

LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin und Biowissenschaften 4/2021

EU-
Referenzlabor
empfiehlt:

Antikörper
ohne Tiere

CORONA-GESPRÄCHE

Vernachlässigte
Begleitforschung?

EINZELZELL-ANALYSE

Räumlich aufgelöste
Transkriptomik

INTELLIGENZTEST

Rabe gegen
Menschenaffe

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





„Gestern habe ich einen Werwolf getötet.“ Mit leuchtenden Augen berichtet Reporterin M. der Redaktion, was sie in Corona-Zeiten so mit ihrem Feierabend anfängt. Natürlich lief der Werwolf gestern abend nicht zufällig durch ihren Vorgarten, auf der Suche nach dem nächsten Testzentrum. Nein, der Werwolf begegnete ihr in ihrer Spielkonsole, genauer gesagt in ihrem Lieblingsspiel *The Witcher 3*. Und bei diesem Spiel ist es nun mal Bestandteil des *Fight and Collect*, hin und wieder einen Werwolf zu meucheln. „Und dein Freund? Zockt der auch mit?“ – „Nein, der guckt höchstens zu.“ Der Rest der Redaktionsrunde schaut sich vielsagend an. Muss Liebe schön sein, denkt vielleicht der eine oder die andere.

Einig sind sich fast alle beim Redaktionstreffen, dass es unmöglich ist, abends noch ein Buch zu lesen. „Da fallen mir sofort die Augen zu – das geht gar nicht.“ „Doch, ich lese zum Einschlafen“, widerspricht Chefredakteur N. zum Erstaunen aller. „Aber nur Lyrik. Da muss ich am nächsten Tag nicht krampfhaft diejenige Stelle suchen, bei der ich am Vorabend eingeschlafen bin. Und manchmal hatte ich dann auch schon mal die ganze Hand-

lung vergessen. So ein kleines Gedicht, das schaffe ich noch, bevor ich einschlafe.“

Und so kam auch N. zu seinem Wolf, nämlich zu Ror Wolf. Der war nicht nur, aber eben auch: Fußballdichter, siehe Kästchen.

Und was kommt vor der nächtlichen Lyrik? Der abendliche Krimi im Fernsehen. N. ist nämlich nicht nur Lyrik- und fußballbegeistert, er ist auch Krimi-Fan. Und da ist natürlich der sonntägliche Tatort ein fixer Termin. Aber es mogelt sich auch schon mal eine Serie in das Abendprogramm. Zum Beispiel *Vikings*. Seefahrten und Kämpfe des Wikingers Ragnar Lothbrok und der Schildmaid Lagertha. Das klingt nach Met aus Hörnern, Lagerfeuer und starken Worten. „Und, guckt ihr gemeinsam, du und deine Frau?“ – „Ja, natürlich!“

Jetzt ist der Methodenbeauftragte Z. an der Reihe. Seine Lieblingsentspannung: YouTube-Videos, vor allem mit amerikanischer Blues-, Rock- und Countrymusik. „Da könnte ich echt eine Doktorarbeit drüber schreiben, so viel habe ich da schon geguckt.“ Und tatsächlich kennt Z. sich unglaublich gut aus, sogar mit Musikern, die hier in Europa niemand kennt, oft zu Unrecht. Für die angestrebte Doktorarbeit fehlt ihm allerdings noch ein Lehrstuhl. Wir halten Augen und Ohren offen.

„Guckst du die Videos zusammen mit deiner Frau?“ – „Nein,“ lacht Z., „das mache ich lieber alleine.“

„Ich dachte, während Corona gucken alle nur Serien. Schaut ihr keine Serien?“ „Doch auch, ja-ja, manchmal“, murmelt es. „Kein *Binge-Watching*?“ – „Gaaanz selten mal, höchstens einmal im

Jahr“, murmelt es aus der Runde. Zur Erklärung: *Binge-Watching* ist Koma-Glotzen. Man guckt eine Serien-Folge nach der anderen, bis in den Morgen. Manche können nicht anders, andere wollen das so.



Foto: Stephen/AdobeStock

Fußball-Sonett Nr. 4

Das ist doch nein die schlafen doch im Stehen.
Das ist doch ist das denn die Möglichkeit.
Das sind doch Krücken. Ach du liebe Zeit.
Das gibt's doch nicht. Das kann doch gar nicht gehen.

Die treten sich doch selber auf die Zehen.
Die spielen viel zu eng und viel zu breit.
Das sind doch nein das tut mir wirklich leid.
Das sind doch Krüppel. Habt ihr das gesehen?

Na los geh hin! Das hat doch keinen Zweck.
Seht euch das an, der kippt gleich aus den Schuhn.
Ach leck mich fett mit deinem Winterspeck.

Jetzt knickt der auch noch um, na und was nun?
Was soll denn das oh Mann ach geh doch weg.
Das hat mit Fußball wirklich nichts zu tun.

Ror Wolf. *Das nächste Spiel ist immer das schwerste*
Schöffling & Co, 304 Seiten. Preis: € 19,90. ISBN: 978-3-89561-324-1

„Also, mir passiert das schon mal“, gesteht Titelseiten-Gestalter H. „Habt ihr *Die Brücke* gesehen? Oder *Damengambit*? Da konnte ich einfach nicht aufhören. Zum Glück war *Freud* oder *The End of Fucking Everything* nicht so lang, sonst würde ich heute noch gucken. Kennt ihr *Das Parlament*, oder *In Therapie*? Einfach genial.“ – „Aha, ein echter Serienfreak!“, schallt's ihm entgegen. „Manchmal schaukeln wir uns auch gegenseitig hoch, meine Freundin und ich. Och komm, nur noch eine Folge ...“ – „Also gut!“ Verständnisvolles Nicken allenthalben.

