodt, Hechler, Oeler und Frasch ein Gesellschafter-Kleeblatt.

Wolfgang Sipos – nach wie vor bei Boehringer beschäftigt – beobachtet das bunte Treiben in Heidelberg und Gatersleben von Mannheim aus mit großem Interes-

se am Standort Darmstadt. Frasch und Oeler beziehen eigene Büros, stellen erste Mitarbeiter ein, gestalten einen Produkt-Katalog.

Und Wolfgang Sipos? Auch ihn packt das Gründungsfieber. „Ich wollte mich mit einer Internetplattform für Musterversand selbstständig machen und hatte bereits die Zusage der Heyde AG für eine 5-Millionen-Euro-Finanzierung“, sagt er. Also kündigt er 2001 bei Roche Diagnostics. Kurze Zeit später meldet das Softwareunternehmen Heyde Insolvenz

pro Jahr – und das bei einer Auflage von bis zu 21.000 Exemplaren, in denen auch andere Firmen inserieren.

AppliChem wächst, von anfangs 150 auf mehr als 10.000 Quadratmeter Betriebsfläche. 130 Menschen arbeiten für die Darmstädter, ein jährlicher Umsatz von 20 Millionen Euro stimmt die Geschäftsführer zufrieden. Gleichzeitig wächst bei ihnen aber auch die Unsicherheit, ob all das nicht doch eine Nummer zu groß ist. Immerhin lagern im Gewerbegebiet 1.600 Tonnen Gefahrgüter, und das finanzielle Risiko bei so einer großen Firma ist auch nicht zu vernachlässigen. Also macht AppliChem sich auf die Suche nach finanzstarken Partnern.

2009 klopft der spanische Laborreagenzien- und Feinchemikalien-Anbieter PanReac an die Tür. Die Kooperation ist fruchtbar, und kurz. Denn PanReac wird bereits im Folgejahr vom US-Konzern ITW (Illinois Tool Works) geschluckt. 2012 kauft ITW dann auch AppliChem. „Auf einmal gab es andere Vorgaben und Umsatzziele. Produkte wurden gestrichen. Kunden, die zu wenig Umsatz brachten, wurden an Händler ausgelagert“, berichtet Frasch. Die Situation ist unbefriedigend, Frasch spricht von vielen, lauten Debatten in dieser Zeit. 2013 verlässt er das Unternehmen – „in beiderseitigem Einvernehmen, wie es so schön heißt.“ Sipos folgt 2014.

„Das war emotional schon nicht ganz einfach“, sagt Frasch. Immer wieder würden sie gefragt, warum sie eine so erfolgreiche Firma, quasi ihr Baby, verkauft hätten. „Aber letztendlich war es auch ein Geschäft, eine wirtschaftliche und rationale Entscheidung.“ Inzwischen gibt es AppliChem nur noch als Marke im ITW-Portfolio. Und *Labor & More* druckte 2016 seine letzte Ausgabe.

Aber die Hände in den Schoß legen kommt für Sipos und Frasch nicht in Frage. Ehemalige AppliChem-Kunden und -Lieferanten sprechen sie auf Messen an oder kontaktieren sie direkt. Sie sind unzufrieden mit der Entwicklung bei AppliChem, ermuntern die beiden sogar, eine neue Firma aufzubauen. Für Sipos und Frasch gilt bis Ende 2014 ein Wettbewerbsverbot, sie dürfen weder eine Firma in der gleichen Sparte wie AppliChem gründen noch für eine arbeiten. Da bleibt nur: Füße stillhalten – und planen.

## Aus Bio wird Neo

Im April 2014 erscheint BioFroxx auf der Bildfläche, mit Susanne Frasch als Geschäftsführerin. Der Nachname lässt es vermuten: die medizinisch-technische Laborassistentin ist Markus Fraschs Ehefrau. Anfang 2015 gesellen sich dann auch Wolfgang Sipos als *Senior Consultant* und Markus Frasch als *Chair-*

*man* zum Start-up, ein Jahr später der Heidelberger Laborgroßhandel neoLab.

Diese Kooperation bleibt nicht folgenlos, und aus BioFroxx wird neoFroxx. Das Konzept ähnelt dem von AppliChem, denn neoFroxx verkauft Reagenzien und Feinchemikalien fürs Labor. „Wir hatten den Spruch: Wir machen das Gleiche in grün“, sagt Sipos. Und so leuchtet nicht nur der Webauftritt in grellen Grüntönen. Das Logo zielt zudem ein grüner Frosch. „Das kommt von Frasch“, erklärt Frasch, der seit September 2016 nunmehr wieder Geschäftsführer ist. „Den Namen verstehen viele nicht, und wir sagen dann immer: Frosch mit A.“ Aus Frosch wurde beim Brainstorming Frogs und anschließend Froxx. Das Knallige, der Frosch – es steckt ganz offensichtlich viel vom AppliChem-Spirit in neoFroxx.

## Der Frosch wächst

Neben den eigenen Marken BioFroxx für Zellkultur, Mikrobiologie und Molekularbiologie sowie LaboChem für Laborchemikalien sind etwa auch Produkte von HiMedia Laboratories, einem Anbieter von Labor-Reagen-



Ein Original-Produkt von Fraschs erster Firma Fochem aus dem Jahr 1993.

Foto: W. Sipos

zien aus Indien, sowie dem Zellkultur-Spezialisten Biological Industries aus Israel im Programm. Seit 2016 ist übrigens Susanne Frasch Geschäftsführerin der europäischen Niederlassung von HiMedia – in direkter Nachbarschaft zu neoFroxx. Und Sohnemann Oliver Frasch, der eigentlich Wirtschaftspsychologie studiert, kümmert sich bei neoFroxx unter anderem um die Produkte von Biological Industries und hilft beim Marketing. Gemein-

sam mit ihm arbeiten schon wieder mehr als dreißig Angestellte am Standort in Einhausen. Der Frosch wächst.

Wolfgang Sipos sucht indes nach weiteren Herausforderungen. „Eigentlich wollte ich mich zurückziehen, vielleicht noch das eine oder andere graue Haar bei neoFroxx lassen“, sagt er – und das „Aber“ lässt nicht lange auf sich warten. Denn in Karlsruhe sind fünf Wissenschaftler mit frischem EU-Geld auf der Suche nach Entrepreneurship-erfahrener Führung. 2018 hatten sie mit ihren *ultra-High-Throughput-Screening* (uHTS)-tauglichen Microarrays das Start-up Aquarray gegründet. „Ich habe mich dann 2020 nochmal für knapp drei Jahre als Geschäftsführer verpflichtet, bis Aquarray selber laufen gelernt hat“, erzählt Sipos. An Ruhestand ist also noch lange nicht zu denken.

Sipos und Frasch sind zufrieden, würden das meiste genauso wieder machen. Die gemeinsamen Geschäftsaktivitäten haben sie zusammengeschweißt. Schon lange sind sie gute Freunde. Das ist nicht selbstverständlich, denn nicht selten läuft es andersherum: Freunde oder Arbeitskollegen gründen gemeinsam eine Firma, einer verlässt kurze Zeit später die Firma – und es heißt nur unverfänglich, man habe unterschiedliche Vorstellungen von der Geschäftsidee oder -entwicklung. Es scheint wie beim Hausbau: Nicht alle Ehen überleben so eine Herausforderung.

Was also ist das Geheimnis von Markus Frasch und Wolfgang Sipos? „Wir ergänzen uns sehr gut“, sagt Sipos. „Markus ist der Macher. Wenn er was anpackt, dann zieht er das auch durch, ...“ Und Frasch führt den Satz zu Ende: „... während Wolfgang der kreative Geist ist, der mit den Ideen.“

## Harmonie auch nach 30 Jahren

Die Aufgabenverteilung scheint demnach klar, und die jeweiligen Grenzen werden offenbar auch nach dreißig Jahren noch wie selbstverständlich akzeptiert. Beim Gespräch zumindest wird viel gelacht und geschertzt, keine Spur von Kompetenzgerangel oder Spannungen. Es ist von Vertrauen und Offenheit die Rede, von langjährigen Freundschaften – auch zu Handelspartnern und Kunden – sowie von vielen positiven Erfahrungen, die so viel wichtiger seien als die wenigen negativen. Harmonie pur, wie es scheint. Und sicherlich auch ganz viel optimistische Lebenseinstellung.

Zum Schluss verraten Wolfgang Sipos und Markus Frasch noch, dass sie sehnhelich darauf warten, endlich wieder gemeinsam ein Bier in ihrer Hausbrauerei in Lorsch trinken zu können. Wer weiß, welche neuen Ideen dann dort noch entstehen? Alles scheint möglich.

Sigrid März



Matterhorn Biosciences, Basel

## T-Zellen von der Stange

Personalisierte T-Zell-Therapien gelten als Anti-Tumor-Mittel der Zukunft. Aber sie sind teuer und zeitaufwändig. T-Zellen der Patienten werden entnommen, manipuliert und wieder zurück in den Patienten verfrachtet. Ein Team um Lucia Mori und Gennaro De Libero vom Departement Biomedizin der Universität Basel und des Universitätsspitals Basel fanden unlängst T-Zellen, die alle möglichen Arten von Krebs attackieren. Dieser Fund war der Investmentfirma Versant Ventures jetzt 30 Millionen Dollar wert, die sie in das flugs gegründete Start-up Matterhorn Biosciences steckt.

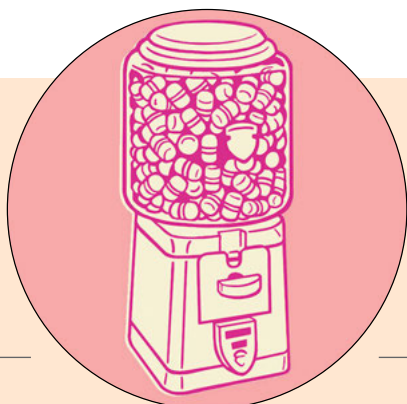
Bei der Suche nach bestimmten T-Zellen, die von Bakterien infizierte Zellen angreifen,



T-Zellen attackieren Krebszelle

stießen die Wissenschaftler auf solche, die MR1-tragende Zellen attackierten. *Major Histocompatibility Complex (MHC) Class I-Related (MR1)* ist in Säugetieren hochkonserviert und

wird von allen menschlichen Zellen exprimiert. Während gesunde Zellen aber nur wenige auf ihrer Oberfläche präsentieren, scheinen Tumore geradezu mit ihnen um sich zu schmeißen – zusammen mit noch allerlei Tumor-spezifischen Markern. MR1 ist damit ein universeller Angriffspunkt für die sogenannten MR1-T-Zellen. Die Schweizer planen nun, die MR1-T-Zellen mit Rezeptoren gegen charakteristische Tumormarker auszustatten. Derart maßgeschneidert gäbe es quasi für jeden Krebstyp fertige therapeutische T-Zellen, die direkt im Patienten zum Einsatz kommen könnten. -SM-



## Wirkstoff des Monats

# Ivermectin

*Ivermectin ist ein Wirkstoff, den man zur Beseitigung von parasitären Fadenwürmern, Milben, Flöhen, Läusen und anderem lästigen Getier verwendet, das gerne über Menschen und Nutztiere herfällt. Es ist ein synthetisches Analogon neurotoxischer Avermectine, die man in Streptomyces avermitilis fand. Da das Medikament günstig herzustellen ist und gegen die in Afrika weit verbreitete Flussblindheit wirkt, wurde die Entwicklung von entsprechenden Medikamenten vor sechs Jahren mit dem Medizin-Nobelpreis geehrt.*

*In wirbellosen Tieren blockiert Ivermectin die Glutamat-aktivierten Chloridkanäle. Auf der Suche nach einem Molekül, das spezifisch Importin-Proteine hemmen kann, entdeckten australische Forscher 2012, dass der Wirkstoff in vitro auch die Vermehrung von HI- und Dengue-Viren blockiert (Biochem. J. 443: 851-6). Später wurde diese Wirkung ebenfalls im Zusammenhang mit anderen RNA-Viren dokumentiert. Doch obwohl eine chinesische Forschergruppe beschrieb, dass eine Behandlung der Asiatischen Tigermücke Aedes albopictus mit Ivermectin die Vermehrung von Dengue-Viren in den Tieren unterdrückt und damit möglicherweise zur Reduktion der Infektionsraten beitragen könnte (PLoS Negl. Trop. Dis. 12: e0006934), wurde von erfolgreichen antiviralen Therapiestudien bisher nichts bekannt (Cells 9(9): 2100).*

*In Säugetierzellen inhibiert Ivermectin speziell Importin (IMP)  $\alpha/\beta 1$ , das für den Transport von Virus-Proteinen in den Zellkern nötig ist. Im April berichtete wiederum das australische Team, dass es in Zellkulturen auch die Vermehrung von SARS-CoV-2 verhindert (Antiviral Res. 178: 104787). In diesem Fall scheint die Wirkung jedoch über eine Bindung an das Spike-Protein der Viren zu erfolgen.*

*Dieser Befund samt der Tatsache, dass Ivermectin vergleichsweise spottbillig, bereits zugelassen und rezeptfrei erhältlich ist,*

*entfachte eine Welle der Euphorie – vor allem im von der Corona-Pandemie gebeutelten Südamerika. Doch leider erlitten dort viele Menschen schwere Nebenwirkungen, als sie Ivermectin-haltige Medikamente in viel zu hohen Dosen schluckten.*

*Zudem ist bis heute unsicher, ob Ivermectin wirklich hilft, die SARS-CoV-2-Infektion zu bekämpfen. Ein möglicher Grund für bislang widersprüchliche Ergebnisse mag in der Dosierung und Pharmakokinetik des Wirkstoffs liegen. In einer In-vitro-Studie wurde das Virus beispielsweise vollständig blockiert, wenn die Zellen mit 5  $\mu\text{mol/L}$  Wirkstoff behandelt worden waren (Biotechnol. Biotechnol. 34: 469-74). In der Praxis wird das Medikament allerdings in etwa 10- bis 50-fach geringeren Dosierungen angewendet.*

*Aktuell empfehlen die US-National Institutes of Health (NIH) diesen Wirkstoff deshalb in ihren Behandlungsleitlinien nicht – verbieten eine solche Therapie aber auch nicht (Stand: 14.1.2021). Letzteres scheint das Ergebnis einer viel beachteten Meta-Analyse von Mitgliedern der Front Line COVID-19 Critical Care Alliance (FLCC) zu sein, wonach „mehrere kontrollierte klinische multizentrische Studien in verschiedenen Ländern konsistente und deutliche Verbesserungen bei COVID-19-Patienten nach einer Behandlung mit Ivermectin beschreiben“ (OSF Preprints, DOI: 10.31219/osf.io/wx3zn). Das Robert-Koch-Institut (RKI) hingegen hält die Daten für nicht ausreichend und empfiehlt eine Ivermectin-Therapie daher nur im Rahmen klinischer Studien (Stand: 28.1.2021).*

*Allerdings wird man sicher bald Genaueres erfahren, denn aktuell verzeichnet Clinicaltrials.gov rund sechzig klinische Studien zu Ivermectin, wovon etliche bereits beendet sind.*

Karin Hollricher



## PRODUKTÜBERSICHT: LIVE-CELL-IMAGING-EQUIPMENT

# Bitte nicht stören

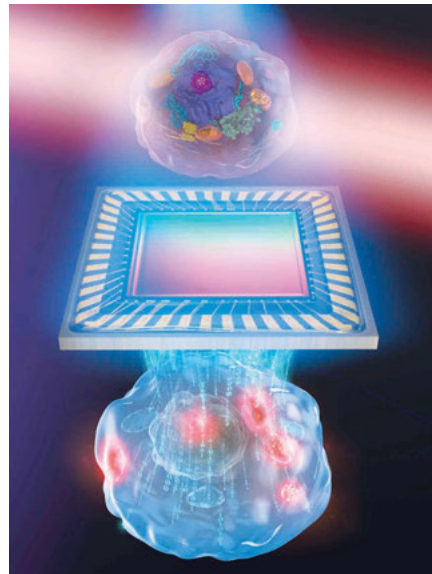
Das Live Cell Imaging wird noch immer von der Fluoreszenz-Mikroskopie dominiert. Zellschonende, Label-freie Methoden, wie das Quantitative-Phasen-Imaging, machen aber immer mehr Boden gut.

FRET, TIRF, FLIM, FRAP, STED, PALM, SPIM, SiM-View, SMLM, STORM, SIM, AFM, LLSM, QPI, PAINT, LIVE-PAINT, HT, DHM – wer blickt bei den vielen Abkürzungen für die zahllosen neuen *Live-Cell-Imaging*-Methoden eigentlich noch durch? Man könnte geradezu meinen, die Mikroskopiker machen sich einen Spaß daraus, die armen Biologen mit einem riesigen Wust an Akronymen zu quälen. Allein für die unterschiedlichen Spielarten der Lichtscheiben-Mikroskopie (LSM) soll es inzwischen mehr als hundert verschiedene Kürzel geben, die sich oft genug auf ähnliche LSM-Methoden beziehen (*Curr. Opin. Cell Biol.* 66: 34-42).

Dabei basiert die Lebendzell-Mikroskopie nur auf zwei grundlegenden Verfahren: Techniken, bei denen die Zellkomponenten mit einem fluoreszierenden Farbstoff-Anhängsel versehen werden, um sie unter dem Lichtmikroskop sichtbar zu machen; sowie sogenannten Label-freien Methoden, die ohne Fluoreszenz-Marker auskommen und die gewünschten Zellbestandteile allein mit optischen Tricks visualisieren.