Fast hätte er es geschafft, nicht an die Reihe zu kommen: *Art Director* S. Aber Titelseiten-Gestalter H. ist wachsam und stellt ihn zur Rede. „Und, was machst du so, abends?“ S. zögert.

„Also, ich gucke gerade nicht so viel Fernsehen, ich bin noch recht frisch mit meiner Freundin zusammen, da gibt's noch viel zu erzählen...“

„Hach, wie schön!“, denkt der Rest. Was wäre Corona ohne Liebe?

Nichts als eine blöde Pandemie!



NACHRICHTEN



- 6 Das besondere Foto: „Giraffe in der Nacht“ / Comic: Forscher Ernst
- 7 Fokussiert: *Inkubiert* / Studieren in der Pandemie: Mehr Präsenz an den Unis!
- 8 Frisch gefördert: Immunologie-Doktorandenprogramm / Volkswagen-Freigeister
- 9 Frisch gepreist: Heinz-Maier-Leibnitz-Preise / Werner-Forsßmann-Auszeichnungen

HINTERGRUND



- 10 EU-Referenzlabor empfiehlt Antikörper ohne Tierversuche
- 16 **Corona-Gespräche: Fünf hiesige Virologen und ein Pandemie-Modellierer über die Begleitforschung nach einem Jahr Corona-Pandemie**

SERIEN



- 25 Erlebnisse einer TA (143): Technik zum Entgeistern
- 26 Wissenschaftsnarr (37): *Boost your Score!* – Freiwillige Selbstinszenierung im Wettbewerb der Wissenschaftler
- 43 Wirkstoff des Monats (15): Baloxavir
- 72 Karriere: Stipendiaten im Behördenschungel
- 74 Gespräch mit Gewerkschafter Andreas Keller: „Stellen vor Stipendien“

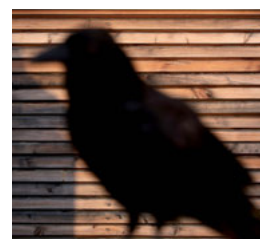
JOURNAL-CLUB



- 28 Journal-Club kompakt
- 29 Schöne Biologie: Zufallsgeister
- 30 Herpesviren in Hamburg: Knackpunkt Fusion
- 32 RNA in München: Wie das Leben entstanden ist
- 34 **Raben in Osnabrück/ Seewiesen: So intelligent wie Menschenaffen**
- 36 Stichwort des Monats: Senolytika



Nach einem Jahr Corona-Pandemie stellt sich die Frage: Wie gut hat hierzulande eigentlich die systematische Begleitforschung geklappt? Virologen und Pandemie-Modellierer haben eine Antwort und verraten sie ab Seite 16.



Rabenvögel sind bekanntermaßen ziemlich clever – und verblüffen Verhaltensforscher mit ihrer Intelligenz immer wieder. So auch in einem aktuellen Kognitionstest, bei dem die Vögel sogar mit Menschenaffen gleichziehen. Mehr ab Seite 34.

„ Unser Titelthema: Streit um tierfreie Antikörper

Das EU-Referenzlabor für Alternativen zu Tierversuchen empfiehlt den Verzicht auf tierische Antikörper – und erntet damit heftige Kritik von der europäischen Wissenschafts-Community. Die Vorwürfe rund um das EU-Papier wiegen schwer, und die EU-Kommission zeigt sich wenig einsichtig. Mehr ab Seite 10.

STATISTIK



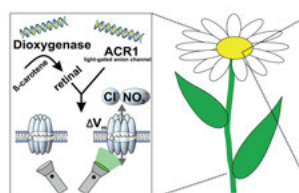
- 38 Publikationsanalyse: Toxikologische Forschung

WIRTSCHAFT



- 42 Wirtschafts-News
- 44 Neues Förderinstrument für Antibiotika-Entwicklung in der Biotech-Branche
- 48 Firmenportrait: ARCTOS medical (Bern)
- 50 Produktübersicht: Gel-Dokumentations-Systeme
- 59 Neue Produkte

METHODEN



- 60 Methoden-Special: Einzelzell-Analyse
- 66 Neulich an der Bench: Grüne Optogenetik
- 70 Tipps und Tricks: Klare Abbildungen statt Bilderrätsel

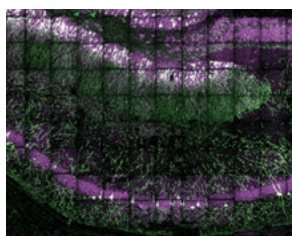
SONSTIGES



- 22 Impressum
- 37 Preisrätsel: Die Mehrfach-übergangene
- 82 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag

SERVICE

- 75 Kongresse
- 78 Fortbildungen
- 80 Stellenmarkt



Zu den spannendsten Entwicklungen bei der Einzelzell-Analyse zählt die räumlich aufgelöste Transkriptomik. Mit immer raffinierteren Techniken versuchen Forscher, die Transkripte in Organen und Geweben einzelnen Regionen und Zellen zuzuordnen. Seite 60.