Zu den Fluoreszenz-basierten *Imaging*-Techniken zählt neben der klassischen Fluoreszenz-Mikroskopie auch die höchstauflösende Mikroskopie beziehungsweise Nanoskopie. Ob *Photoactivated Localization Microscopy* (PALM), *Stochastic Optical Reconstruction Microscopy* (STORM) oder *Stimulated Emission Depletion Microscopy* (STED): Immer sind es von Lasern angeregte, blinkende Fluoreszenzproteine oder -farbstoffe, die die optischen Signale für die Visualisierung der gewünschten Zellkomponenten liefern. Bei PALM und STORM leuchten die Fluorophore wie kleine Leuchtbojen kurz auf und werden mithilfe der Einzel-Molekül-Lokalisierungs-Mikroskopie (SMLM) geortet. Beide Techniken sind, wie auch STED, prinzipiell für das *Live Cell Imaging* geeignet und liefern faszinierende Einblicke in die Zelle. Für die allermeisten Gruppen bleiben sie jedoch ein Wunschtraum, weil sowohl die Kosten als auch die technischen Hürden viel zu hoch sind.

Einfacher lässt sich die supraauflösende Lebendzell-Mikroskopie mit dem sogenannten



Mit Quantitativem-Phasen-Imaging erzeugtes digitales Hologramm einer Zelle.

Illustration: s-graphics.co.jp

PAINT-Verfahren verwirklichen, das ebenfalls zu den Einzel-Molekül-Lokalisierungs-Methoden gehört. PAINT steht für *Point Accumulation for Imaging in Nanoscale Topography* und wurde bereits 2006 von dem Laser-Pionier Robin Hochstrasser an der *University of Pennsylvania* entwickelt. Das Prinzip von PAINT ist sehr einfach: Die Zellen werden mit einem fluoreszierenden Liganden versetzt, der nur sehr kurz an seine Zielstrukturen auf der Oberfläche der Zellen bindet und dann ein Fluoreszenzsignal sendet. Aus den vielen einzelnen transienten Bindevorgängen rekonstruiert das angeschlossene Fluoreszenz-Mikroskop schließlich ein supraaufgelöstes Bild der Zellstruktur.

## Steter Farbstoff-Nachschub

Da aus dem großen Liganden-Pool immer wieder neue Farbstoffmoleküle nachgeliefert werden, macht sich das bei längeren *Imaging*-Zeiten unvermeidliche Ausbleichen der Fluorophore bei PAINT kaum bemerkbar – ganz im Gegensatz zu PALM oder STORM, bei denen die Fluoreszenz-Moleküle sehr rasch verblassen. Durch die verlängerte

*Imaging*-Dauer erhöht sich zudem die Dichte der lokalisierten Fluoreszenzsignale. Selbst mit üblichen Fluoreszenz-Mikroskopen lässt sich hierdurch eine sehr hohe Auflösung erzielen.

Hochstrasser nutzte ursprünglich den fluoreszierenden Farbstoff Nilrot als transient mit hydrophoben Regionen der Zielmoleküle wechselwirkenden Liganden. Ralf Jungmanns Gruppe am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried kam schließlich auf die Idee, Fluoreszenz-markierte Oligos als Liganden einzusetzen (DNA-PAINT). Damit diese an die gewünschten Zielmoleküle auf der Zelloberfläche andocken konnten, mussten seine Mitarbeiter nur Oligos mit komplementärer Sequenz an diese heften. Über die Länge oder Sequenz der Oligos konnten sie die Bindungsstärke und damit den Nachschub ungeblicher Fluorophore während der *Imaging*-Experimente sehr einfach steuern (siehe dazu auch das *Special Live Cell Imaging* in *LJ* 9/2019, Seite 39).

Proteine innerhalb der Zelle mit DNA-PAINT zu visualisieren, ist aber nach wie vor schwierig und in lebenden Zellen kaum möglich, weil die Zellmembran durchlöchert werden muss, damit die DNA-Konstrukte die Membran passieren können. Lynne Regans Gruppe von der *University of Edinburgh* verabschiedete sich deshalb von den Oligos und stieg auf Peptid-Liganden um. Damit hatte sie den Schlüssel für ein PAINT-Format gefunden, mit dem sich Proteine auch im Inneren lebender Zellen visualisieren lassen. Ihre neue Lebend-Zell-*Imaging*-Technik, die sie im letzten Sommer vorstellte, nannte sie deshalb *Live cell Imaging using reversible interactions* oder kurz und knackig LIVE-PAINT (*Commun. Biol.* 3: 458).

Am Grundprinzip von PAINT hat Regans Gruppe nichts geändert. Sie nutzt jedoch statt der Hybridisierung von Oligonukleotiden die reversible Wechselwirkung von Peptiden mit Proteinen und greift zudem in die molekularbiologische Trickkiste. Für LIVE-PAINT wird das Zielprotein mit einem kurzen Peptid verknüpft. Zusätzlich hängt man ein Peptidbindendes Protein, das reversibel mit diesem Peptid interagiert, an ein Fluoreszenzprotein (FP).



Dies erreicht man mit entsprechenden Genkonstrukten, die in der Zelle exprimiert werden. Für die Expression der Zielprotein-Peptid-Fusion verwendet man den endogenen Promotor des Zielproteins. Das Fluoreszenzprotein-Konstrukt wird jedoch durch einen induzierbaren Promotor gesteuert. Mit diesem Kniff lässt sich die Expression des FP-markierten Peptid-Bindeproteins sehr einfach regeln und an die Erfordernisse des LIVE-PAINT-Imagings anpassen.

Das für LIVE-PAINT notwendige Peptid-Anhängsel ist wesentlich kleiner als die sperrigen Fluoreszenzproteine, die für viele *Live-Cell-Imaging*-Techniken als Protein-Label eingesetzt werden. Dennoch besteht auch hier die Gefahr, dass es in der Zelle als Störfaktor wirkt, der die Ergebnisse beeinflusst. Und wie bei allen anderen Fluoreszenz-basierten *Live-Cell-Imaging*-Methoden ist intensives Laserlicht nötig, um die Fluorophore anzuregen. Über den Zellen schwebt also immer auch das Damoklesschwert der Phototoxizität. Insbesondere bei länger dauernden Aufnahmen können phototoxische Effekte die Zellen gehörig aus dem Gleichgewicht bringen oder ihr Lebenslicht im schlimmsten Fall komplett auslöschen.

Weitaus geringer ist die Strahlenbelastung bei Label-freien Mikroskopie-Verfahren. Statt Änderungen der Lichtintensität beziehungsweise der Amplitude, wie bei der Fluoreszenz-Mikroskopie, nutzen diese Phasenverschiebungen von Lichtwellen, um eigentlich durchsichtige Zellen abzubilden. In Zellen verzögert oder beschleunigt sich die Lichtwelle in Abhängigkeit von der Dicke und dem Brechungsindex (RI) der gerade passierten Zellkomponenten. Das menschliche Auge kann diese Phasenverschiebung jedoch nicht erkennen, da es nur Änderungen der Amplitude wahrnimmt.

Frits Zernike kam deshalb in den frühen Dreißigerjahren auf den Gedanken, den Probenlichtstrahl mit einem nicht-gestreuten Referenzstrahl zu überlagern, der konstruktiv mit dem Probenstrahl interferiert. Aus der minimalen Phasenverschiebung der beiden Strahlen resultiert mithilfe einiger optischer Tricks eine Veränderung der Amplitude, die der Betrachter als deutlichen Kontrast wahrnimmt.

Weil es sehr kontrastreiche Bilder lebender Zellen liefert, etablierte sich Zernikes Phasenkontrast-Mikroskop sehr schnell in den Laboren von Biowissenschaftlern. Die in der Phasenverschiebung enthaltenen Informationen zur räumlichen Verteilung der Brechungsindizes und zur lokalen Dicke der Zelle gehen im klassischen Phasenkontrast-Mikroskop jedoch verloren. Schon 1948 beschrieb der ungarische Physiker Dennis Gabor jedoch, wie man mithilfe der Phasenverschiebung und der Amplitude einer Lichtwelle eine holographische Abbildung eines Objektes erzeugen kann.

Theoretisch muss man dazu nur die Phasenverschiebung quantitativ bestimmen. Zusammen mit dem Brechungsindex sowie der Wellenlänge kann man dann die optische Dicke der Probe berechnen und aus dieser letztlich eine dreidimensionale Abbildung rekonstruieren. Theoretisch. In der Praxis ist dies ohne leistungsstarke Computer und CCD-Kameras nur schwer möglich, weshalb das Quantitative-Phasen-Imaging (QPI) lange Zeit nur ein Schattendasein führte.

Inzwischen haben jedoch etliche Firmen und Start-ups labortaugliche QPI-Mikroskope entwickelt, die auf unterschiedlichen Spielarten des Quantitativen-Phasen-Imagings basieren. Das Prinzip ist aber immer gleich: Ein Probenstrahl, der Probe und Objektiv passiert hat, wird mit einem ungestörten Referenzstrahl kombiniert, wodurch ein Interferenzmuster beziehungsweise Hologramm entsteht. Eine CCD-Kamera fängt das Hologramm ein und leitet es zur Auswertung an einen PC weiter.

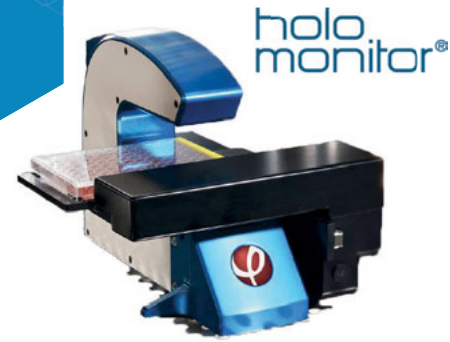
### Winzige Strahlenbelastung

Der vielleicht größte Trumpf des Quantitativen-Phasen-Imagings ist die geringe Lichtenergie, die für die Erzeugung der Bilder nötig ist. Bei einem typischen holographischen QPI-Mikroskop wird die Zelle mit einer Energie von etwa  $0,2 \text{ nW}/\mu\text{m}^2$  bestrahlt. Selbst bei der Zell-schonendsten Fluoreszenz-Mikroskopie-Technik, der Lichtscheiben-Mikroskopie, prasseln dagegen bereits  $1 \text{ nW}/\mu\text{m}^2$  auf die Zellen ein – für Zellkomponenten, die empfindlich auf photoinduzierte Oxidation reagieren, wie zum Beispiel Mitochondrien, kann dies insbesondere bei lang andauernden *Live-Cell-Imaging*-Experimenten schon zu viel sein.

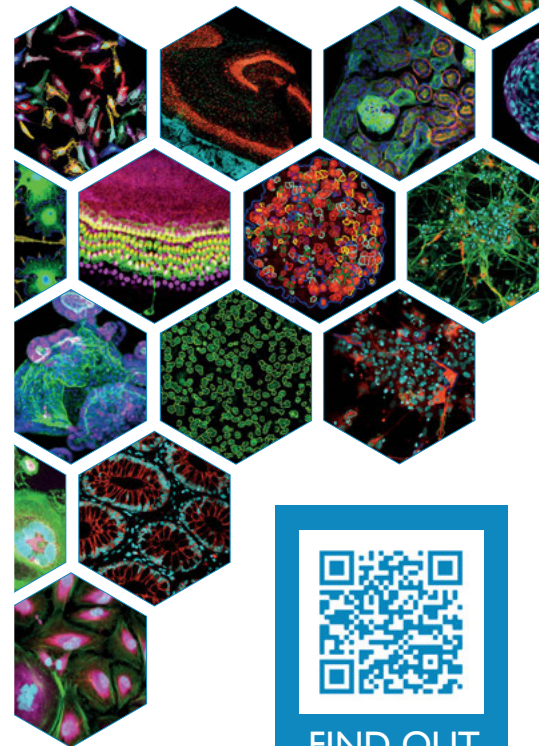
Ein weiterer Vorteil des Quantitativen-Phasen-Imagings ist der direkte Zugang zu Informationen, die sich hinter den Brechungsindizes der Zelle verbergen. Hierzu zählen vor allem morphologische Eigenschaften, etwa die Trockenmasse, das Volumen, die Form von Organellen oder die mechanische Deformierbarkeit.

Trotz dieser Vorteile hat das Quantitative-Phasen-Imaging auch einen erheblichen Nachteil: Zellstrukturen oder Proteine lassen sich nicht so einfach wie mit der Fluoreszenz-Mikroskopie mit einem simplen Fluoreszenz-Label identifizieren. Findige Mikroskopiker kamen deshalb auf die Idee, QPI und Fluoreszenz-Mikroskopie in einem einzigen Gerät zu vereinen. Die QPI-Einheit erlaubt langdauernde Zeitrafferaufnahmen, ohne die Zellen über Gebühr zu stressen. Gleichzeitig liefert das integrierte Fluoreszenz-Mikroskop detaillierte Bilder von Zielstrukturen, die mit Fluoreszenz-Labels markiert sind. Was will man mehr?

Harald Zähringer



- Label free holographic imaging for ultra low damage time lapse analyses
- Cell motility, morphology, viability, rare or transient cellular events
- New: Automated cell tracking algorithms



FIND OUT  
MORE ON  
[looking-at-cells.com!](http://looking-at-cells.com)

**CENiBRA**  
life science solutions

Cenibra GmbH  
Münsterstraße 2  
D-49565 Bramsche  
Tel: +49 5461 7089089  
[info@cenibra.de](mailto:info@cenibra.de)  
[www.cenibra.de](http://www.cenibra.de)

# Live Cell Imaging Equipment

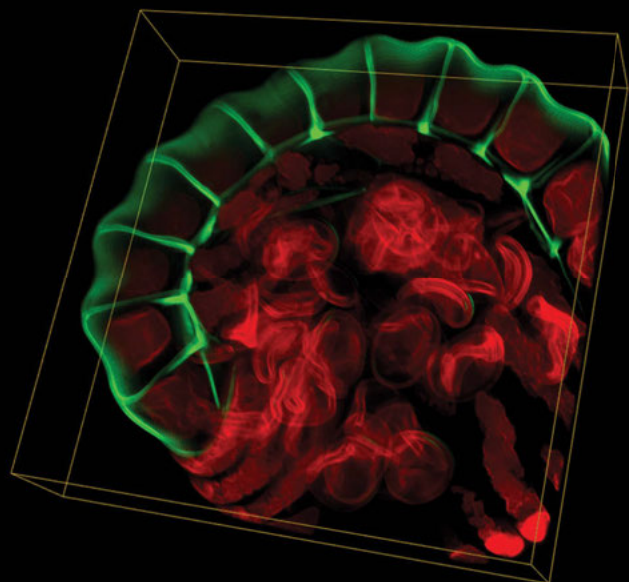
## Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	ART DES PRODUKTS	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>7Bioscience</b> Neuenburg www.7bioscience.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 7631 793 79 80 contact@7bioscience.com	EzScope 101	Bildgebungssystem für lebende Zellen	24/7-Messungen unter genau kontrollierten Bedingungen in einer störungsfreien Umgebung   Bis zu vier Geräte passen in einen Inkubator (auch CO <sub>2</sub> -Inkubator)   Zwei leicht austauschbare Objektive   Motorische Fokussierung, Steuerung über PC, Inkubator muss nicht geöffnet werden	5.500,-
<b>Acquifer Imaging</b> Heidelberg www.acquifer.de <b>Kontakt:</b> Tel. +49 6221 435 2037 info@acquifer.de	Acquifer Imaging Machine	Automatisiertes Weitfeldmikroskop (Durchlicht und Fluoreszenz) mit Inkubation	+/-0,1 °C Temperaturstabilität und +/- 0,2 °C Temperaturhomogenität   Kühlen und Heizen der Probe, CO <sub>2</sub> -Einlass   Event-gesteuerte Bildaufnahme	Konfigurationsabhängig
<b>AHF Analysentechnik</b> Tübingen www.ahf.de <b>Kontakt:</b> Tel. +49 7071 970901 0 info@ahf.de	iRFP	Filterset für NIR-Fluoreszenzproteine	Anpassbar an alle Fluoreszenzmikroskope	814,-
	CFP/YFP/mCherry	Tripleband-Filterset für schnelles Imaging von 3 Kanälen	Anpassbar an alle Fluoreszenzmikroskope	1.195,-
	GFP/RFP	Filterset für schnelles Imaging von 2 Kanälen	Anpassbar an alle Fluoreszenzmikroskope	1.080,-
	Spectra III	8-Kanal-LED-Lichtquelle	Schaltbar im µs-Bereich, deckt den gesamten Spektralbereich ab   Kompatibel mit den meisten Mikroskopen	ca. 18.000,-
	TwinCam	Image-Splitter	Simultanes Imaging auf zwei Kameras im Vollbildmodus	ca. 7.000,-
	Argolight HM Slide	Kontroll-Slide, inkl. Software zum Mikroskop-Check	Einfacher Performancecheck für Weitfeld- und Konfokalmikroskope   Photostabile und zertifizierte Strukturen für bis zu 100x-Objektive	ca. 5.990,-
<b>BioTek Instruments</b> A part of Agilent Bad Friedrichshall www.biotek.de <b>Kontakt:</b> Tel. +49 7136 9680 bio-de.info@agilent.com	Cytation C10	Confocal-Imaging-Reader mit Hellfeld- (normal, high contrast und Farbe), Phasenkontrast- und Fluoreszenz- sowie Spinning-Disk-Konfokalmikroskopie	Ausgestattet mit vollwertigem Multi-Mode-Reader (Absorption, Fluoreszenz, Lumineszenz), Weitfeld- & Konfokalmikroskop   Inkubation bis 45 °C, optionales Gaskontrollmodul (CO <sub>2</sub> /O <sub>2</sub> ) & Injektorsystem   Geeignet für Mikroplatten (6- bis 1.536-Well), T-25 Flaschen, Petrischalen, Objektträger   Kompatibel mit Biostack-Stacker, BioSpa8-Inkubator & Automationssystemen anderer Hersteller	Konfigurationsabhängig
	Cytation 5	Imaging-Multi-Mode Reader mit Hellfeld- (normal, high contrast und Farbe), Phasenkontrast- und Fluoreszenzmikroskopie	Aufrüstbar zu einem Imager mit vollwertigem Multi-Mode-Reader (Absorption, Fluoreszenz, Lumineszenz, Alphas Laser)   Inkubation bis 65 °C, optionales Gaskontrollmodul (CO <sub>2</sub> /O <sub>2</sub> ) & Injektorsystem   Geeignet für Mikroplatten (6- bis 1.536-Well), T-25 Flaschen, Petrischalen & Objektträger   Kompatibel mit Biostack-Stacker, BioSpa8-Inkubator und Automationssystemen anderer Hersteller	Konfigurationsabhängig
	Lionheart FX	Automatisiertes inverses Mikroskop mit Hellfeld- (normal, high contrast und Farbe), Phasenkontrast- und Fluoreszenzmikroskopie	Imaging bis 100x Vergrößerung in Öl   Inkubation bis 40 °C, Feuchtigkeitskammer sowie optionales Gaskontrollmodul (CO <sub>2</sub> /O <sub>2</sub> ) und Injektorsystem   Geeignet zum Mikroskopieren in Mikroplatten (6- bis 1.536-Well), T-75- & T-25-Flaschen sowie Petrischalen und Objektträgern	Konfigurationsabhängig
	Autoscratch	Wound Making Tool	Automatisierte Generierung von Wunden in Zellschichten   Kompatibel mit 24-Well- und 96-Well-Mikroplatten   Automatisierte Reinigung der Nadeln   Scratch-Assay-Software zur automatisierten Aufnahme und Auswertung mit BioTek-Imagern	Konfigurationsabhängig
	BioSpa 8	Automatisierter Inkubator	Für 2D- und 3D-Zellkulturen mit Temperatur-, CO <sub>2</sub> -, O <sub>2</sub> - & Feuchtigkeitskontrolle   Kapazität für bis zu 8 Mikroplatten (6-384 Well) oder anderen Zellkulturgefäßen   Kompaktes Design ermöglicht Installation in Sicherheitswerkbank	Konfigurationsabhängig
<b>Carl Zeiss Microscopy</b> Jena www.zeiss.com/microscopy <b>Kontakt:</b> Tel. +49 7364 20 3500 info.microscopy.de@zeiss.com	Lattice Lightsheet 7	Gitterlichtblatt-Mikroskop	Abbildung subzellulärer Dynamiken in lebenden Zellen   Langzeitexperimente ohne Phototoxizität und Ausbleichen   Volumen-Imaging mit hoher zeitlicher Auflösung	Auf Anfrage