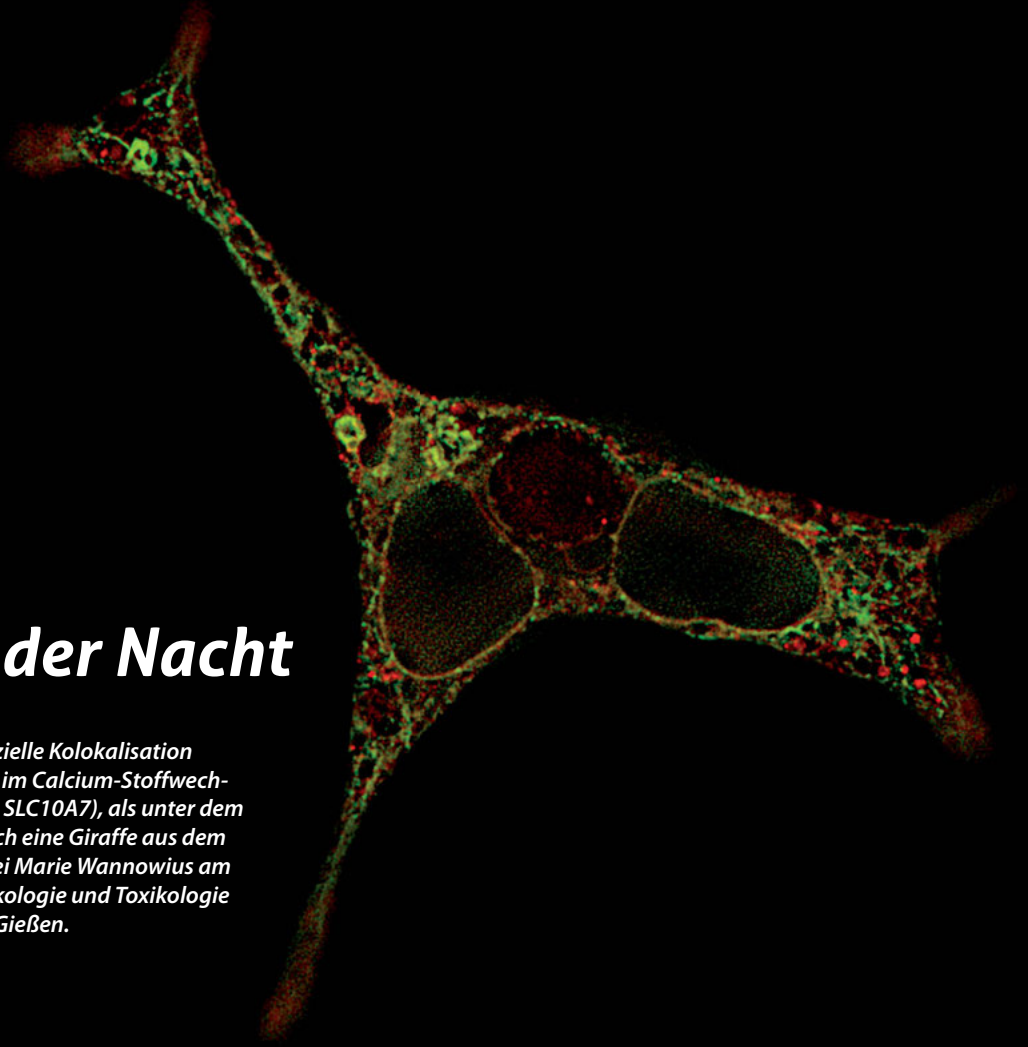
 www.facebook.de/laborjournal

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

www.laborjournal.de

Giraffe in der Nacht

Da untersucht man die potenzielle Kolo-kalisation zweier Proteine, die eine Rolle im Calcium-Stoffwechsel der Zelle spielen (STIM und SLC10A7), als unter dem Fluoreszenzmikroskop plötzlich eine Giraffe aus dem Dunkel tritt... So geschehen bei Marie Wannowius am Institut für Veterinär-Pharmakologie und Toxikologie der Justus-Liebig-Universität Gießen.



Forscher Ernst

von Rafael Florés



Inkubiert

Kürzlich klagte einer via E-Mail: „Da gibt es etwas, das ich einfach nicht verstehe. Schon vor zwanzig Jahren hörte ich Doktoranden und Postdocs immer wieder stöhnen, wie schlimm sich das Wissenschaftssystem entwickelt habe und wie sehr sie unter prekären Arbeitsverhältnissen sowie Instituts-Hierarchien und -Platzhirschen leiden würden. Jetzt sind die meisten von ihnen selbst Gruppenleiter, Instituts-Chef oder sogar noch mehr. Aber nichts hat sich geändert, sie verhalten sich heute genauso wie diejenigen, die sie damals kritisiert haben – vielleicht sogar noch schlimmer. Dabei sind doch sie es, die heute die Dinge tatsächlich ändern könnten, über die sie damals noch so gemeckert haben – wenigstens in ihrem eigenen Umfeld. Da muss man sich schon fragen: Wollen sie das inzwischen vielleicht gar nicht mehr?“

Gute Frage. Eine mögliche Antwort lautet: Sie wollen schon lange etwas anderes. Stehen für Doktoranden und junge Postdocs anfangs noch Neugier und Erkenntnisdurst im Vordergrund ihres Forschungsstrebens, rückt mit zunehmender Zeit ihre eigene prekäre Situation angesichts zeitlich befristeter Verträge und Förderungen immer stärker ins Bewusstsein. Mit der Folge, dass die Forschung an sich für Jungforscherinnen und Jungforscher zunehmend seinen Selbstzweck verliert – und stattdessen als „Mittel zum Zweck“ für das eigene Karriere-Management erhalten muss. Aufgrund der prekären Situation wird das Karriere-Management jedoch zwangsläufig zum Risikomanagement – und der Forscher-Nachwuchs kann es sich daher immer weniger leisten, nur aus reiner Neugier spannenden, aber riskanten Projekten nachzugehen.