**CYTATION|C10**  
confocal imaging reader

NEW!  
Confocal  
Imaging  
Reader



The bench-size microplate imaging and analysis workhorse.

confocal | widefield | live cell imaging | multi-mode reading

Cytation C10 Confocal Imaging Reader delivers crisp, high resolution images and the ability to image and analyze 3D samples. Plus, without having to schedule time at a core lab, you'll have more control over your workflow. Small and powerful – a perfect fit in any lab.

 **BioTek**<sup>®</sup>

A part of **Agilent**

[www.biotek.com/cytationC10](http://www.biotek.com/cytationC10)

For Research Use Only. Not for use in diagnostic procedures.  
RA.44158.3299537037

## Live Cell Imaging Equipment

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	ART DES PRODUKTS	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>Cenibra</b> Bramsche www.looking-at-cells.de <b>Kontakt:</b> Tel. +49 5461 7089089 info@cenibra.de	Yokogawa CQ1 Confocal Imaging Cytometer	Konfokales Kompaktmikroskop mit „Microlens enhanced double spinning disc true confocal CSU“, Konfokal-, Hellfeld- und Phasenkontrastoptik und integrierte Inkubationskammer für Langzeitaufnahmen „on the fly“	Automatisierte Live-Cell-Confocal-Imaging-Cytometrie-Analysen von intrazellulären Partikeln, Zellpopulationen oder 3D-Zellkulturen (z. B. Tumor-Sphäroiden, Stammzell-Differenzierungsstudien)   Nachgelagerte MachineVision-Analyse	Auf Anfrage, konfigurationsabhängig
	PHI Holomonitor M4	Automatisiertes Holographie-Mikroskop	Minimaler Platzbedarf im Inkubator   Extrem geringer Lichteintrag für Label-freie Langzeitbeobachtungen   Potente Auswertesoftware, u.a. für automatisiertes Cell Tracking   Vielseitige Morphologieanalyse für Einzelzellen und Populationen	Auf Anfrage, konfigurationsabhängig
	RCM Bright-i Time Lapse System	Konfokalmikroskop mit Superresolution-Kapazität und besonderer Eignung für lange Time-Lapse-Live-Cell-Aufnahmen	Spezielles Design für Langzeitaufnahmen mit Auflösung bis 120 nm und sehr geringem Lichteintrag (Nanowatt!) für konfokale subzelluläre Aufnahmen   Auch als Ergänzung zu bestehendem Mikroskop erhältlich	Auf Anfrage, konfigurationsabhängig
<b>Cytена</b> Freiburg www.cytена.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 761 7780900 info@cytena.com	Cellcyte X	Automatisches Live Cell Imaging Mikroskop für Zellkulturen im Inkubator	Bis zu sechs Well-Platten, Schalen, Flaschen etc.   Hellfeld und drei Fluoreszenz-Kanäle   Inklusive PC/Tablet und Bildanalyse-Software	49.000,- USD
<b>CytoSmart Technologies</b> Eindhoven, Niederlande www.cytosmart.com <b>Kontakt:</b> Kendra Majewski Tel. +49 151 25 117 902 Kendra.majewski@cytosmart.com	Omni	Automatisches Hellfeld-Mikroskop	Imaging in Platten, Schalen, Flaschen oder Mikrofluidik-Geräten   Whole-Well-Analyse mit integrierter Bildanalyse und Map-View-Schnittstelle   Scannen ganzer Platten in weniger als sieben Minuten	Auf Anfrage
	Lux2	Miniatur-Mikroskop für Zeitraffer, Zellbildgebung	Optimale Kulturbedingungen   Cloud-basiertes System überwacht die Zellen rund um die Uhr   Automatisierte Bildanalyse	Auf Anfrage
	Lux3-FL	Automatisiertes Fluoreszenz-Mikroskop im Inkubator	Zeitrafferfilme   Rote und grüne Fluoreszenz   Integrierte Bildanalyse	Auf Anfrage
<b>Fluigent Deutschland</b> Jena www.fluigent.com <b>Kontakt:</b> kontakt@fluigent-deutschland.com Tel. +49 15228 121313	Aria	Automatisiertes Perfusionssystem für zelluläre Perfusion oder zeitgesteuerte Injektionsprotokolle	Perfusion von bis zu 10 verschiedenen Flüssigkeiten   Kein manueller Eingriff zur Vermeidung von Kontaminationen oder Änderungen der Kulturbedingungen   Höhere Reproduzierbarkeit im Vergleich zu manuellen Methoden für zuverlässige Ergebnisse	10.500,-
<b>Greiner Bio-One</b> Frickenhausen www.gbo.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 7022 948 0 info@de.gbo.com	CELLview Dish	Zellkulturschale mit Glasboden mit einem oder vier Kompartimenten	Maximale Planarität   Maximale spektrale Transmission   Keine Autofluoreszenz	Auf Anfrage
	CELLview Slide	Zellkultur-Slide mit Glasboden und 10 Näpfchen	Ablösbare schwarze Kompartimentierung   Positionierhilfe für automatisierte Mikroskope   Reduzierter Menikuseffekt	Auf Anfrage
	CELLview Plate	96-Well-Zellkulturmikroplatte mit Glasboden	0,17-mm-Glasboden mit schwarzem Cycloolefin-Rahmen   Optimierte Plattengeometrie für Arbeiten mit geringem Arbeitsabstand   Exzellente Bildqualität und Auflösung	Auf Anfrage
	Screenstar Plate	Zellkulturmikroplatte mit Cycloolefin-Folienboden (96-/384-/1.536-Well)	Vollständig hergestellt aus Cycloolefin   Optimierte Plattengeometrie für Arbeiten mit geringem Arbeitsabstand   Für komplexe mikroskopische Anwendungen im High-Content-Screening	Auf Anfrage

# CELLCYTE X™

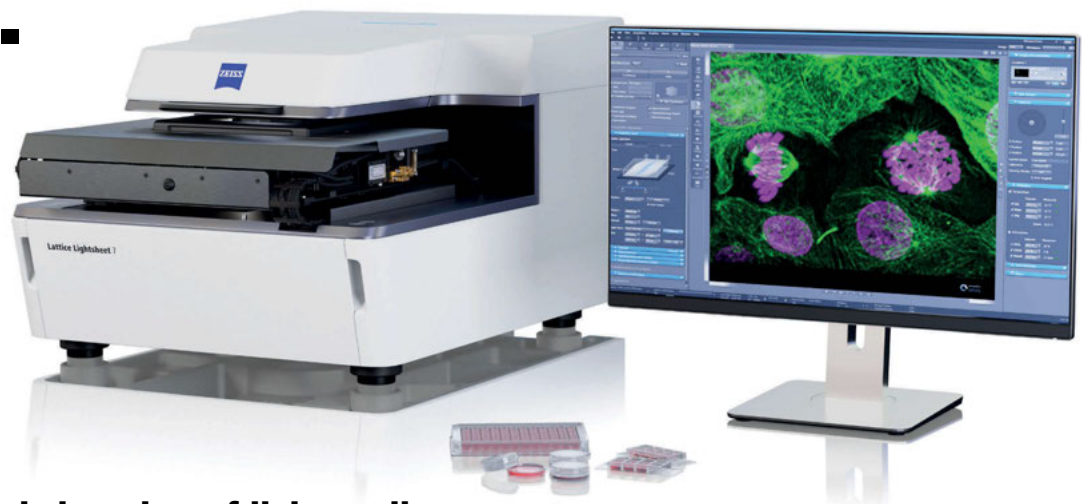
High-throughput live cell imaging  
– Easy set up and analysis





ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	ART DES PRODUKTS	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>HB Instruments</b> Köln www.h-net.com Kontakt: Marcus Rothe Tel. +49 221 50294680 instruments@h-net.com	Celloger Mini	Live-Cell-Imaging-Systeme, basierend auf Hellfeld-Mikroskopie	Messung der Zellkonfluenz und Zellgröße, Wachstumskurven   Kompaktes Gerät passt in CO <sub>2</sub> -Inkubator   Für bis zu 96-Well-Platten und Zellkulturflaschen	Auf Anfrage
<b>ibidi</b> Gräfelfing www.ibidi.de Kontakt: Tel. +49 89 520 46 17 0 info@ibidi.de	ibidi Heating System, Universal Fit für 1 Dish/Slide	Stage-Top-Inkubator für alle inversen Mikroskope	Für 35-mm-Schalen oder Slides   Optimiert für hochauflösende Mikroskopie bei 37°C   Stabile und homogene Temperaturverteilung ohne Kondensation   Passend für alle Mikroskop-Tische, die Multiwell-Platten aufnehmen können	4.420,-
	ibidi Heating System, Universal Fit, für 4 Slides	Stage-Top-Inkubator für alle inversen Mikroskope	Für 4 Slides parallel   Optimiert für hochauflösende Mikroskopie bei 37°C   Stabile und homogene Temperaturverteilung ohne Kondensation   Passend für alle Mikroskop-Tische, die Multiwell-Platten aufnehmen können	5.013,-
	ibidi Heating System, für Multiwell-Platten, K-Frame	Stage-Top-Inkubator für inverse Mikroskope mit einem K-Frame-Tisch (160 mm x 110 mm)	Für Multiwell-Platten, z.B. 24- oder 96-Well   Optimiert für hochauflösende Mikroskopie bei 37°C   Stabile und homogene Temperaturverteilung ohne Kondensation	5.148,-
	ibidi Gas-Inkubation-System für CO <sub>2</sub>	Gasmischer für CO <sub>2</sub> mit aktiver Befeuchtung	0% bis 15% CO <sub>2</sub>   Stabile CO <sub>2</sub> -Gasinkubation ohne Evaporation   Patentierte, extrem schnelle Feuchtigkeitsregelung für minimale Verdunstung im Stage-Top-Inkubator	6.178,-
	ibidi Gas-Inkubation-System für CO <sub>2</sub> und O <sub>2</sub>	Gasmischer für CO <sub>2</sub> und O <sub>2</sub> mit aktiver Befeuchtung	0% bis 15% CO <sub>2</sub> , 1% bis 21% O <sub>2</sub>   Auch für anaerobe Bedingungen/Hypoxie   Patentierte, extrem schnelle Feuchtigkeitsregelung für minimale Verdunstung im Stage-Top-Inkubator	7.332,-

# Discovering the subcellular dynamics of life.



## Long-term volumetric imaging of living cells

ZEISS Lattice Lightsheet 7 makes light sheet fluorescence microscopy available for live cell imaging at subcellular resolution – while also allowing you to use your standard sample carriers. Volumetric imaging of subcellular structures and dynamics over hours and days becomes available to everyone. Discover the dynamics of life in unprecedented depth of detail – with the ease you never imagined possible!

## Live Cell Imaging Equipment

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	ART DES PRODUKTS	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>Image Computing &amp; Information Technologies</b> Frankfurt www.icit.bio <b>Kontakt:</b> Tel. +49 6101 5961663 info@icit.bio  <i>Hersteller</i> FCS2/3...: <i>Biopetechs</i> QPhase: <i>TeLight</i> Clarity & Unity: <i>Aurox</i> Aurora: <i>MSquared Life</i> MetaMorph,...: <i>Molecular Devices</i> MicroVolution: <i>MicroVolution</i>	FCS2/3, Delta-T, Cell Culture Cylinders	Klimakontrollsysteme (T/RH/Gas)	Vollständige Kontrolle der klimatischen Bedingungen, On-Stage	Auf Anfrage
	QPhase	Quantitatives, Label-freies Live-Cell-Imaging-System	Label-freie Mikroskopie   Langzeitstudien, Echtzeit	Auf Anfrage
	Clarity	Spinning-Disc-Konfokal-Erweiterung für vorhandenes Epifluoreszenzmikroskop	Laser-frei, Structured-Illumination, Langzeitstudien	Auf Anfrage
	Unity	All-in-One Spinning-Disc-Konfokalmikroskop, Komplettsystem mit Inkubator	Laser-frei, Structured-Illumination, Langzeitstudien	Auf Anfrage
	Aurora	Airy-Beam-Lichtscheiben-Mikroskop	Schonende Mikroskopie   Große Objekte mit hoher Auflösung   Langzeitstudien	Auf Anfrage
	MetaMorph, MetaFluo	Steuerung- und Analysesoftware	Hardwaresteuerung mit vielen option. Analysemodulen	Auf Anfrage
	MicroVolution	Dekonvolutions-Programm	Echtzeit-Dekonvolution von Bildern   Schonende Beleuchtung   Fast alle Modalitäten	Auf Anfrage
<b>innoME</b> Espelkamp www.zencellowl.com <b>Kontakt:</b> Matthias Schuh Tel. +49 89 215 37700 info@zencellowl.com	zenCELL owl	Inkubator-Mikroskop	Kompakt und platzsparend   24 Miniatur-Mikroskope   Remote Monitoring	Auf Anfrage
<b>Leica Mikrosysteme</b> Wetzlar www.leica-microsystems.com <b>Kontakt:</b> sales.germany@leica-microsystems.com Tel. +49 6441 29 4000  AUT: sales.vienna@leica-microsystems.com Tel. +43 1 486 80500  CH: swissales@leica-microsystems.com Tel. +41 71 726 3434	Stellaris	Konfokales Laser-Scanning-Mikroskop mit großem Erweiterungspotential: FLIM, FCS, TauSense, MP, Lightsheet, CARS, SRS, STED, Screening, FRET, FRAP und weitere Techniken	Neue Detektoren, neuer Weißlichtlaser, schnelle Bildaufnahme und Opto-digitale Anwendungen   „Far-Red“-Fluorochrome und Fluoreszenz-Lifetime-basierte Techniken (TauSTED, TauSense, FLIM) erweitern das Anwendungsspektrum   Lightning (Superresolution, weniger Lichtbelastung) und schneller resonanter Scanner	Auf Anfrage, je nach Ausstattung
	Thunder	Inverse-, aufrechte- und Stereomikroskopsysteme   TIRF und Photomanipulation sind kombinierbar	Einfach zu bedienen   Opto-digitales Entfernen des typischen Hintergrunds normaler Mikroskopiesysteme   Hohe Aufnahmegeschwindigkeit   Für dreidimensionale Bildaufnahme, -rekonstruktion und -analyse   Schnelle, multidimensionale Fluoreszenz-Bildaufnahme erlaubt gute 3D-Rekonstruktion	Auf Anfrage, je nach Ausstattung
<b>LTF Labortechnik</b> Wasserburg/Bodensee www.labortechnik.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 8382 98520 info@labortechnik.com	EzScope	Live Cell Imaging System	Sehr gute Bildqualität   Bis zu vier Geräte in einem Inkubator   Zwei austauschbare Linsen (10x/20x) und XY-Stativ   Sichere Daten (USB) ohne Cloud-Anbindung	Ab 6.689,-
<b>MoBiTec</b> Göttingen www.mobitec.de <b>Kontakt:</b> Arne Schulz Tel. +49 0551 70722 0 info@mobitec.de	Imaging Dishes	35-mm-Petrischale mit Glasboden (18 mm Durchmesser)	Gewebe-Kultur-behandelte Oberfläche fördert Wachstum der meisten adhärennten Zellen   Sehr ebener Well-Boden   Für hochaufgelöste Mikroskopie lebender und fixierter Zellen	Ab 67,-
	Imaging-Kammer	Mikroskop-Slides mit entfernbaren Kammern	Werkzeugfreies Entfernen der Kammern   Gewebe-Kultur-Oberfläche   Für Live Cell Imaging, Immunohistochemie sowie Fluoreszenz- <i>in-situ</i> -Hybridisierung	Ab 55,-



# Optische Filter

Für das Live Cell Imaging



Große Auswahl · High-end Qualität
www.ahf.de · info@ahf.de



## Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	ART DES PRODUKTS	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>MoBiTec (Fortsetzung)</b> Kontakt siehe Seite 58	Imaging-Platten - Glasscover	Schwarze Multiwell-Platten mit Glasboden	Low-Skirt-Design, komplette Fläche zugänglich für Immersions-Objektive   Gewebekultur-Oberfläche (Borsilikat-Glas)   Für Live Cell Imaging, Immunohistochemie und Super-Resolution-Mikroskopie	Ab 252,-
	Imaging-Platten - Fluorocarbon	Schwarze Multiwell-Platten mit Fluorocarbon-Film-Boden (25 µm)	Gas-durchlässiger Boden   UV-Licht-durchlässig   Low-Skirt-Design, komplette Fläche zugänglich für Immersions-Objektive	Ab 153,-
<b>Molecular Devices (Germany)</b> München <a href="http://de.moleculardevices.com">http://de.moleculardevices.com</a> <b>Kontakt:</b> Tel. +49 00800 665 32860 <a href="mailto:germany@moldev.com">germany@moldev.com</a>	ImageXpress Confocal HT.ai	Hochdurchsatz-High-Content-Imaging-System	Erfassen von 3D-Organoid- und Sphäroid-Bildern mit hohem Durchsatz   Flexible Sieben-Kanal-Laserlichtquelle mit multiplen Wellenlängen   IN-Carta-Software für erweiterte phänotypische Klassifizierung und 3D-Bildanalyse mit Maschinen-Lern-Funktion (KI)	Auf Anfrage
	ImageXpress Micro Confocal	Konfokales High-Content-Imaging-System	Optionen für Wasserimmersions-Objektive zur Verbesserung der Bildauflösung und Minimierung von Aberrationen   Weitfeld- und konfokales Imaging von fixierten und Lebendzellen   MetaXpress-Software zur High-Content-Bilderfassung und -analyse	Auf Anfrage
	ImageXpress Micro 4	Weitfeld-Imaging-System	Schnelle Aufnahme Frequenz für Serienbilder   Anpassung an veränderte Forschungsbedürfnisse   Fluoreszenzmessung, Hellfeld, Phasenkontrast, Liquid Handling und Kontrolle der Umgebungsbedingungen	Auf Anfrage
	ImageXpress Pico	Digitales Mikroskop mit automatisiertem Hellfeld-, Fluoreszenz- und digitalem konfokalen Imaging	Kolorimetrisch, Hellfeld-, Fluoreszenz-, Z-Stack und Digital Confocal   2D „on-the-fly“-Image-Deconvolution mit 4x- bis 63x-Objektiven   Kontrolle von Temperatur, CO <sub>2</sub> , O <sub>2</sub> und Feuchtigkeit   Mehrtägige-, Zeitraster- und Live-Zell-Assays	Auf Anfrage

**FASTER RESPONSES  
DEEPER INSIGHTS  
MORE DISCOVERIES**



Today's labs are moving beyond traditional, target-based high-content screening and embracing phenotypic screening approaches. Our **Opera Phenix® Plus** high-content screening system provides simultaneous multicolor confocal image acquisition and since spectral crosstalk is reduced to a minimum, it delivers speed without compromising sensitivity. Plus, the liquid handling option and fast imaging frame rate let you tackle fast-response assays with ease.

For more information, visit [www.perkinelmer.com/OperaPhenixPlus](http://www.perkinelmer.com/OperaPhenixPlus)

  
**PerkinElmer®**  
For the Better

## Live Cell Imaging Equipment

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	ART DES PRODUKTS	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>Molecular Devices (Fortsetzung)</b> Kontakt siehe Seite 59	SpectraMax i3x mit MiniMax 300 Imaging-Zytometer	Nachträglich aufrüstbare Zell-Imaging-Option für SpectraMax i3/i3x Multi-Mode-Detektionsplattform	Normalisieren von Plate-Reader-Assay-Daten auf die Anzahl der Zellen in jedem Well   Zellbasierte Assays für multiple Parameter mit Hellfeld- sowie grüner und roter Fluoreszenz   Zellzählung und Konfluenzmessungen ohne Anfärbung	Ab ca. 28.000,-
<b>Nikon Instruments Europe</b> Amsterdam, Niederlande www.healthcare.nikon.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 211-94 14 888 mikroskope@nikon.de	BioStudio-mini	Kompaktes Live-Cell-Imaging-Mikroskop	Passt in gängige Inkubatoren und Sicherheitswerk-bänke   Dekontamination mit H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , Formalin und/oder UV-Licht	Auf Anfrage
	Crest X-Light-Serie	Spinning-Disk-basierte konfokale Mikroskop-Systeme	Hohe Bildaufnahmegeschwindigkeit   Zellschonendes LED-Licht   Großes Scan-Feld	Auf Anfrage
<b>Olympus Deutschland</b> Hamburg www.olympus.de <b>Kontakt:</b> Andrea Rackow Tel. +49 40 23773 4612 ssd@olympus.de	Fluoview FV3000	Konfokales Laser-Scanning-Mikroskop	Hybrid Galvo/Resonant Scanner   Bis zu 6 hochsensitive Detektoren (400-890 nm)   Olympus Super Resolution bis 120 nm Auflösung	99.000,- bis 450.000,-
	Fluoview FVMPE-RS	Multiphotonen-Laser-Scanning-Mikroskop	Brückenstativ für große Probenflexibilität   Simultane Bildgebung mit zwei gepulsten Lasern   Automatische 4-Achsen-IR-Laserstrahl-Justage	199.000,- bis 1.000.000,-
	IXplore Live Imaging System	Kamera-basiertes, inverses Weitfeld- Lebend-Zell-Mikroskop, mehrfarbiges Fluoreszenz-Mikroskop	Real-time-Kontrolle   Inkubationssysteme, aktive Fokus-Stabilisierung, Silikon-Immersion-Objektive   Integration aktueller sCMOS- und (EM)CCD-Kameras und Lichtquellen	130.000,- bis 240.000,-
	IXplore TIRF Imaging System	TIRF-Mikroskop (Totale-Interne-Reflektions-Fluoreszenz-Mikroskop)	MITICO-TIRF-Illuminatoren für bis zu 4 Laser, Einzelnkopplung, CellSens-Software passt Eindringtiefen je Laser an Real-time-Kontrolle   TIRF-Objektive mit hoher NA bis zu NA1.7	150.000,- bis 400.000,-
	IXplore SpinSR Imaging System	Konfokales, Kamera-basiertes Fluoreszenz-Mikroskop	Spinning Disk, Real-time-Kontrolle   Olympus Super Resolution bis 120 nm Auflösung in lebenden Zellen   Aktive Fokus-Stabilisierung, Silikon-Immersion-Objektive für präzise 3D-Bildgebung mit hoher Lichteffizienz	350.000,- bis 650.000,-
	ScanR high-Content Screening System	Kamera-basiertes High-Content-Screening-System, Weitfeld- oder konfokale Bilderfassung	Online-Analyse und Assay-Setup   Cytometrische Datenanalyse, Gating und Klassifizierung über datenverknüpfte Scatter-Plots und Histogramme   Genaue und effiziente Bildanalyse basierend auf KI-Technologie	130.000,- bis 550.000,-
	LV200 Luminescence Microscope System	Biolumineszenz-Mikroskop	Höchste Empfindlichkeit   Lichtundurchlässiges Verdunkelungsgehäuse mit integrierter Kontrolle der Umgebungsbedingungen   Manuelle und motorisierte Version	110.000,- bis 220.000,-
<b>OLS - Omni Life Science</b> Bremen www.ols-bio.de <b>Kontakt:</b> Frau Ali Tel. +49 421 27 61 69 0 info@ols-bio.de	Celena S Digital Imaging System	Automatisiertes digitales Bildgebungssystem   All-in-one-Benchtop-Epifluoreszenz	Publikationsreife Bilder	Auf Anfrage
	Celena X High Content Imaging System	Automatisiertes digitales Bildgebungssystem	High-Content-Bildgebung   Batch-Bildanalyse   On-Stage-Inkubationssystem	Auf Anfrage
	WiScan Hermes High Content Imaging System	Automatisiertes digitales Bildgebungssystem	Screening-System mit hohem Durchsatz   Ultraschnelle Bildaufnahme   Umgebungskontrolle für Assays mit lebenden Zellen	Auf Anfrage
	xCELLigence Real Time Cell Analyzer (RTCA) eSight	Imaging-System zur Echtzeitanalyse	Dual-Mode-Inkubator-Mikroskop   Kombiniert gleichzeitige Echtzeit-Zellanalyse (Impedanz) und Lebend-Zell-Bildgebung   Ein Experiment, zwei Read-Outs	Auf Anfrage
	zenCell owl	Inkubator-Mikroskop	Automatisiertes Mikroskop mit 24 Kanälen   Überwachung in Echtzeit   Schnelle und genaue Datenanalyse	Auf Anfrage
<b>Perkin Elmer</b> Hamburg www.perkinelmer.com/lifesciences <b>Kontakt:</b> Jürgen Leuck Tel. +49 172 6385 929 Juergen.leuck@perkinelmer.com	MuviCyte Live-Cell Imaging System	Mikroskop für die Arbeit im Inkubator	Durchlicht-Kanal für Experimente ohne Farbstoffe sowie drei Fluoreszenz-Kanäle   Mit unterschiedlichen Kulturgefäßen und Mikrofluidik-Plattformen kompatibel   Unbegrenzte und flexible Bildpositionen innerhalb von Wells   Bild-basierter Autofokus	Auf Anfrage

## Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	ART DES PRODUKTS	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>PHC Europe</b> AZ Etten-Leur, Niederlande www.phcd.com <b>Kontakt:</b> Dejan Boskoski Tel. +49 0800 1812122 biomedical.de@eu.phcd.com	PHCbi MCO-230AICUVH-PE	CO <sub>2</sub> -Inkubator (230 Liter) mit Kupfer-Edelstahlinnenraum, UV- sowie H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -Dekontamination	Live-Cell-Imaging-System kann während der H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -Dekontamination im Gerät verbleiben	Auf Anfrage
<b>Sarstedt</b> Nümbrecht www.sarstedt.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 2293 305 0 info@sarstedt.com	Lumox Dish	Zellkulturschale mit gasdurch- lässigem, dünnem (25 µm) Folienboden	Wahlweise für adhärenente oder Suspensionszellen, mit 35 oder 50 mm Durchmesser   Geringe Autofluoreszenz   Steril, endotoxinfrei und nicht-zytotoxisch	Auf Anfrage
	LMultiwell	Zellkulturplatte mit gasdurch- lässigem, dünnem (50 µm) Folienboden	Multiwellplatten für adhärenente Zellen, wahlweise im 24-Well-, 96-Well- oder 384-Well-Format   Geringe Autofluoreszenz   Steril, endotoxinfrei und nicht- zytotoxisch	Auf Anfrage
	X-Well Zellkulturkammern	Objektträger-basierte Ein- oder Mehrkammergefäße (Flasche, 1-, 2-, 4- und 8-Well)	Verschiedene Objektträgermaterialien zur Auswahl (PCA, lumox, Glas, Deckglas)   Zeit- und kosteneffizient   Rahmen rückstandslos ablösbar (außer für Deckglas)	Auf Anfrage
<b>Schaefer Technologie</b> Langen/Hessen www.schaefer-tec.com <b>Kontakt:</b> Martin Schaefer Tel. +49 6103 300980 info@schaefer-tec.com Hersteller: Tomocube  Kontakt: Goetz Hoffmann Hersteller: CytoViva	Holotomographisches 3D-Mikroskop HT-2H	Holotomographisches 3D-Mikroskop	Zelldynamik   Quantitative Zellbiologie   Quantifizierung subzellulärer Metabolite   Quantitative Zell-Daten   Langzeitmessungen   Markierungsfreies 3D-Imaging   Korrelierte 3D-Fluoreszenz	100.000,-
	Hyperspektral-Dunkelfeld- Mikroskop	Hyperspektrales Mikroskop	Drug-Delivery-Nanopartikel   Biosensors-Nanopartikel   Nanotoxikologie   Markierungsfreies Hyperspektral- Mapping	150.000,- bis 250.000,-
<b>Synentec</b> Elmshorn www.synentec.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 4121 4631113 info@synentec.com	Cellavista 4	Automatisierter Zellimager für den Hochdurchsatz mit integrierter High-Content-Zellanalyse-Soft- ware	Sehr hoher Durchsatz, einfach in Automation integrier- bar   Extrem schnelle Messung der Multiwellplatten   LED statt Laser verringert Phototoxizität und Lichtschäden	Konfigurations- abhängig
	Nyone	Automatisierter Zellimager für den Hochdurchsatz mit integrierter High-Content-Zellanalyse-Software	Extrem schnelle Messung der Multiwellplatten   LED statt Laser verringert Phototoxizität und Lichtschäden   Hoher Durchsatz bei kleinem Platzbedarf	Konfigurations- abhängig
	Cyтомat 2C LiN	Automatisierter Inkubator zur Lagerung und Inkubation von Live-Cell-Assays zwischen den Imaging-Routinen	Integrierter Barcode-Reader   HydraSmart-Technologie für präzise Feuchteregelung ohne Wärmeentzug und ex- terner Wassertank zur Vermeidung von Kontamination   Verschiedene Geschwindigkeitsmodi	Konfigurations- abhängig
	Sybot-1000	Assayplatten-Roboterarm	Problemloses Handling von SBS-Platten mit Deckel, 30 Sekunden Handling pro Platte   Kapazität: bis zu 42 Platten   Bindeglied zwischen Synentecs Live-Cell- Imagern und Synentecs automatisiertem Assay- Inkubator oder Platten-Racks	Konfigurations- abhängig
<b>tebu-bio</b> Offenbach www.tebu-bio.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 69 801013 0 germany@tebu-bio.com	Microgrid Array	Hilfsmittel zur Zellfixierung	Nano/pico-Liter-Well-Gitter mit quadratischem Boden, verschiedene Formate und Größen erhältlich   Schließt erfolgreich adhärenente und Suspensionszellen ein   Entwickelt für die dynamische Bildgebung und Analyse lebender Zellen	Ab 176,- / 10 Stück



incubate in the lab,  
control from home

zenCELL owl

microscopy for the  
incubator

- remote cell culture monitoring
- 24/7 real time data capturing
- 24 wells in parallel
- live cell imaging

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



Live Cell Imaging Equipment

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT-NAME	ART DES PRODUKTS	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>Tecan Deutschland</b> Crailsheim www.tecan.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 79 51 94 170 (DE) info-de@tecan.com	SparkCyto	Multimode-Reader mit Fluoreszenzmikroskop	Fluoreszenz- und Durchlichtmikroskopie (4 Fluoreszenzkanäle, 3 Vergrößerungsstufen)   Konventionelle Photometrie (Absorption, Fluoreszenz, FP, Lumineszenz, Alpha-Technologie)   Umgebungskontrolle (Temperatur, Feuchtigkeit, Gas)	Konfigurationsabhängig
	D300e Digital Dispenser	Picoliter-Dispenser	Automatische Titration für Dosiswirkungskurven   12- bis 1.536-Well-Platten   Software Wizard für Randomisierung und Synergietitration	Konfigurationsabhängig
	HydroSpeed	Mikroplatten-Washer	Waschkopf mit 96 oder 384 Kanälen   Spezielle ELISA- und Zellwaschprogramme	Konfigurationsabhängig
	HydroFlex	ELISA-Washer	Waschkopf mit 8 oder 16 Kanälen   96-Well-Platten   Spezielle ELISA- und Zellwaschprogramme	Konfigurationsabhängig
<b>WITec</b> Ulm www.witec.de <b>Kontakt:</b> Tel. +49 731 140 700 info@witec.de	Alpha300 R	Konfokales Raman-Imaging-Mikroskop	Spektrales Raman-Imaging: Aufnahme von Raman-Spektren an jedem Bildpunkt   Hochaufgelöstes chemisches Imaging in 3D ohne Anfärben   Sehr sensitiv, daher schonend für biologische Proben	Konfigurationsabhängig
	Alpha300 Ri	Inverses, konfokales Raman-Imaging-Mikroskop	Einfache Positionierung von Proben in Flüssigkeiten, Probenbehältern oder sperrigen Proben für schnelles Raman-Imaging   Auf dem motorisierten Probentisch lassen sich spezielle Kammern und Inkubatoren einfach montieren   Kombinierbar mit anderen Techniken wie z.B. konfokaler Fluoreszenzmikroskopie oder FLIM	Konfigurationsabhängig
	Alpha300 Apyron	Automatisiertes, konfokales Raman-Imaging-Mikroskop	Vollautomatisiertes Raman-Imaging ermöglicht Fernbetrieb oder Betrieb in der Glovebox   Sehr flexibler und modularer Aufbau, ideal für integrierte korrelative Raman-Mikroskopie mit AFM, SEM, Profilometrie, Fluoreszenz oder PL	Konfigurationsabhängig