Das Dumme ist, dass diese Art Karriere-Management von diesem Punkt an nicht mehr aufhört – auch an der Spitze der Pyramide nicht. Gut, dort heißt das dann wohl eher „Reputations-Management“. Aber die Lage bleibt ähnlich heikel: Für die Allermeisten fließen die Fördermittel nur sehr kurzatmig, und der Publikations-Strom darf nicht abreißen. Das ist natürlich weiterhin Gift für riskante Forschungsvorhaben, sorgt aber noch für etwas anderes: Man bleibt im System gefangen. Und abgesehen davon: Wer ändert schon gerne was an dem System, in dem man es selbst „ganz nach oben“ geschafft hat?

Ralf Neumann

Fokussiert

Studieren in der Pandemie

Mehr Präsenz an den Unis!

Bei allen Fahrplänen, wie wir sukzessive aus der Corona-Krise wieder herauskommen könnten, rangiert der Präsenzbetrieb an den Hochschulen weit hinten. Die Studierenden sind jung, und auch das „Lehrpersonal“ findet sich mehrheitlich nicht in den Prioritätsgruppen – in der Impfschlange dürften sie demnach ziemlich am Ende stehen. Und auch sonst werden bislang kaum umfassende Konzepte diskutiert, wie man während der Pandemie wenigstens teilweise eine verantwortungsvolle Präsenzlehre an den Hochschulen realisieren könnte.

Vor einigen Wochen starteten daher Studierende verschiedener Berliner Hochschulen die Initiative #NichtNurOnline, um auf die zunehmende „Verödung der Universität“ aufmerksam zu machen. In einem Offenen Brief an den Senat und an alle Berliner Hochschulleitungen prangern sie an: „Die Selbstverständlichkeit, mit der die Universitäten geschlossen gehalten werden, entbehrt jeder Rechtfertigung.“ Und sie rechnen vor: „Mit mindestens drei Semestern im Homeoffice sehen wir den gesellschaftlichen Bildungsauftrag der Hochschulen gefährdet. Denn wer ausschließlich online studiert, hat nicht wirklich studiert.“

Anfang März erhob auch die Hochschulrektorenkonferenz (HRK) ihre Stimme. So fordert deren Präsident Peter-André Alt in einer Stellungnahme von der Politik, die Hochschulen stärker in die Teststrategien einzubeziehen und zielgerichtete Impfkampagnen zu entwickeln. Mitte März zog der Deutsche Hochschulverband (DHV) nach. Die Hochschulen seien bei den bisherigen Corona-Gipfeln schlichtweg nicht vorgekommen, beschwerte sich DHV-Präsident Bernhard Kempen in dessen Stellungnahme. „Das muss sich ändern. Nach über einem Jahr Corona müssen wir aus der Duldungsstarre raus. Auch die Hochschulen brauchen dringend eine Perspektive.“

„Priorität haben die Veranstaltungen, die in digitaler Form nicht oder nur unter erheblichem Aufwand oder Einbußen realisiert werden können“, ergänzte Alt. „Dazu zählten vor allem Labor- und sonstige praktische Übungen sowie entsprechende Prüfungen.“ Wovon natürlich insbesondere die naturwissenschaftlichen Studiengänge und die Medizin betroffen sind.

So nennt die DHV-Stellungnahme denn auch die „vorrangige Öffnung von Laboren und Bibliotheken“ als einen wichtigen Baustein eines möglichen Öffnungskonzepts – natürlich unter konsequenter Umsetzung von Hy-

gienstandards, aber auch unter Anwendung kostenlos bereitgestellter Schnelltests.

Grundsätzlich sähe der DHV die Steuerung der Präsenzzulassung von Teilen des Hochschulbetriebs nach den örtlichen Inzidenzwerten gerne in größerer Eigenverantwortung der Universitäten. Darüberhinaus regt Kempen an, „die Gruppe der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler wie auch die Universitätsangestellten mit Blick auf ihre Lehr- und Betreuungsaufgaben in der Coronavirus-Impfverordnung des Bundes mit der Gruppe der Lehrerinnen und Lehrer gleichzustellen“ – und die Hochschulen entsprechend für geimpfte Mitglieder zu öffnen.



Foto: Regina Gerlach-Riehl / Uni Marburg

Antworten aus der Politik wurden offiziell keine bekannt. Man hört bislang nicht einmal, dass sie „daran arbeiten“ würde. Immerhin sind einige wenige Unis schon dabei, in Eigenregie Schnelltests für die Teilnahme an Präsenzprüfungen und Laborpraktika anzubieten – so beispielsweise die Uni Magdeburg, die Hochschule Bremerhaven und die Uni Heidelberg. Flächendeckende und einheitliche Konzepte fehlen jedoch weiterhin.

Ein zu langes Zögern könnte sich allerdings langfristig durchaus rächen. Die gesundheitlichen, gesellschaftlichen, politischen und wirtschaftlichen Folgen der Corona-Pandemie werden uns noch lange darüber hinaus beschäftigen – und die Leute, die dann all die entstandenen Scherben federführend zusammenkehren müssen, sind vor allem die Studierenden von heute. Folglich würden wir uns allen einen großen Gefallen tun, wenn wir sämtliche in der Pandemie vertretbaren Maßnahmen ergreifen, um ihnen schon jetzt eine Ausbildung in der angesichts der Umstände bestmöglichen Weise zu ermöglichen.

Ralf Neumann

Förderung kompakt

» Die Leducq-Stiftung fördert ein neues Forschungsnetzwerk namens „Immuno-Fib“, das von **Florian Leuschner** vom Universitätsklinikum Heidelberg geleitet wird. Ziel des Vorhabens ist ein besseres Verständnis von Entzündungsprozessen und Fibrosen nach einem Herzinfarkt. Laut Leuschner soll untersucht werden, wie das körpereigene Immunsystem dazu beitragen kann, die Behandlung von Patienten mit Herzerkrankungen zu verbessern. Beteiligt sind insgesamt zehn erfahrene und rund vierzig Nachwuchswissenschaftler aus Deutschland, England und den USA – auch Nephrologe **Rafael Kramann** von der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen sowie der Nuklearmediziner **Frank Bengel** von der Medizinischen Hochschule Hannover. Die Förderung läuft fünf Jahre und beträgt umgerechnet knapp 5,5 Millionen Euro.