In der Produktübersicht der Ausgabe 1-2/2021 (SARS-CoV-2-Forschung) fehlten leider die Produkte der Firma Invitek Molecular. Hier reichen wir sie nach:

Produkte für die SARS-CoV-2-Forschung

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT-NAME	ART DES PRODUKTS	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>Invitek Molecular</b> Berlin www.invitek-molecular.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 30 9489 2901 order@invitek-molecular.com techsupport@invitek-molecular.com	Invisorb Spin Universal Kit	Manuelles Spin-Kit für die Virus-RNA-Extraktion	Universelles Kit für Virus-RNA, Virus-DNA, bakterielle DNA und genomische DNA   Ein Protokoll für verschiedene Ausgangsmaterialien	230,- (50 preps) 777,- (250 preps)
	RTP Pathogen Kit	Manuelles Spin-Kit für die Virus-RNA-Extraktion	Geeignet für Virus-RNA, Virus-DNA, bakterielle DNA   Ein-Schritt-Lyse in speziellen Ready-To-Prep Extraction-Tubes   Fester Lysepuffer	237,- (50 preps) 859,- (250 preps)
	InviMag Pathogen Kit/ KF96	Automatisiertes Kit mit magnetischen Beads für Virus-RNA-Extraktion auf dem KingFisher96	Geeignet für Virus-RNA, Virus-DNA, bakterielle DNA   Ein-Schritt-Lyse   Fester Lysepuffer inkl. aller Lysekomponenten, Lagerung bei Raumtemperatur	1.625,- (5x96 preps)
	Invisorb Spin Universal Kit	Manuelles Spin-Kit für die Virus-RNA-Extraktion	Universelles Kit für Virus-RNA, Virus-DNA, bakterielle DNA und genomische DNA   Ein Protokoll für verschiedene Ausgangsmaterialien	230,- (50 preps) 777,- (250 preps)
	RTP Pathogen Kit	Manuelles Spin-Kit für die Virus-RNA-Extraktion	Geeignet für Virus-RNA, Virus-DNA, bakterielle DNA   Ein-Schritt-Lyse in speziellen Ready-To-Prep Extraction-Tubes   Fester Lysepuffer	237,- (50 preps) 859,- (250 preps)
	InviMag Pathogen Kit/ KF96	Automatisiertes Kit mit magnetischen Beads für Virus-RNA-Extraktion auf dem KingFisher96	Geeignet für Virus-RNA, Virus-DNA, bakterielle DNA   Ein-Schritt-Lyse   Fester Lysepuffer inkl. aller Lysekomponenten, Lagerung bei Raumtemperatur	1.625,- (5x96 preps)
	InviMag Universal Kit/ IG	Automatisiertes Kit mit magnetischen Beads für Virus-RNA-Extraktion auf dem InviGenius Plus	Universelles Kit für Virus-RNA, Virus-DNA, bakterielle DNA und genomische DNA   Ein Protokoll für verschiedene Ausgangsmaterialien	730,- (8x12 preps) 1.401,- (16 x 12) 2.720,- (32 x 12)
	InviMag Universal Kit/ KF96   InviMag Universal Kit/ KF96 w/o plastic	Automatisiertes Kit mit magnetischen Beads für Virus-RNA-Extraktion auf dem KingFisher96	Universelles Kit für Virus-RNA, Virus-DNA, bakterielle DNA und genomische DNA   Ein Protokoll für verschiedene Ausgangsmaterialien   Mit und ohne KingFis-	1.528,-   1.380,- (5x96 preps)



Ich kenne da einen Trick...

## Fliegender Wechsel

Anne Diehl und Nils Cremer vom Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie (FMP) in Berlin entwarfen ein Protokoll, mit dem man die Resistenz-Kassette in Plasmiden im Nu wechseln kann.

Die Co-Transformation von zwei Plasmiden in eine *E.-coli*-Zelle kann aus verschiedenen Gründen nötig sein. Doch was passiert, wenn beide Plasmide den gleichen Selektionsmarker beherbergen? Dann verzichtet man möglicherweise auf ein Experiment, weil man den Plasmid-Umbau scheut. Mit unserer Methode lässt sich dies jedoch sehr einfach und flott bewerkstelligen (*bioRxiv*, doi: 10.1101/2021.01.28.428618).

Der wichtigste Schritt ist das Primer-Design, für das ein bisschen Bioinformatik nötig ist. Die flankierenden Sequenz-Abschnitte der auszutauschenden Antibiotika-Resistenz-Kassetten (ARCs) werden mittels *Alignment* in beiden Richtungen verglichen. Dabei muss man beachten, dass Kanamycin- und Ampicillin-Kassetten meist in unterschiedlichen Richtungen in Plasmide eingebaut sind.

Da viele Plasmide von wenigen Urtypen abstammen, findet man häufig identische Abschnitte, die man für Primer nutzen kann, die vor beziehungsweise hinter der ARC von Spender- und Empfänger-Plasmid hybridisieren sollen. Hierbei muss man darauf achten, dass die Primersequenzen außerhalb von regulatorischen Einheiten liegen, da diese in der PCR mit vervielfältigt werden müssen.

### Identische Abschnitte

Für unseren 56 Basen langen Vorwärts-Primer fanden wir auf beiden Plasmiden vollständig identische Abschnitte. Beim 55 Basenpaar langen Rückwärts-Primer passten 39 zur anvisierten Sequenz auf dem Spender-Plasmid und 55 zur Sequenz auf dem Ziel-Plasmid. Wir haben uns für diese langen Primer entschieden, weil in den ersten Runden der zweiten PCR auf die 55 Basen, die paaren können, circa 1.000 Basen der einzubauenden ARC folgen, die zunächst frei beweglich sind. Das Primer-Design ist der kritische Punkt. Passen die Primer, ist die Methode außerordentlich ro-

bust und hat bei uns auf Anhieb funktioniert.

Für die erste PCR wird das Spender-Plasmid mit der gewünschten Antibiotika-Resistenz benötigt. Die ARC des Spender-Plasmids wird mit den beiden Primern und einer *Proofreading*-Polymerase vervielfältigt, etwa mit der KOD-Polymerase. Dabei entsteht ein PCR-Produkt, dessen zwei 3'-Enden komplementär zur Umgebung der ARC des Zielplasmids sind.

### PCR-Produkt als Primer

In der zweiten PCR wird das gesamte Ziel-Plasmid mit Ausnahme der ursprünglichen ARC vervielfältigt. Als Primer verwendet man das gereinigte PCR-Produkt aus der ersten PCR. Für die zweite PCR sollte man etwas mehr Elongationszeit einplanen und ebenfalls eine *Proofreading*-DNA-Polymerase einsetzen. Anschließend wird das als *Template* genutzte Ziel-Plasmid mit *DpnI* verdaut. Nach Hitze-Inaktivierung wird der Ansatz schließlich in einen kompetenten *E.-coli*-Klonierungs-Stamm transformiert, etwa DH5a. Auf einer Selektionsplatte mit Kanamycin erscheinen nur Transformanten mit dem umgebauten Plasmid. Unser Protokoll ist Ligations-unabhängig – die Ligation übernimmt *E. coli*.

Am nächsten Tag kann die Kultur für die Plasmid-Präparation der Transformanten angesetzt werden. Sicherheitshalber kann man das Plasmid sequenzieren oder den Umbau des Plasmids mit einem Restriktionsverdau nachweisen. Danach steht der Co-Transformation nichts mehr im Weg. Viel Erfolg!

Nils Cremer & Anne Diehl

### Sie kennen auch einen guten Labortrick?

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

Bitte mailen Sie an: [hz@laborjournal.de](mailto:hz@laborjournal.de)  
(Fotos von Trick & Tricklieferant erwünscht!)



# Lass Dich drauf ein!

Geheimnis?  
Psssst



neofroxx.com

Du verpasst was

# Ein Stückchen Vogelhimmel

*Aus jeder Zeile trieft Liebe und Leidenschaft zur und für die grüne Natur – unverzichtbare Basis für alles, was dort kreucht und fleucht. Trotz seines grässlichen Titels ist das Buch ein Schatz für all jene, die der heimischen Vogelwelt unter die Flügel greifen möchten.*

Ornithologen wissen es schon lange, *Birder* sowieso: Vögel beobachten macht zufrieden. Inzwischen hat sich auch die Psychologie dieses Phänomen angeschaut und kommt zum gleichen Ergebnis. Senioren in Pflegeheimen beobachten Piepmätze zur aktiven Gesundheitsprävention, Vogelvielfalt in direkter Umgebung beglückt ähnlich wie eine Lohnerhöhung. Gut, vielleicht müssten wir an dieser Stelle noch über Studiendesign und statistische Größen sprechen, über Korrelation und Kausalität. Aber, ganz ehrlich – wer braucht schon Studien und Statistiken, wenn er Vögel vor der Haustür hat?

Damit genau das gelingen kann, hat sich Eberhard Gabler hingesetzt und ein Buch geschrieben. Der Titel „Praxisführer Vogelschutz“ wird diesem Werk nicht gerecht, nicht im geringsten. Denn er klingt nach „noch ein Vogelbuch“ und „noch ein Praxisführer“, sachlich dröge eben. Deswegen war die Rezensentin auch minder-begeistert, als die Redakteurin schrieb: „Schau dir doch mal dieses Buch an.“

Aber ganz offensichtlich wollte Eberhard Gabler nicht „noch ein Vogelbuch“ schreiben. Nur um das klarzustellen – natürlich geht es um Vögel. Es fallen deshalb auch Begriffe wie Höhlen- oder Halbhöhlenbrüter, jeweils erklärt und mit repräsentativen Gartenvogelarten versehen. Es finden sich dort Artenporträts, etwa vom „stimmgewaltigen Vogelzwerger“, dem

Zaunkönig (Seite 38), oder Brutdaten von Hecken- und Baumbrütern wie Mönchsgrasmücke oder Stieglitz; es geht um „ringelnde“ Buntspechte und Spechtschmieden sowie um „weitere liebenswerte Mitbewohner im Garten“ (Seite 62), beispielsweise Fledermaus oder Siebenschläfer.

## Kein gewöhnliches Sachbuch

Aber allein das „liebenswert“ in der Kapitel-Überschrift verrät, dass dieses Sachbuch alles andere als sachlich ist. „Der vorliegende ‚Praxisführer Vogelschutz‘ möchte Lust auf Natur wecken und dafür werben, mehr ökologisch wertvolle Nischen in der Landschaft, vor allem in den Siedlungen, zu schaffen und zu erhalten“, konkretisiert der Autor direkt zu Beginn sein Anliegen (Seite 7). Dabei ist das Werben stellenweise mehr ein Appell, vielleicht sogar flehendes Bitten: Begreift es doch endlich! Vogelschutz ist mehr, als kunststoffummantelte Meisenknödel in die lebensfeindliche Lebensbaum-Hecke zu hängen. Raus mit dem ganzen Zeugs, rein mit heimischen Gehölzen wie Holunder oder Kornelkirsche. Denn sie bieten Sitzwarte, Nistplatz und Nahrung in einem. Aufgeräumte Gärten sind ein Graus. Mut zum Chaos muss das Motto lauten! In für Katzen undurchdringlichen Brombeerdickichten nisten Zaunkönige, in Totholzstapeln finden sie Krabbeltiere für ihre Jungen.

Apropos Fütterung: Futterstellen ja, aber richtig. Gern auch sommers. Körner sind schön und gut, aber Weichfresser wie Meisen oder Rotkehlchen stehen nunmal auf Insekten. Dementsprechend müssen auch Futterstellen ausgestattet sein. Hier gibt der passionierte Vogelschützer praktische Tipps, so dass das Buch zumindest das Prädikat „Praxisführer“ durchaus verdient. Noch 'ne Vogeltränke und 'nen ordentliches Sandbad – fertig ist der Vogelhimmel. Für Laborjünger gibt es im Buch sogar ein Kapitelchen im Protokoll-Gewand.

Mit „Vogelschutz im Jahresverlauf“ (Seite 102) wird der Vogellaie Schritt für Schritt herangeführt, was er wann und wie zu tun hat, damit es „seinen“ Vögeln gut geht. Bauanleitungen für Spezial-Nistkästen und Luxus-Futterhäuser runden den *How-To-Teil* ab.

Kann man da noch ruhigen Gewissens Kirschlorbeer pflanzen, oder exotische Gewächse, die man mit Unmengen an Dünger und Insektiziden am Leben erhalten muss? Wohl kaum. „In vielen Gartenhütten füllt deshalb eine bunte Sammlung verschiedener Spritz- und Stäubemittel gegen fressende und saugende ‚Schädlinge‘ die Regale, und stellenweise ist der wundersame Duft blühender Rosen mit jenem bedrohlichen Geruch tödlicher Chemie angereichert“, mahnt der ausgebildete Gärtner Gabler (Seite 12). Und so ist „Praxisführer Vogelschutz“ auch eine Ode an das Unkraut, ein Lobgesang auf Wildnis, eine Anleitung zum Ökogärtnern. Das sind die Voraussetzungen, um Gartenvögel ins heimische Grün zu locken.

Als Beispiel berichtet der Autor immer wieder aus seinem eigenen Gärtchen, in dem das Leben tobt. Oft schreibt er in der ersten Person, setzt den Leser damit quasi neben sich auf die verlotterte, mit Moos bewachsene Holzbank und erzählt. Behutsam wie er seinen Garten beackert, wählt er seine Worte, unaufgeregt und leise, bisweilen poetisch: „Als ich den schräg stehenden Baum frei geschnitten hatte, war er von wunderschöner Gestalt mit seinen in den Himmel greifenden dünnen Zweigen – ein Bildhauer hätte ihn nicht schöner als Denkmal formen können!“ (Seite 13).

Da stört es auch nicht, dass die Vogelzeichnungen nicht immer hundertprozentig detailgetreu sind. Wer es genau wissen möchte, soll sich eines der reichlich auf den Markt vorhandenen Vogelbestimmungsbücher besorgen oder – noch besser – einfach direkt draußen nachschauen, ob im Garten, im Park oder auf dem Balkon. Platz für ein bisschen Vogelhimmel ist überall.

Sigrid März



*Eberhard Gabler: Praxisführer Vogelschutz blv (2019) Sprache: Deutsch, 128 Seiten Preis: 15 Euro (Softcover)*



# „Ich sehe die Stadt durch die Bäume darin“\*

Egal ob in der Nachbarschaft oder am anderen Ende Deutschlands – Bäume stehen überall und bergen mitunter spannende Geschichten. Autorin Caroline Ring hat diese aufgeschrieben.

Die Corona-Pandemie nervt. Zumindest die Rezensentin. Und während seit Wochen Restaurants, Kinos oder Theater weitestgehend geschlossen bleiben, sehnen sich die Menschen mit großer Wahrscheinlichkeit nach einem Alternativprogramm. Viele brechen auf in die Natur. Dort ist man an der frischen Luft, kann den nötigen Mindestabstand meist gut einhalten und die fiesen Aerosole verfliegen schneller.

Wer allerdings die immer gleichen Wanderrouen beschreitet oder auf immer demselben Spazierweg bummelt, könnte sich auf Dauer ganz schön langweilen. Und zu den hippen, gängigen Ausflugszielen sollte man aktuell ohnehin nicht pilgern. Doch bevor wir bei unserem nächsten Spaziergang wieder frustriert zu unseren Füßen hinabschauen, könnten wir unseren Blick zur Abwechslung mal heben und in die bald sprießenden Kronen der Bäumen werfen – zumindest wenn es nach Caroline Ring geht. Denn die studierte Biologin lenkt in ihrem Buch „Botschafter des Lebens“ die Aufmerksamkeit auf ebendiese heimlichen Stars unserer Nachbarschaft. Dabei zieren Bäume nicht nur unsere Landschaften und Städte, sondern erzählen gleichzeitig spannende Geschichten. Einen Auszug hat Ring aufgeschrieben.

Dafür ist die Autorin durch ganz Deutschland gereist und hat sich mit Förstern, Botanikern sowie Mitarbeitern der Stadt getroffen, die ihr die Geheimnisse der grünen Riesen anvertraut haben. Zugegeben, auf eine

Tour durch die Republik sollten wir gerade lieber verzichten, aber aufgeschoben ist ja nicht gleich aufgehoben. Außerdem nimmt Ring auf ihrer Entdeckungsreise auch Bäume aus unserem Alltag in den Fokus, die nahezu jeder in der unmittelbaren Umgebung finden dürfte – etwa an Straßenrändern, in Schrebergärten, Wäldern oder Parks. Dabei entsteht zumindest bei der Rezensentin automatisch die Frage, welche Bäume sich wohl vor der eigenen Haustür „verstecken“.