» Am Uniklinikum Heidelberg erhalten zwei Forschungsprojekte einen stattlichen Zuschuss von je einer Million Euro von der Manfred-Lautenschläger-Stiftung. Eines der Projekte beschäftigt sich mit den Anfangsstadien der Alzheimer-Erkrankung im Tiermodell. Hier sucht die Gruppe um **Hannah Monyer**, **Martin Bendszus** und **Wolfgang Wick** unter anderem nach Biomarkern zur Früherkennung. Beim zweiten geförderten Vorhaben geht es um Pankreas-Karzinome. **Markus Büchler**, **Dirk Jäger**, **Susanne Roth** und ihr Team untersuchen Tumorzell-Proben von Patienten, um die Wechselwirkungen zwischen Immunsystem, Tumor und umgebenden Bindegewebszellen besser zu verstehen.

» Bei der seltenen Erkrankung GNE-Myopathie bauen sich ab dem 20. Lebensjahr nach und nach alle Muskeln ab – bis auf den Oberschenkelmuskel. Warum das so ist, möchte **Rüdiger Horstkorte** von der Universitätsmedizin Halle (Saale) in einem von der Deutschen Forschungsgemeinschaft mit 360.000 Euro geförderten Projekt herausfinden. Bislang weiß man, dass aufgrund eines Gendefekts, ein Enzym, das bei gesunden Menschen den Zucker Sialinsäure herstellt, nicht mehr richtig arbeitet. Horstkorte möchte die Krankheit in Zellkultur nachahmen und testen, was die Behandlung mit Zuckern bewirkt. -JM-

Frisch gefördert

EU und Eucor

Chance für den Nachwuchs

Der trinationale Universitätenverbund Eucor (*The European Campus*) möchte in seinem neuen Projekt „Eucor Upper Rhine Immunology doctoral programme“ (EURIdoc) ein neues Doktorandenprogramm in der Immunologie einrichten. Schlussendlich soll das 28 Forschern die Promotion ermöglichen. Das Projekt läuft fünf Jahre und hat ein Fördervolumen von 6,8 Millionen Euro. Drei Millionen Euro stammen von der EU, den Rest übernehmen die beteiligten Partner: die Universitäten Basel, Freiburg, Straßbourg, das Karlsruher Institut für Technologie und die Uniklinik Freiburg. Die leitenden Wissenschaftler **Wolfgang Schamel** (Uni Freiburg), **Christopher Mueller** (Uni Straßburg) und **Gennaro De Libero** (Uni Basel) möchten mit den zukünftigen Doktoranden die Blutbildung und Entwicklung des Immunsystems untersuchen sowie einen genaueren Blick auf die angeborene und adaptive Immunität sowie Immunerkrankungen werfen. Der wissenschaftliche Nachwuchs erhält außerdem die Chance, durch Forschungsaufenthalte bei Pharmaunternehmen in die Welt der Industrie reinzuschneppern.

VolkswagenStiftung

Frei geforscht

No risk no fun – das denkt sich auch die VolkswagenStiftung und vergibt dieses Jahr neun Freigeist-Fellowships an Nachwuchswissenschaftler, die sich in den ersten vier Jahren nach ihrer Promotion befinden. Die frisch Promovierten verfügen somit über eine Förderung von bis zu 2,2 Millionen Euro für maximal acht Jahre.

Zu den Freigeistern gehört auch **Hannes Beyer** von der Universität Düsseldorf. Mit einem Budget von 1,8 Millionen Euro möchte der Optogenetiker Gehirn- und Leberorganoide mit Licht steuern und damit ein Modellsystem schaffen, das als Schnittstelle zwischen synthetischer Biologie und Biomedizin fungiert (mehr dazu verrät er auf *LJ Online*).

Jakub Limanowski von der Technischen Universität Dresden vermischt in seinem Projekt „*Re-Learning Body Models in the Human Brain*“ Psychologie und Neurowissenschaften. Mithilfe von Gehirnaktivitätsmessungen möchte Limanowski in *Virtual-Reality-Experimenten* gleich mehrere Fragen beantworten.

Zum Beispiel: Was passiert im Gehirn, wenn man zwischen physischen und virtuellen Körpern wechselt? Für sein Projekt erhält der studierte Psychologe 1,2 Millionen Euro.

Torben Ott stehen derweil 1,8 Millionen Euro zur Verfügung. An der Universität Tübingen möchte der Neurowissenschaftler neuronale Schaltkreise für die Bewertung von Zeit identifizieren und herausfinden, wie Serotonin frontale Kortexneuronen steuert. Der Grund: Depressive Patienten berichten von einem veränderten Zeitgefühl.

Caroline Schuppli vom Max-Planck-Institut für Verhaltensbiologie in Radolfzell/Konstanz hingegen interessiert sich für die Entwicklung und Evolution von Kognition. In ihrem mit 800.000 Euro geförderten Freigeist-Projekt möchte die Evolutionsbiologin vor allem einer allseits bekannten Verhaltensweise auf die Spur kommen: dem stammesgeschichtlichen Ursprung menschlicher Neugier.

Juliet Merz



Freigeist-Preisträger Caroline Schuppli, Jakub Limanowski, Torben Ott und Hannes Beyer.