Ein Beispiel ist die Ahornblättrige Platane (ab Seite 99). Sie zählt, wie wir in „Botschafter des Lebens“ erfahren, zu den häufigsten Baumarten in Städten, denn sie ist robust, bildet tiefe Wurzeln und wächst schnell und hoch. Dabei galt sie einmal als exotisch und außergewöhnlich. Ein Blick aus dem Wohnzimmerfenster der Rezensentin bestätigt: Auch in Freiburg gibt es Ahornblättrige Platanen.

## Wahre VIP-Bäume

Ebenfalls weit verbreitet ist die Rosskastanie, die nahezu jeden deutschen Biergarten schmückt (ab Seite 123). Ring erzählt, mit welchen Schwierigkeiten Bierbrauer damals zu kämpfen hatten und wie die Bäume Abhilfe schaffen konnten. Auch an anderer Stelle berichtet sie, wie es ausgerechnet die ansässige Baumart an den besuchten Schauplatz geschafft hat und wie sich die Pflanzungen in der Vergangenheit abgespielt haben. Sie verwebt immer wieder geschickt biologisches Hintergrundwissen mit Erzählungen und historischen Fakten, während sie den Leser in zwanzig Kapiteln lebhaft und bildlich zu den Stadtausflügen mitnimmt.

Dabei berichtet sie auf den knapp 260 Seiten genauso von wahren VIP-Bäumen, wie die riesigen Mammutbäume in Stuttgart oder dem größten Baum Deutschlands, der Douglasie Waldtraut vom Mühlwald in Freiburg. Ring besucht auch die „sprechende“ Waldkiefer im Tenenloher Forst bei Erlangen, die Ökologen unter anderem von der ansässigen Universität komplett verkabelt haben, um die Vitalfunktio-

nen der Pflanze zu überwachen: Wie viel Wasser zieht der Baum aus dem Boden, wie stark wächst er im Umfang und wie kommt er mit seiner Umwelt klar? Die ermittelten Werte gelangen schließlich an die breite Öffentlichkeit, indem Schülerinnen und Schüler sowie Lehrpersonal die Daten verwittern (@1Baytreenet).

All das und noch viel mehr schafft die Autorin zu vermitteln. Der Leser erfährt, wie die Douglasie zu ihrem Namen kam, welchem Kunstprojekt die Kasseler all ihre städtischen Stieleichen zu verdanken haben und welcher König im damaligen Preußen tausende weiße Maulbeeren pflanzte. Die historischen Erzählungen überlagern die Geschichte dabei nicht, sind aber dennoch informativ und spannend wiedergegeben.

Ring fängt die Umgebung und Atmosphäre stellenweise so gut ein, dass man das Gefühl bekommt, mit ihr auf der Wiese zu stehen. Und auch wenn viele auf den nächsten, zum x-ten Mal stattfindenden Wanderausflug gerne verzichten und lieber ins Stadion oder auf ein Konzert gehen würden, so schafft es „Botschafter des Lebens“ wenigstens ein bisschen, die Lust auf Spaziergänge in der Natur neu zu entfachen. Die deutschlandweiten Städtereisen zu den von Ring besuchten Bäumen lassen sich problemlos in die Post-Corona-Zeit verschieben. Wer dann immer noch Lust auf ein Abenteuer hat, sollte einen Blick in den Anhang des Buchs werfen. Dort hat die Autorin in Längen- und Breitengraden genau aufgelistet, wo alle vorgestellten Bäume zu finden sind. Und bis es so weit ist, können wir einfach mit Caroline Ring auf eine gedankliche Reise zu den grünen Riesen mitgehen – „Botschafter des Lebens“ bietet dafür die ideale Vorlage.

Juliet Merz

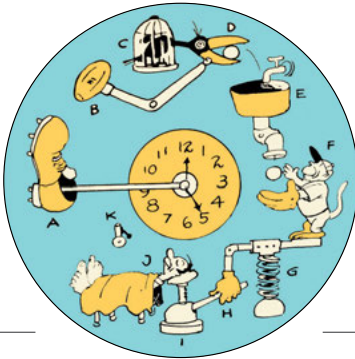
\*Zitat von Steffie Soldan (Seite 79).



Caroline Ring:  
**Botschafter des Lebens – Was Bäume in Städten erzählen**

Berlin Verlag (2020)  
Sprache: Deutsch,  
256 Seiten  
Preis: 22 Euro  
(Hardcover), 18,99  
Euro (E-Book)

Online unter [laborjournal.de/rubric/buch](https://laborjournal.de/rubric/buch) erwarten Sie noch eine Besprechung zu Bernhard Klausnitzers „Wunderwelt der Käfer“ sowie alle bisherigen LJ-Rezensionen zu Büchern, Spielen und mehr.



# Neue Produkte

## PROBENLAGERUNG

### Tiefkühlgeräte

**Name und Hersteller:**  
Versafreeze von Lauda

**Technik:** Die Tiefkühlchränke und -truhen nutzen eine Kombination von Vakuumpneelen, Thermofolie und diffusionsdicht geschäumter Polyurethan-Isolation zum Schutz vor Erwärmung. Die Geräte sind mit Sicherheitskühlssystemen wahlweise für die Kühlmittel CO<sub>2</sub> oder LN<sub>2</sub> verfügbar. Auf Wunsch können die Tiefkühlgeräte werksseitig mit zusätzlichen Optionen zur Erhöhung der Sicherheit und Leistungsfähigkeit ausgestattet werden.



**Vorteile:** Die Freezer bieten durch hohe Antauzeiten maximale Probensicherheit, selbst bei Netzausfall. Der serienmäßig integrierte Akkumulator gewährleistet die Aufrechterhaltung der Anzeige von Ist-Temperatur und Alarmfunktionen über einen Zeitraum von bis zu 60 Stunden. Schließsysteme, etwa für individuelle Schubladen und Innenfächer, bieten Schutz für hochwertige und kritische Proben vor Manipulation und Zugriff.

**Mehr Informationen:**  
Tel. +49 (0) 9343 503-0  
[www.lauda.de](http://www.lauda.de)

## 3D-ZELLKULTUR

### Bioreaktoren

**Name und Hersteller:**  
ClinoStar und ClinoReactor von CelVivo

**Technik:** CO<sub>2</sub>-Inkubator mit sechs integrierten individuell steuerbaren Bioreaktoren im Petrischalen-Format, die von sechs Kameras in Echtzeit überwacht werden. Temperatur und CO<sub>2</sub>-Konzentration werden durch einen zentralen Ventilator homogen verteilt. Der Inkubator wird mithilfe eines Tablets gesteuert.

**Vorteile:** Durch die sanfte Rotation der Bioreaktoren sind die 3D-Zellkulturen nur minimalem mechanischen Stress ausgesetzt. Das System ist insbesondere für die Kultur von Stammzellen, immortalisierten Zellen sowie Primärzellen geeignet.

**Mehr Informationen:**  
Tel. +45 70 228 228  
<https://celvivo.com>



## ZELL-IMAGING

### Objektträger

**Name und Hersteller:**  
μ-Slide 8 Well high von ibidi

**Technik:** Der Objektträger ist mit extra hohen Zwischenwänden ausgestattet, um eine mögliche Kreuzkontamination zwischen den einzelnen Wells zu minimieren. Der dünne Polymer-Coverslip-Boden ermöglicht durch eine spezielle Beschichtung eine hervorragende Zelladhäsion. Aufgrund der hohen optischen Qualität des Bodens ist das Slide für verschiedene Mikroskopie-Verfahren geeignet.



**Vorteile:** Für spezielle Mikroskopie-Anwendungen wie TIRF und Super-Resolution ist der Objektträger auch mit hochqualitativem #1.5H-D-263-M-Schott-Glas erhältlich. Zudem ist eine Variante ohne Boden lieferbar, bei der Forscher eigene Substrate verwenden können.

**Mehr Informationen:**  
Tel. +49 89-520 46 17-0  
<https://ibidi.com>

## KRYOMIKROSKOPIE

### System für korrelative Mikroskopie

**Name und Hersteller:**  
Correlative Cryo Workflow von Zeiss

**Technik:** Das System verbindet Weitfeld- oder Konfokalmikroskope und Rasterelektronenmikroskope mit fokussiertem Ionenstrahl. Es ermöglicht Volumen-*Imaging* und die Herstellung von TEM-Lamellen.

**Vorteile:** Dank kryokompatibler Objektive und der hohen Empfindlichkeit des *AiryScan*-Detektors ermöglichen die LSM-Systeme das Lokalisieren von Proteinen und zellulären Strukturen mit hoher Auflösung. Gleichzeitig schützt die schonende Beleuchtung die Proben vor Devitrifizierung. Das System erlaubt eine kontrastreiche volumetrische Bildgebung – auch ohne zusätzliche Kontrastierung der Probe mit Schwermetallen.

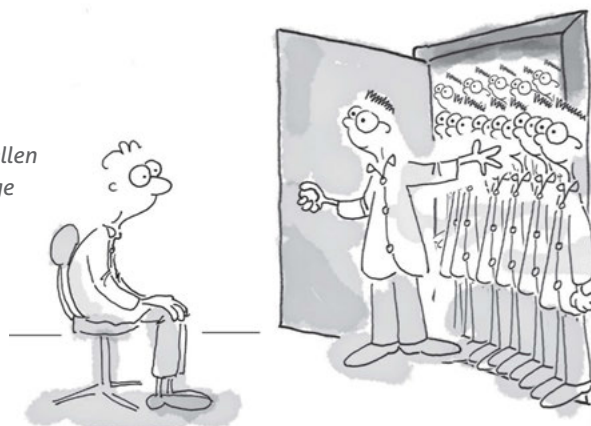
**Mehr Informationen:**  
Tel. +49 7364 20-0  
[www.zeiss.de](http://www.zeiss.de)





## 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](http://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](mailto:verlag@laborjournal.de)“ schicken.



# Kongresse, Tagungen, Symposia

## 2021

17.3.–20.3. Online  
**EMBO | EMBL Symposium: Synthetic Morphogenesis – From Gene Circuits to Tissue Architecture** |  
 Info: [www.embo-embl-symposia.org/symposia/2021](http://www.embo-embl-symposia.org/symposia/2021)

18.3.–19.3. Online  
**Jahrestagung 2021 der Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie (VAAM)** | Info: <https://vaam.de/aktivitaeten/jahrestagung/>

22.3. Online  
**14th Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society** |  
 Info: [www.nwg-goettingen.de/2021/](http://www.nwg-goettingen.de/2021/)

22.3.–24.3. Online  
**6th International Berlin Bat Meeting: The Human Perspective on Bats** |  
 Info: [www.izw-berlin.de/de/international-berlin-bat-meeting.html](http://www.izw-berlin.de/de/international-berlin-bat-meeting.html)

22.3.–24.3. Online  
**Wellcome Genome Campus Scientific Conference: Genomics of Rare Disease** | Info: <https://coursesandconferences.wellcomegenomecampus.org>

23.3.–24.3. Online  
**Joint Virtual Conference of the European Association for Cancer Research (EACR) and the Organisation of European Cancer Institutes (OEI): Molecular Pathology Approach to Cancer** | Info: [www.eacr.org/conference/molecularpathology2021virtual/index](http://www.eacr.org/conference/molecularpathology2021virtual/index)

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

24.3.–26.3. Online  
**30th Annual Meeting of the Society for Virology** |  
 Info: [www.virology-meeting.de](http://www.virology-meeting.de)

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

26.3. Online  
**3. Leipziger Hämatologie und Onkologie Symposium** |  
 Info: [www.lhos-tagung.de](http://www.lhos-tagung.de)

29.03.–30.3. Online  
**10th International Meeting of the Stem Cell Network North Rhine-Westphalia** |  
 Info: [www.congress.stemcells.nrw.de](http://www.congress.stemcells.nrw.de)

29.03.–31.3. Online  
**MiCom 2021 – 8th International Conference on Microbial Communication for Young Scientists** |  
 Info: [www.micom.uni-jena.de/](http://www.micom.uni-jena.de/)

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

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

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

14.4.–17.4. Online  
**Annual Meeting of the Clinical Immunology Society (CIS) – Immune Deficiency and Dysregulation** |  
 Info: <https://cis.clinimmsoc.org/education/meetings/am21>

15.4.–16.4. Online  
**7. Mitteldeutsche Labor-konferenz** |  
 Info: <https://mitteldeutsche-labor-konferenz.de>

28.4. Online  
**CONTACT 2021 – 20th Life Science Job Fair** | Info: [www.biocontact.info/contact2020](http://www.biocontact.info/contact2020)

28.4.–30.4. Online  
**Wellcome Genome Campus Scientific Conference: Personal Genomes** | Info: <https://coursesandconferences.wellcomegenomecampus.org/our-events/personal-genomes-2021>

**CONTACT2021**  
**20. Life Science Jobmesse**  
**28. April 2021**  
**Online Event**

**30 years BioContact**

<https://www.biocontact.info/contact2021>



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](http://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 & der Schweiz** | Info: [https://algendach.net/events/dach\\_algen\\_summit](https://algendach.net/events/dach_algen_summit)

4.5.–7.5. Online  
**EMBO | EMBL Symposium: The Identity and Evolution of Cell Types** | Info: [www.embo-embl-symposia.org/symposia/2021/EES21-05](http://www.embo-embl-symposia.org/symposia/2021/EES21-05)

5.5.–7.5. Online  
**Wellcome Genome Campus Scientific Conference: Applied Bioinformatics and Public Health Microbiology** | Info: <https://coursesandconferences.wellcomegenomecampus.org/our-events/abphm-2021>

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

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

8.5.–12.5. Hamburg  
**40th Blankenese Conference – Evolutionary Medicine** | Info: [www.zmnh.uni-hamburg.de/blankenese\\_conferences](http://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](http://www.grc.org/dendrites-molecules-structure-and-function-conference/2021)

10.5.–12.5. Online  
**Himmelfahrtstagung on Bioprocess Engineering: New Bioprocesses, New Bioproducts** | Info: <https://dechema.de/BioPro21.html>

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. Online  
**12th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology** | Info: [www.worldmeeting.org](http://www.worldmeeting.org)

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

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

19.5.–20.5. Online  
**Symposium 2021 des Helmholtz-Instituts für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS): On Pharmaceutical Sciences Devoted to Infection Research** | Info: [www.hips.saarland/symposium](http://www.hips.saarland/symposium)

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

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

24.5.–28.5. Online  
**17th International Conference of Young Scientists on Energy and Natural Sciences Issues (CYSENI 2021)** | Info: <https://epsoweb.org/all-events/cyseni-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](http://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](http://www.lin-magdeburg.de/forschung/konferenzen/functional-architecture-of-memory)

26.5.–28.5. Online  
**Novel Concepts of Innate Immunity (NCII 2021)** | Info: [www.innate-immunity-conference.de](http://www.innate-immunity-conference.de)

29.5.–4.6. Les Diablerets (CH)  
**Science Driving Malaria Interventions and Elimination Strategies – Gordon Research Seminar and Conference** | Info: [www.grc.org/malaria-conference/2021](http://www.grc.org/malaria-conference/2021)

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

7.6.–9.6. Online  
**Wellcome Genome Campus Scientific Conference: Genomic Epidemiology of Malaria** | Info: <https://coursesandconferences.wellcomegenomecampus.org/our-events/genomic-epidemiology-of-malaria-2020>

9.6.–12.6. Online  
**27th Congress of the European Association for Cancer Research (EACR 2021): Innovative Cancer Science – Better Outcomes Through Research** | Info: [www.eacr2021.org](http://www.eacr2021.org)

10.6.–11.6. Berlin  
**Mineral Oil Contaminants in Food – Seminar by the German Society for Fat Science** | Info: [https://veranstaltungen.gdch.de/tms/frontend/index.cfm?f=10614&sp\\_id=2](https://veranstaltungen.gdch.de/tms/frontend/index.cfm?f=10614&sp_id=2)

11.6.–13.6. Karlsruhe  
**Nationales Science-on-Stage-Festival** | Info: [www.science-on-stage.de/festival2020](http://www.science-on-stage.de/festival2020)

12.6.–18.6. Les Diablerets (CH)  
**Molecular Pharmacology – Gordon Research Seminar and Conference** | Info: [www.grc.org/molecular-pharmacology-conference/2021](http://www.grc.org/molecular-pharmacology-conference/2021)

14.6.–15.6. Online  
**Achema Pulse – Digitaler Live-Event für die internationale Achema-Community** | Info: [www.achema.de](http://www.achema.de)

17.06.–18.6. Tübingen  
**Tübingen Systems Neuroscience Symposium 2021** | Info: [https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse\\_workshops/2021](https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2021)

19.6.–25.6. Les Diablerets (CH)  
**Mechanisms of Membrane Transport – Gordon Research Seminar and Conference** | Info: [www.grc.org/mechanisms-of-membrane-transport-conference/2021](http://www.grc.org/mechanisms-of-membrane-transport-conference/2021)

# Workshops

## 2021

24.3.–26.3. Online  
**EMBO Workshop: Immune Biophysics – From Fundamental Physics to Understanding Immune Response** | Info: <https://meetings.embo.org/event/20-immunobiophysics>