Fotos: VolkswagenStiftung

Frisch gepreist

Heinz-Maier-Leibnitz-Preise

Junge Forscher

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft und das Bundesministerium für Bildung und Forschung zeichnen insgesamt zehn Nachwuchswissenschaftler mit dem Heinz-Maier-Leibnitz-Preis aus, der mit 20.000 Euro dotiert ist. Vier Preisträger beschäftigen sich mit biologischen und/oder medizinischen Fragestellungen:

» **Silvia Budday**, Biomechanik, von der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

» **Jakob Nikolas Kather**, Computational Oncology, vom Universitätsklinikum der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen

» **Monika Schönauer**, Neuropsychologie, von der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

» **Jan Michael Schuller**, Biochemie und Biophysik der Mikroorganismen, von der Philipps-Universität Marburg

Werner-Forßmann-Auszeichnungen

Herzklappe und metabolisches Syndrom


Laura Nickel von der Universität Lübeck erhält das Werner-Forßmann-Nachwuchsstipendium und **Thomas Stocker** vom Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München den Werner-Forßmann-Forschungspreis. Beide Auszeichnungen vergibt die Medizinische Fakultät der Ruhr-Universität Bochum.

Nickel erhält das Stipendium mit 6.000 Euro für ihre Forschung am metabolischen Syndrom, einer Erkrankung, bei der Fettleibigkeit, Diabetes, Bluthochdruck und erhöhte Blutfettwerte zusammentreffen. Im Fokus ihrer Arbeiten steht die Wirkstoffklasse der Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker, kurz ARB. Die Blocker werden gegen Bluthochdruck eingesetzt und führen im Tierversuch dazu, dass die Tiere trotz einer fetthaltigen Diät schlank bleiben. Warum das so ist, möchte Nickel herausfinden.

Stocker hingegen untersucht eine besondere Form der Herzinsuffizienz, bei der die Trikuspidalklappe beeinträchtigt ist. Die Herzklappe kann zwar mittels Kathedertechnik repariert werden, Patienten mit zusätzlich hohem Lungendruck haben allerdings eine schlechte Prognose. Um herauszufinden, woran das liegt, führte Stocker eine internationale multizentrische Studie mit 236 Personen durch, die sich einer Trikuspidalklappen-Intervention unterzogen hatten. Die Ergebnisse gaben Rückschlüsse darauf, dass je nach Art des Lungendrucks eine entsprechende Herzklappen-Reparatur nicht ratsam ist oder nur zusammen mit zusätzlichen Therapiemethoden stattfinden sollte. Zusätzlich zum Preis bekommt Stocker 5.000 Euro und eine Bronzeplastik.

Juliet Merz

BD Biosciences ist Ihr Partner

 Mehr innovative Lösungen.

 Mehr standardisierte Daten.

 Mehr zuverlässige Antworten.

Entdecken Sie mehr mit
BD an Ihrer Seite!





Antikörper-Debakel in Brüssel

Das EU-Referenzlabor für Alternativen zu Tierversuchen der EU-Kommission verfasst eine Empfehlung zu tierfreien Antikörpern und gerät damit in die Schusslinie der europäischen Wissenschafts-Community – zu Recht. Von schwerwiegenden Vorwürfen, stillen Sündenböcken und einer wenig einsichtigen Kommission.

Antikörper sind seit Jahrzehnten wertvolle universelle Werkzeuge. Ohne sie würde die heutige biologische sowie biomedizinische Forschung nicht existieren, für viele Patienten würde keine adäquate Therapie bereitstehen und für die Diagnostik verschiedenster Krankheiten gäbe es keine immunologischen Testverfahren.

Die Herstellung von Antikörpern gerät indes immer wieder in die Kritik. Denn auch heute noch werden sowohl monoklonale als auch polyklonale Antikörper in Tieren produziert. Das EU-Referenzlabor für Alternativen zu Tierversuchen, kurz EURL ECVAM, ein integraler Bestandteil der Gemeinsamen Forschungsstelle (GFS), des Wissenschafts- und Wissensdienstes der Europäischen Kommission, möchte das ändern und beauftragte deshalb ein Team von Wissenschaftlern, die Literatur zu tierfreien Antikörpern zu prüfen, um sich ein Bild darüber zu machen, wie zeitgemäß tierische Antikörper heute überhaupt noch sind, und ob diese nicht durch tierfreie Alternativen wie etwa Phagen-Display (siehe Infokasten) ersetzt werden könnten. *[Anm. d. Red.: Sämtliche in diesem Artikel vorkommenden Zitate, die nicht aus Gesprächen mit LJ stammen, sind von der Redaktion frei ins Deutsche übersetzt worden und können bei den angegebenen Quellen in Originalsprache nachgelesen werden.]*

Das Ende tierischer Antikörper

Letztlich kam das EURL ECVAM zu einem Ergebnis, das die europäische Wissenschaftsgemeinde empörte: Das EU-Referenzlabor empfiehlt, „Tiere nicht mehr für die Entwicklung und Herstellung von Antikörpern für Forschungs-, diagnostische und therapeutische Anwendungen sowie Zulassungsanträge zu verwenden“ – und fordert damit das Ende von Antikörpern, die in Tieren produziert werden. EURL ECVAM möchte so den Bestimmungen der Richtlinie 2010/63/EU nachkommen, die zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere verfasst wurde. Ganz im Sinne des 3R-Prinzips: Tierversuche ersetzen (*replace*), reduzieren (*reduce*) und verbessern (*refine*).