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

26.4.–27.4. Online  
**EMBO Workshop: International Plant Systems Biology** | Info: <https://meetings.embo.org/event/20-plant-systems>

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

18.5.–21.5. Online  
**EMBL Workshop: Awakening of the Genome – The Maternal-to-Zygotic Transition** | Info: <https://meetings.embo.org/event/21-zygotic-transition>

21.5.–25.5. Online  
**EMBO Workshop: Molecular Neurobiology** | Info: <https://meetings.embo.org/event/20-molneuro>

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

7.6.–11.6. Berlin  
**5th EcSeq Berlin Summer School 2021: Introduction to NGS RNA-Seq Data Analysis DNA Variant Calling** | Info: [www.ecseq.com/workshops/workshop\\_2021-01-5th-Berlin-Summer-School-NGS-Data-Analysis](http://www.ecseq.com/workshops/workshop_2021-01-5th-Berlin-Summer-School-NGS-Data-Analysis)

7.6.–11.6. Dresden  
**EMBO Workshop: Physics of Living Systems – From Molecules to Tissues** | Info: <https://meetings.embo.org/event/20-physics-of-living-systems>

14.6.–16.6. Online  
**EMBO Workshop: Predicting Evolution** | Info: [www.embl.de/training/events/2021/PEV21-01](http://www.embl.de/training/events/2021/PEV21-01)

# Fortbildungen, Kurse 2021

## BIOCHEMIE

1.4. Mainz  
**Springer Campus: Biochemie und Zellbiologie für Laborfachkräfte (4 Monate/10-15h/Woche)** | Info: [www.springer.com/gp/springer-campus](http://www.springer.com/gp/springer-campus)

12.4.–15.4. Essen  
**DIW-MTA-Weiterbildung: Stoffwechsel- und Organerkrankungen** | Info: <https://diw-mta.de/gesamtuebersicht-aller-seminare>

## BIOTECHNOLOGIE

17.3.–18.3. Online  
**Nanobiotechnology for Cell Interfaces (733. WE-Heraeus-Seminar)** | Info: [www.we-heraeus-stiftung.de/veranstaltungen](http://www.we-heraeus-stiftung.de/veranstaltungen)

## CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

16.3. München/Online  
**Dr.-Bichlmeier-Seminar: HPLC – Troubleshooting und Methodenentwicklung** | Info: [www.lifescience-akademie.de](http://www.lifescience-akademie.de)

16.3.–17.3. München/Online  
**Dr.-Bichlmeier-Seminar: HPLC Troubleshooting, Methodenoptimierung & LC-MS-Kopplungstechniken** | Info: [www.lifescience-akademie.de](http://www.lifescience-akademie.de)

16.3.–18.3. München/Online  
**Dr.-Bichlmeier-Seminar: LC-MS-Kopplungstechniken** | Info: [www.lifescience-akademie.de](http://www.lifescience-akademie.de)

17.3. Augsburg  
**Springer Campus: Design of Experiment (DoE) zur Optimierung von HPLC und LC-MS (Teil 2)** | Info: [www.springer.com/gp/springer-campus](http://www.springer.com/gp/springer-campus)

17.3. München/Online  
**Dr.-Bichlmeier-Seminar: LC-MS-Intensivkurs** | Info: [www.lifescience-akademie.de](http://www.lifescience-akademie.de)

17.3.–18.3. München/Online  
**Dr.-Bichlmeier-Aufbauseminar: Massenspektrometrie** | Info: [www.lifescience-akademie.de](http://www.lifescience-akademie.de)

## CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

18.3. München/Online  
**Dr.-Bichlmeier-Online-Seminar: Interpretation von Massenspektren** | Info: [www.lifescience-akademie.de](http://www.lifescience-akademie.de)

24.3. Augsburg  
**Springer Campus: Design of Experiment (DoE) zur Optimierung von HPLC und LC-MS (Teil 3)** | Info: [www.springer.com/gp/springer-campus](http://www.springer.com/gp/springer-campus)

14.4.–28.4. Online  
**Springer Campus: HILIC, SFC und weitere polare Trenntechniken (3 x 3 h; 1/Woche)** | Info: [www.springer.com/gp/springer-campus](http://www.springer.com/gp/springer-campus)

5.5.–7.5. Essen  
**Klinkner-Fortbildung: Grundkurs HPLC** | Info: [www.klinkner.de/fortbildung](http://www.klinkner.de/fortbildung)

## IMMUNOLOGIE

16.3. Online  
**Lab-Academy-Online-Kurs: Immunologie II – Vertiefung** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

17.03. Online  
**Lab-Academy-Online-Kurs: Immunologie III – Mechanismen** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

18.03. Online  
**Lab-Academy-Online-Kurs: Crashkurs Antikörper** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

8.04. Esslingen  
**Springer Campus: Immun- & Gentherapie (3 Mon.; 10-15h/Woche)** | Info: [www.springer.com/gp/springer-campus](http://www.springer.com/gp/springer-campus)

## KARRIERE

30.3. Mannheim  
**DHV-Live-Online-Seminar: Forschungsförderung strategisch nutzen** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

13.4. Berlin  
**DHV-Live-Online-Seminar: Berufungsverhandlungen an Medizinischen Fakultäten** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

## KARRIERE

20.4. Berlin  
**DHV-Live-Online-Seminar: Berufungsverhandlungen effektiv führen** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

26.4. Berlin  
**DHV-Live-Online-Seminar: Verhandlungen bei Erstberufung** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

30.4. Online  
**DHV-Live-Online-Seminar: Bewerbung um eine Professur** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

5.5. Online  
**DHV-Live-Online-Seminar: Berufungspraxis aktuell** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

11.5. Bonn  
**DHV-Live-Online-Seminar: Die Professur – Rechte und Pflichten** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

## IN SILICO

17.3.–19.3. Online  
**Akademie Gläsernes Labor: Digitale Life Sciences – Workshop zu den Grundlagen der Bioinformatik und zum Labor 4.0** | Info: [www.glaesernes-labor-akademie.de/Seminar-Digitale-Life-Sciences](http://www.glaesernes-labor-akademie.de/Seminar-Digitale-Life-Sciences)

12.4.–15.4. Online  
**EcSeq-Kurs: DNA Methylation Data Analysis** | Info: [www.ecseq.com/workshops/workshop\\_2021-04-NGS-DNA-Methylation-Data-Analysis](http://www.ecseq.com/workshops/workshop_2021-04-NGS-DNA-Methylation-Data-Analysis)

19.4.–29.4. Online  
**G-Node Advanced Neural Data Analysis Course** | Info: <https://projects.g-node.org/advanced-course-2020>

28.4.–30.4. Online  
**EcSeq-Kurs: A Practical Introduction to NGS Data Analysis** | Info: [www.ecseq.com](http://www.ecseq.com)

3.5.–6.5. Online  
**EcSeq-Kurs: Bioinformatics Pipeline Development with Nextflow** | Info: [www.ecseq.com](http://www.ecseq.com)

## IN SILICO

4.5.–7.5. Heidelberg  
**EMBL Course: Integrative Analysis of Multi-Omics Data** | Info: <https://coming-soon.embo.org/pc21-07>

31.5.–4.6. Heidelberg  
**EMBL Course: Whole Transcriptome Data Analysis** | Info: [www.embl.de/training/events/2021/DAT21-01/](http://www.embl.de/training/events/2021/DAT21-01/)

## MIKROBIOLOGIE

12.4.–19.4. Heidelberg  
**EMBL Course: Microbial Metagenomics – A 360° Approach** | Info: [www.embl.de/training/events/2021/MET21-01/](http://www.embl.de/training/events/2021/MET21-01/)

19.4.–20.4. München  
**Lab-Academy-Grundkurs: Mikrobiologie** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

26.04.–27.4. München  
**Lab-Academy-Grundkurs: Mikrobielle Qualitätskontrolle** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

## MIKROSKOPIE

21.3.–26.3. Heidelberg  
**EMBO Practical Course: High-Accuracy CLEM – Application at Room Temperature and in cryo** | Info: [www.embl.de/training/events/2021/LEM21-01](http://www.embl.de/training/events/2021/LEM21-01)

31.5.–4.6. Heidelberg  
**EMBL Course: Fundamentals of Wide-field and Confocal Microscopy and Imaging** | Info: [www.embl.de/training](http://www.embl.de/training)

## NEUROBIOLOGIE

18.3.–19.3. Heidelberg  
**NWG-Methodenkurs: Behavioral Testing in Rodents: from Cognition, Motor Function, Emotion, and Anxiety to Pain** | Info: [https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse\\_workshops/2021](https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2021)

## PCR

22.3.–23.3. München  
**Lab-Academy-Vertiefungskurs: Realtime-PCR** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

## LABOR-MANAGEMENT

23.3.–25.3. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2021-online>

24.3.–25.3. Online  
**Klinkner-Fortbildung: Projektmanagement in Labor, Wissenschaft und Technik** | Info: [www.klinkner.de/fortbildung](http://www.klinkner.de/fortbildung)

13.4.–15.4. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/gl-2021-online>

20.4.–22.4. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2021-online>

21.4.–22.4. Essen  
**Springer Campus: Führungstraining für Laborleiter** | Info: [www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse)

4.5.–6.5. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/gl-2021-online>

10.5.–12.5. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2021-online>

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

## LABORJOURNAL

LJ-Verlag, Seitzstraße 8, 79115 Freiburg  
 E-Mail: [verlag@laborjournal.de](mailto:verlag@laborjournal.de)

## LABOR-MANAGEMENT

18.5.–20.5. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Project Management for Scientists** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pm-2021-online>

18.5.–20.5. Online  
**EMBL Course: Managing a Bioinformatics Core Facility** | Info: [www.ebi.ac.uk/training-beta/events/managing-bioinformatics-core-facility](http://www.ebi.ac.uk/training-beta/events/managing-bioinformatics-core-facility)

## MOLEKULARBIOLOGIE

16.3.–19.3. Online  
**EMBL Course: Introduction to RNA-seq and Functional Interpretation** | Info: [www.ebi.ac.uk/training-beta/events/introduction-rna-seq-and-functional-interpretation-virtual/](http://www.ebi.ac.uk/training-beta/events/introduction-rna-seq-and-functional-interpretation-virtual/)

24.3.–26.3. München  
**Lab-Academy-Basiskurs: Molekularbiologie** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

1.4. Mainz  
**Springer Campus: Genetik und Molekularbiologie für Laborfachkräfte (3 Monate; 10-15h/Woche)** | Info: [www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse/life-sciences](http://www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse/life-sciences)

12.4.–13.4. München  
**Lab-Academy-Grundkurs: Validierung bioanalytischer Methoden** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

22.04.–23.4. München  
**Lab-Academy-Grundkurs: Next-Generation-Sequencing und Einzelmolekül-Sequenzierung** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

## MOLEKULARBIOLOGIE

25.04.–30.4. Heidelberg  
**EMBO Practical Course: Molecular Geobiology** | Info: [www.embl.de/training/events/2021/GE021-01](http://www.embl.de/training/events/2021/GE021-01)

26.4.–30.4. Online  
**EMBL Course: Single-Cell RNA-Seq Analysis into Interpretation** | Info: [www.ebi.ac.uk/training/events/2021/single-cell-rna-seq-analysis-interpretation-virtual](http://www.ebi.ac.uk/training/events/2021/single-cell-rna-seq-analysis-interpretation-virtual)

27.4. Online  
**Akademie Gläsernes Labor: Epigenetik und die große Frage – Beeinflusst die Umwelt unser Erbgut?** | Info: [www.glaesernes-labor-akademie.de/de/seminar\\_epigenetik](http://www.glaesernes-labor-akademie.de/de/seminar_epigenetik)

17.5.–25.5. Online  
**EMBO Practical Course: Measuring Translational Dynamics by Ribosome Profiling** | Info: [www.embl.de/training/events/2021/MTD21-01/](http://www.embl.de/training/events/2021/MTD21-01/)

17.5.–21.5. Online  
**EMBL Course: Cancer Genomics** | Info: [www.ebi.ac.uk/training-beta/events/cancer-genomics-virtual](http://www.ebi.ac.uk/training-beta/events/cancer-genomics-virtual)

30.5.–5.6. Online  
**EMBO Practical Course: Integrative Modelling of Biomolecular Interactions** | Info: <https://meetings.embo.org/event/20-biomolecular-interactions>

## ZELLEN UND GEWEBE

18.3.–19.3. München  
**Lab-Academy-Grundkurs: Viraler Gentransfer** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

14.4.–16.4. München  
**Lab-Academy-Grundkurs: Assays in der Zellkultur** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

7.5. Heidelberg  
**DVTA-Seminar: Durchflusssyztometrie für Anfänger** | Info: <https://dvta.de/durchflusssyztometrie-f-r-anf-nger-5>

## RANDGEBIETE

7.5. Fulda  
**DVTA-Seminar: Parasiten im Stuhl** | Info: <https://dvta.de/parasiten-im-stuhl-9>

8.5. Fulda  
**DVTA-Seminar: Parasiten im Blut** | Info: <https://dvta.de/parasiten-im-blut-4>

28.5.–30.5. Münster/Online  
**11. Münsteraner Dermatohistologisches Fortbildungsseminar: Kutane Lymphome** | Info: [www.ukm.de/index.php?id=hautklinik\\_veranstaltungen](http://www.ukm.de/index.php?id=hautklinik_veranstaltungen)

## SONSTIGE VERANSTALTUNGEN

16.3. Online  
**Klinkner-Fortbildung: Exakt pipettieren und Pipetten richtig kalibrieren** | Info: [www.klinkner.de/fortbildung](http://www.klinkner.de/fortbildung)

18.3. Berlin/Online  
**DIW-MTA-Weiterbildung: Praxis wissenschaftlichen Arbeitens, Recherche und Schreibprozess (Blended Learning)** | Info: <https://diw-mta.de/gesamtuebersicht-aller-seminare>

26.4. Saarbrücken/Online  
**Klinkner-Fortbildung: Messunsicherheit und Validierung – Statistische Grundlagen** | Info: [www.klinkner.de/fortbildung](http://www.klinkner.de/fortbildung)

26.4.–28.4. Saarbrücken/Online  
**Klinkner-Fortbildung: Messunsicherheit und Validierung** | Info: [www.klinkner.de/fortbildung](http://www.klinkner.de/fortbildung)

27.4. Saarbrücken/Online  
**Klinkner-Fortbildung: Messunsicherheit und Validierung – Ermittlung von Messunsicherheiten** | Info: [www.klinkner.de/fortbildung](http://www.klinkner.de/fortbildung)

27.4. Saarbrücken/Online  
**Klinkner-Fortbildung: Messunsicherheit und Validierung – Praktische Anwendung** | Info: [www.klinkner.de/fortbildung](http://www.klinkner.de/fortbildung)

11.5. Berlin/Online  
**DIW-MTA-Weiterbildung: Praxis wissenschaftlichen Arbeitens, Recherche und Schreibprozess (Blended Learning)** | Info: <https://diw-mta.de/gesamtuebersicht-aller-seminare>



# Stellenanzeigen



## UNIVERSITÄT LEIPZIG

An der Veterinärmedizinischen Fakultät, Veterinär-Physiologisch-Chemisches Institut, ist zum nächstmöglichen Zeitpunkt folgende Stelle zu besetzen:

### WISSENSCHAFTLICHER MITARBEITER/ POST- DOKTORAND (M/W/D)

Vollbeschäftigung, vorerst befristet für 2 Jahre  
vorgesehene Vergütung: bis Entgeltgruppe 14 TV-L

Nähere Informationen zu dieser Ausschreibung erhalten Sie unter [www.uni-leipzig.de](http://www.uni-leipzig.de).  
Schwerbehinderte werden zur Bewerbung aufgefordert und bei gleicher Eignung bevorzugt berücksichtigt.

#### ANZEIGENSCHLUSSTERMINE IM SERVICETEIL

Ausgabe 4-2021 (erscheint am 8.4.2021) **23.3.2021**

Ausgabe 5-2021 (erscheint am 10.5.2021) **22.4.2021**

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. In der Praxis wird es am einfachsten sein, Sie rufen uns an (0761-2925885) oder Sie schicken uns eine E-Mail („stellen@laborjournal.de“).



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/BTA/CTA (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](mailto:ch.rasiah@ravo.de)  
Internet: [www.ravo.de](http://www.ravo.de)



## 2 x 5 Einstiegschancen für Bachelor und BTA's mit den Schwerpunkten

### Liebe Bachelor- Absolventen\*innen und BTA's,

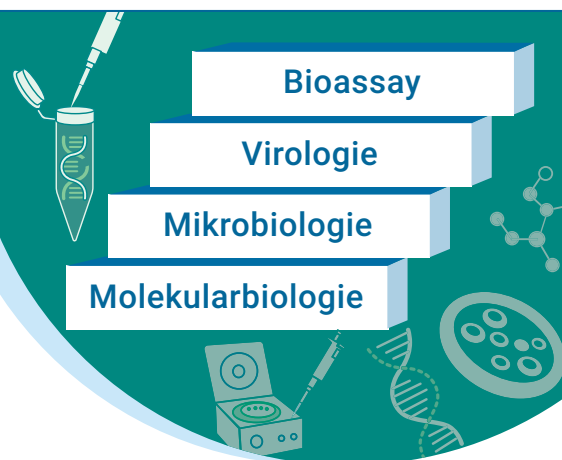
für ein Biotechunternehmen mit Standorten in Köln und Düsseldorf suchen wir Technische Assistenten in verschiedenen Abteilungen. Das Gute daran:

Berufseinsteiger mit Bachelorabschluss oder BTA-Ausbildung sind herzlich Willkommen.



✉ [Marie-Luise.Reif@hox.de](mailto:Marie-Luise.Reif@hox.de)

☎ +49 698700664 20



### Bist Du fit in einem der folgenden Bereiche?

- ➔ Virologie
- ➔ Virussicherheit
- ➔ PCR und qPCR
- ➔ Prüfung von genetischen Stabilitäten und DNA-Sequenzierung
- ➔ Entwicklung und Durchführung zellbasierter Bioassays

## 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](mailto:stellen@laborjournal.de)

### » Online

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

Senden Sie die Dateien bitte per E-Mail an [stellen@laborjournal.de](mailto:stellen@laborjournal.de) oder rufen Sie uns an (+49 761 292 5885). Die Gestaltung ist im Preis inbegriffen.

Online Premium (PDF-, HTML-Format): € 600,-/Monat

Platzierung im Stellenmarkt auf den ersten vier Positionen während der gesamten Laufzeit; maximal 4 Premium-Anzeigen pro Monat.



## UNIVERSITÄT LEIPZIG

An der Veterinärmedizinischen Fakultät, Veterinär-Anatomisches Institut ist zum nächstmöglichen Zeitpunkt folgende Stelle zu besetzen:

### Medizinisch-Technischer Assistent (m/w/d)

unbefristet

100 % einer Vollbeschäftigung

vorgesehene Vergütung: bis Entgeltgruppe 8 TV-L

Die Universität Leipzig strebt eine Erhöhung des Anteils von Frauen in verantwortlicher Position an und bittet deshalb qualifizierte Frauen ausdrücklich um ihre Bewerbung. Bei gleicher Eignung werden schwerbehinderte Menschen oder nach SGB IX Gleichgestellte bevorzugt eingestellt. Nähere Information zu dieser Ausschreibung erhalten Sie unter [www.uni-leipzig.de](http://www.uni-leipzig.de).



## UNIVERSITÄT LEIPZIG

An der Veterinärmedizinischen Fakultät, Veterinär-Physiologisch-Chemisches Institut, ist zum nächstmöglichen Zeitpunkt folgende Stelle zu besetzen:

### WISSENSCHAFTLICHER MITARBEITER (M/W/D)

50 % einer Vollbeschäftigung, befristet in Abhängigkeit

von der Qualifizierungsplanung, vorgesehen für 3 Jahre

vorgesehene Vergütung: bis Entgeltgruppe 14 TV-L

Nähere Informationen zu dieser Ausschreibung erhalten Sie unter [www.uni-leipzig.de](http://www.uni-leipzig.de). Schwerbehinderte werden zur Bewerbung aufgefordert und bei gleicher Eignung bevorzugt berücksichtigt.

## NEU: Stellenmarkt-Newsletter

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



» Hier anmelden:

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

Premium-Job

**EUROIMMUN**  
**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](#)

**Euroimmun AG**  
Lübeck 17.11.2020

Premium-Job

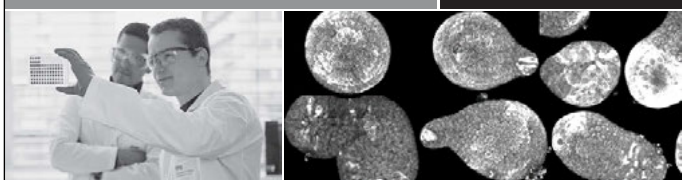
**evotec**  
**Junior Technischer Assistent (w/m/d) Neuropharmakologie**

**Aufgaben:** Durchführung von Verhaltens- und/oder physiologischen in vivo Versuchen, mit Substanzapplikationen. Sie arbeiten hauptsächlich im Kontext Schmerz- und Entzündungskrankheiten, sowie neurodegenerativen Krankheiten mit dem Ziel die Wirksamkeit neuer potentieller Therapien zu untersuchen / Durchführung von Gewebeatnahmen und Vorbeileitung der Gewebe für weiterführende Analysen / Planung experimenteller Arbeiten, Durchführung und Optimierung etablierter Methoden... [mehr](#)

**Evotec SE**  
Hamburg 19.11.2020

**universitäts klinikum ulm**  
**Post-Doc (f/m/d)**

**Tasks:** Development of state-of-the-art proteomic techniques (Proteomic analysis of brain (human/mouse) and CSF samples (ITRAQ, 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

**FMI**Friedrich Miescher Institute  
for Biomedical Research

## INTERNATIONAL PhD & MD-PhD PROGRAM

In Basel, Switzerland

Applications are invited for internally funded PhD student fellowships at the FMI in Basel, Switzerland. Our research focuses on neurobiology, epigenetics and quantitative biology. We employ state-of-the-art technologies to explore basic molecular mechanisms of cells and organisms in health and disease.

- > Neurobiology
- > Epigenetics
- > Quantitative Biology

Application information:  
[www.fmi.ch/phd](http://www.fmi.ch/phd)

Application deadline:  
May 2, 2021

Next deadline:  
November, 2021

[www.fmi.ch](http://www.fmi.ch)

Affiliated Institute of the University of Basel

Affiliated with the Novartis Institutes for BioMedical Research

## Sie suchen einen neuen Job?



Bitte beachten Sie auch unseren Online-Stellenmarkt, wo Sie mehr Job-Angebote finden ([www.laborjournal.de/stellen](http://www.laborjournal.de/stellen) bzw. über [www.laborjournal.de](http://www.laborjournal.de)). Wie in der Printausgabe können Sie auch dort gestaltete Anzeigen (im PDF-Format bzw. als HTML-Datei) aufgeben. Kontakt: Tel. +49 761 292 5885 oder unter E-Mail-Adresse [stellen@laborjournal.de](mailto:stellen@laborjournal.de)

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


**tknife** TRANSFORMING  
T-CELL THERAPY


Wir sind ein internationales biopharmazeutisches Unternehmen aus dem Forschungsumfeld des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin und der Charité - Universitätsmedizin mit Standort im BiotechPark Berlin-Buch. Unser erfahrenes Team hat sich auf die Entwicklung und Herstellung von T-Zell-Immuntherapien zur Behandlung von Krebserkrankungen spezialisiert. Ein erster Produktkandidat zur Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom, einer Tumorerkrankung des Knochenmarks, wird bereits im Rahmen von klinischen Studien an Patienten erprobt; mindestens vier weitere Produktkandidaten sollen in den nächsten Jahren folgen. Mit einer im Sommer 2020 eingeworbenen Finanzierung in Höhe von 66 Millionen Euro sind wir hervorragend aufgestellt, unsere Pipeline und unser Unternehmen weiter auszubauen.

Zur Vergrößerung unseres Teams suchen wir daher eine/einen

## Technische Assistentin / Technischen Assistenten (m/w/d)

### Ihre Aufgaben

Sie unterstützen die Wissenschaftler von T-knife in der praktischen Durchführung von Experimenten zur Identifizierung und Charakterisierung neuer T-Zell-Rezeptoren für die präklinische Entwicklung.

- Zellkulturarbeiten mit Zelllinien und primären Lymphozyten (Sicherheitsstufe 2), Generierung neuer Zelllinien
- Genmodifizierung (DNA/ivtRNA) mittels physikalischer und chemischer Transfektionsmethoden und viraler Vektoren (retrovirale Transduktion)
- Immunologische Assays (z.B. Durchflusszytometrie und ELISA)
- Molekularbiologische Arbeiten (PCR/qPCR, Klonierungen, Gelelektrophorese, DNA and RNA Preparation)
- Tierexperimentelle Arbeiten (Maus), u.a. Injektionen, Blutabnahmen und Organentnahmen
- Akkurate Dokumentation von Tätigkeiten und Ergebnissen mittels elektronischem Laborbuch
- Organisatorische Aufgaben zur Aufrechterhaltung des Laborbetriebs

### Ihr Profil

- Erfolgreich abgeschlossene Ausbildung als Technische/r Angestellte/r (BTA/MTA) und erste Berufserfahrung.
- Sichere Praxis in Zellkultur
- Praktische Erfahrung molekularbiologischer und immunologischer Techniken (Durchflusszytometrie, ELISA)
- Erfahrung mit tierexperimentellen Arbeiten (Injektionen, Blutabnahme, Organentnahme) von Vorteil
- Eigenverantwortliche, exakte und gewissenhafte Arbeitsweise und Teamgeist
- Grundkenntnisse im Bereich Immunologie sind ein Plus
- Gute Englischkenntnisse (in Wort und Schrift) und sicherer Umgang mit MS Office-Anwendungen

### Wir bieten

Wir bieten eine unbefristete Anstellung mit übertariflicher Vergütung in einem jungen, wachsenden, dynamischen Unternehmen mit kurzen Kommunikationswegen und einer flachen Hierarchie. Sie wirken mit bei der Entwicklung von innovativen neuen Krebstherapien und es erwartet Sie eine vielseitige Tätigkeit mit großem und komplexem Methodenspektrum. Unsere Unternehmenskultur definiert sich aus einer Start-up Mentalität mit professioneller Durchführung, Teamgeist, Familienfreundlichkeit und persönlichem Engagement.

Arbeitsbeginn: ab sofort möglich

Wenn Sie hoch motiviert und belastbar sind, ein sehr gutes Organisationstalent sowie ein ausgeprägtes Interesse an Forschungsarbeiten besitzen, freuen wir uns darauf, Sie kennenzulernen.

Ihre aussagefähige Bewerbung mit allen relevanten Unterlagen richten Sie bitte mit dem Betreff „Bewerbung TKN0013“ an

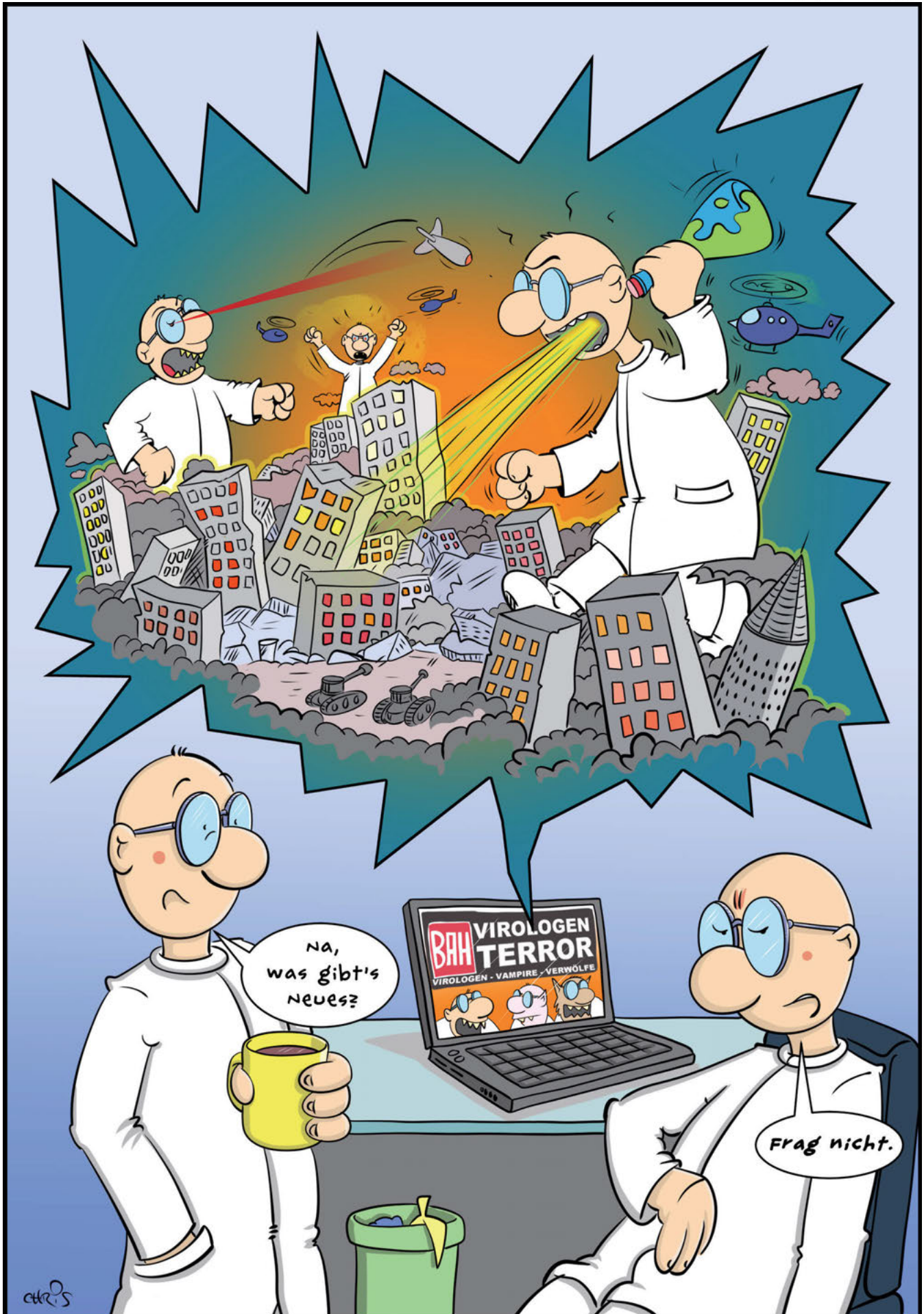
[career@t-knife.com](mailto:career@t-knife.com)

Für Fragen steht Ihnen unsere Personalabteilung unter Telefon +49-30-9489-3005 zur Verfügung.

T-knife GmbH  
Robert-Rössle-Str. 10  
13125 Berlin  
Germany

[www.t-knife.com](http://www.t-knife.com)









# ROTHER ZONE

STERILISATIONSKONTROLLE

ROTI®DIPSLIDE

COMPACTDRY™

FLÄCHENDESINFEKTION

HYGIENEKONTROLLE  
IM LABOR

DESINFEKTION

WE  PROTECT

HAUTDESINFEKTION

**Stopp für Viren,  
Keime und Bakterien.**

DIPSLIDES

LUMITESTER

HANDHYGIENE

Unsere Produkte und unsere kompetente Beratung sind DER Erfolgsfaktor im Hygiene Monitoring. Unsere Spezialisten unterstützen Sie jederzeit. Die **Highprotection Zone**. Made by ROTH.

OBERFLÄCHENHYGIENE

HANDESINFEKTION

KONTAKTPLATTEN

[carlroth.de](http://carlroth.de)  
#rothezone

Ihr Partner für  
**Laborbedarf, Life Science**  
und **Chemikalien.**





# Wir unterstützen Ihre virologische Forschung!

Seit vielen Jahren nutzen Virologen weltweit Reagenzien von NEB für die Molekularbiologie. So sind beispielsweise seit Ausbruch der aktuellen Corona-Pandemie unsere Produkte bereits in mehr als 1800 Veröffentlichungen, Pre-Prints oder EUA-Protokollen zitiert worden.

Wir bieten Ihnen die notwendige Zuverlässigkeit und Genauigkeit nicht nur in Form unserer Produkte, sondern insbesondere auch durch pünktliche Lieferungen und exzellente technische Beratung!

Nutzen Sie daher NEB Produkte\* für Ihre molekularbiologischen Anwendungen wie:



RNA Extraktion



Virusdetektion  
(RT-qPCR und LAMP)



Next-Gen-Sequencing  
(Illumina und ONT)



Virusbiologie  
(Glykan- und Protein-Analyse)



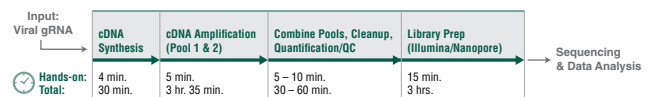
Vakzinentwicklung  
(mRNA Synthese und mehr)

Informieren Sie sich noch heute unter:

[www.neb-online.de/Covid19](http://www.neb-online.de/Covid19)

## SARS-CoV-2 Sequenzierung mit NEBNext ARTIC Kits für Illumina und Oxford Nanopore Technologies:

### Fast 1-day Workflow:



### Unparalleled Robust Genome Coverage:

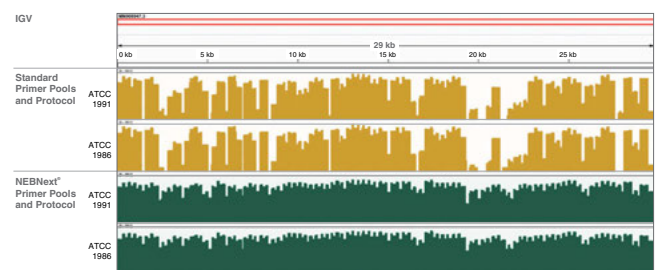


Abbildung aus dem Integrative Genome Viewer mit der Abdeckung des SARS-CoV-2-Genoms. 1.000 Kopien SARS-CoV-2 gRNA wurden mit 100 ng universeller humaner Referenz-RNA kombiniert, und Amplikons wurden durch Verwendung des IDT ARTIC nCoV-2019 V3 Panels („Standard“) bzw. der NEBNext balancierten ARTIC SARS-CoV-2 Primer-Pools generiert. Weitere experimentelle Details finden Sie unter: [www.neb.com/E7660](http://www.neb.com/E7660)