Für sein Gutachten hatte das EU-Referenzlabor ein wissenschaftliches Beraterteam aus fünfzehn Mitgliedern zusammengestellt, darunter etwa Toxikologen, Biochemiker und zwei Immunologen. Der Beraterstab hört auf den Namen *EURL ECVAM Scientific Advisory Committee*, kurz ESAC. Aus dieser Zusammenarbeit entstand schließlich ein Papier,

das im Mai 2020 unter dem Titel „*EURL ECVAM Recommendation on Non-Animal-Derived Antibodies*“ federführend von der GFS veröffentlicht wurde und das fragwürdige Fazit enthält (doi: 10.2760/80554). Noch eine wichtige Information vorweg: Der GFS-Bericht besteht quasi aus zwei Teilen. Im Anhang (Annex 1 und 2) befinden sich der Bericht und die Meinung von ESAC; im vorderen Teil fassen die EURL-ECVAM-Autoren Joao Filipe Viegas Barroso, Maria Elisabeth Halder und Maurice Whelan die Ergebnisse zusammen und formulieren eine Empfehlung.

Fatale Forderungen

Die Forderungen des EU-Referenzlabors sind nicht rechtlich bindend, der GFS-Bericht dient lediglich dem Zweck, „den politischen Entscheidungsprozess in der EU evidenzbasiert wissenschaftlich zu unterstützen“, wie es im Papier heißt. Sollten die EU-Mitgliedsstaaten die Empfehlungen von EURL ECVAM jedoch rechtlich umsetzen, hätte das tiefgreifende Auswirkungen nicht nur auf die Grundlagenforschung, sondern auch auf die Medikamentenversorgung sowie -entwicklung – und das wahrscheinlich weltweit.

Gerade im Hinblick auf die aktuelle Corona-Pandemie wäre das fatal: „Während der aktuellen COVID-19-Pandemie haben Forscher europaweit von Tieren stammende Antikörper verwendet, um unser Wissen über diese neuartige Bedrohung für unsere Gesundheit zu erweitern“, schreiben Andreas Radbruch und Doug Brown von der *European Federation of Immunological Societies* (EFIS) zum GFS-Papier in einem Statement vom 22. Oktober 2020. „Inmitten dieser dringenden Forschungsarbeiten ist es wichtig, dass wir alle verfügbaren Forschungsinstrumente zur Verfügung haben, um zu gewährleisten, dass wir so sicher und schnell wie möglich aus dieser Situation herauskommen.“

Auch die Wissenschafts-Community hierzulande ist besorgt, wie eine Umfrage des Verbands Biologie, Biowissenschaften und Biomedizin in Deutschland (VBIO) zeigt. Ende 2020 hatte der Dachverband die von ihm vertretenen Fachgesellschaften zum GFS-Bericht befragt, darunter Pflanzenforscher, Genetiker, Entwicklungsbiologen, Mikrobiologen, Biotechnologen, Virologen und Physiologen. Weil die Ergebnisse der Umfrage zum Redaktionsschluss am 15. März noch nicht veröffent-

licht sind, fasst VBIO-Pressesprecherin Kerstin Elbing das Stimmungsbild auf Nachfrage zusammen. „Erst einmal wurde deutlich, dass nur den wenigsten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern die Veröffentlichung der EU-Kommission in Brüssel überhaupt bekannt war“, berichtet Elbing.

Nahezu alle Befragten hätten sich nach der Lektüre jedoch sehr besorgt und skeptisch geäußert, sollte die Nutzung von Antikörpern, die primär im Tier gewonnen werden, in der EU nicht mehr oder nur unter erheblich erschwerten Bedingungen möglich sein. Die befragten Wissenschaftler würden im Wesentlichen drei Punkte befürchten: Nachteile für Grundlagenforschung und wissenschaftlichen Wettbewerb, Nachteile für industrielle Forschung und Entwicklung sowie internationalen Wettbewerb, aber auch erhebliche zusätzliche Forschungskosten – mit negativen Folgen für den Forschungsstandort Deutschland. „Ein Verbot der Entwicklung und Herstellung tierischer Antikörper könnte zu einer Ausweichtendenz führen, die nicht nur die Forschung in Europa schwächt, sondern auch die Fragen des Tierwohls in andere Gebiete verlagert, die möglicherweise eine weniger strenge Jurisdiktion haben, wie wir in Europa“, fügt Elbing hinzu.

Die Deutsche Gesellschaft für Immunologie reagierte in ihrer Stellungnahme auf die GFS-Veröffentlichung mit deutlichen Worten: „Die derzeitigen Empfehlungen des EURL ECVAM sind [...] wissenschaftlich völlig unhaltbar [...]“. Auch andere wissenschaftliche

Phagen-Display ist eine Technologie zur Herstellung von Antikörpern. Dabei werden die genetischen Sequenzen eines Repertoires von Antikörpern, die ursprünglich von einem Menschen oder Tier stammen oder in silico entworfen wurden, in die DNA eines Bakteriophagen eingefügt. Bakterien wie E. coli werden mit dem Virus infiziert und produzieren dann Phagen, welche die Antikörper auf ihrer Oberfläche tragen. Mithilfe eines Zielmoleküls lassen sich anschließend passende Phagen aus einer großen Sammlung isolieren.

Dress



Code

15 Euro



www.laborjournal.de/shop

Fachgesellschaften kritisierten das GFS-Papier, etwa der Verband der Wissenschaftlichen Gesellschaften Spaniens (COSCE; *Nat. Methods* 17: 1069-70), die *European Animal Research Association* mit der *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* (EARA/EFPIA) oder die Deutsche Gesellschaft für Zellbiologie (DGZ).

Die Liga der Europäischen Forschungsuniversitäten (LERU), ein Netzwerk aus 23 Universitäten in Europa, stellt in ihrer Stellungnahme einige Elemente des GFS-Papiers auf den Prüfstand („*A Ban on Animal-Derived Antibodies will Stifle European Competitiveness in the Life Sciences*“). Denn nicht nur das Fazit von EURL ECVAM ist bedenklich, der GFS-Bericht enthält eine ganze Fülle von Kritikpunkten. Einen davon spricht die LERU in ihrer Stellungnahme an: Die Aufgabe der ESAC-Arbeitsgruppe lautete, die Literatur zum Stand der Technik monoklonaler, nicht-therapeutischer Antikörper zu überprüfen. Die EURL ECVAM nahm in ihrer Empfehlung allerdings auch polyklonale therapeutische Antikörper mit auf. „Aus wissenschaftlicher Sicht ist dies äußerst problematisch, da die Empfehlung – zumindest in diesem Teil – keine wissenschaftlichen Belege enthält“, schließt die LERU.

Tierleid reduzieren

Und sie kritisiert noch einen weiteren Punkt: Im Anhang sprechen die ESAC-Mitglieder als Beispiele für Medikamente aus Phagen-Display-Bibliotheken drei Arzneimittel an, die auf Antikörpern basieren. Jedoch: „Alle drei Antikörper sind von monoklonalen Antikörpern abgeleitet, die unter Verwendung der Hybridom-Technik entwickelt wurden und somit tierischen Ursprungs sind“, stellt die LERU klar und meint damit Blnatumomab, Ranibizumab und Certolizumab.

Der spanische Verband COSCE geht in seiner Stellungnahme in *Nature Methods* genauer auf die Hybridom-Technik (siehe Infokasten) ein. Während der Entwicklung eines Impfstoffs gebe diese Methode viele wertvolle Hinweise darauf, wie etwa das (tierische) Immunsystem auf das Antigen reagiert und welche Immunglobulin-Gene beteiligt sind. „All diese kritischen Informationen gehen bei der Verwendung der Display-Technologie verloren“, gibt COSCE zu bedenken und thematisiert dann auch den tierschutzrechtlichen Aspekt: „Die Erzeugung von Hybridomen erfordert nur während der Immunisierungsphase Tiere. Die nächsten Schritte – zum Beispiel Zellfusion, Klon-Selektion und Antikörperproduktion – sind tierfrei, und große Mengen monoklonaler Antikörper zur therapeutischen Verwendung werden derzeit von gentechnisch veränderten Zellen im industriellen Maßstab

hergestellt. Die Antikörper-Produktion ist daher bereits größtenteils tierfrei, ebenso wurden die Protokolle für die Immunisierung verbessert, um den Tieren möglichst viel Leid zu ersparen.“

In wie vielen Tieren europaweit Antikörper produziert werden, ist schwer zu sagen. Denn die EU erhebt zwar Daten, die tatsächlichen Zahlen von Tieren für die Antikörper-Produktion verstecken sich aber in unterschiedlichen Kategorien, eine separate Antikörper-Produktions-Kategorie gibt es nicht. Das EURL ECVAM schätzt in seiner Empfehlung die Zahl auf circa eine Million Tiere in der EU pro Jahr, ohne dabei eine Quelle zu nennen. In den FAQs (*Frequently Asked Questions*) auf der EU-Kommissions-Homepage bezieht sich das EU-Referenzlabor auf eine Analyse der ESAC-Experten, erneut ohne Verweis.

Im Oktober 2020 klinken sich auch Stimmen aus der Industrie in die Diskussion ein. Autoren um Matthew Truppo, Mitarbeiter bei Janssen Pharmaceutical, positionieren sich in *Nature* (586: 500): „Wir widersprechen den Behauptungen von Alison Gray und Kollegen, dass synthetische Antikörper tierische Antikörper in ‚allen bekannten Anwendungen‘ ersetzen können.“ Truppo *et al.* sprechen dabei nicht direkt das GFS-Papier an, sondern eine Publikation, die von ESAC-Mitgliedern zeitgleich in *Nature* veröffentlicht wurde und dasselbe Thema behandelt (581: 262).

Unter den ESAC-Autoren befinden sich neben der englischen Molekularbiologin und Toxikologin Gray auch Stefan Dübel von der Technischen Universität Braunschweig, der Bio-Rad-Mitarbeiter Hans-Joachim „Achim“ Knappik sowie Andreas Plückthun von der Universität Zürich. Die Kritik beruhte auf einem Missverständnis: Zwei Tage nach dem Kommentar von Truppo und Co. korrigierten Gray *et al.* ihre Publikation mit dem Hinweis, dass es sich bei den besprochenen Antikörpern nicht um therapeutische handele. Die EURL ECVAM hatte diese dennoch in ihrer Empfehlung mit aufgenommen, aber dazu später mehr.

Die Autoren um Gray fordern in ihrer Veröffentlichung Regierungsbehörden, Fördergeber und Verlage nachdrücklich auf, die Techniken rund um tierfreie Antikörper zu unterstützen, „um die wissenschaftliche Reproduzierbarkeit zum Wohle der Gesellschaft zu verbessern“. Das formulieren EURL ECVAM in ihrer Empfehlung etwas drastischer: „Da Phagen-Display eine ausgereifte und bewährte tierfreie Technologie für die Entwicklung und Herstellung zuverlässiger und relevanter Antikörper oder Affinitätsreagenzien ist, sollten Projekte, die eine Genehmigung für die Verwendung von Tieren für diese Zwecke beantragen, systematisch angefochten werden [...] und von den Genehmi-

gungsstellen abgelehnt, wenn eine solide, legitime wissenschaftliche Rechtfertigung [für die Verwendung von Tieren] fehlt. In Anbetracht der Stellungnahme des ESAC (Anhang 1) und des Berichts der ESAC-Arbeitsgruppe (Anhang 2) konnten keine wissenschaftlichen Gründe festgestellt werden, die eine solche Ausnahme rechtfertigen würden.“

Wirklich unabhängig?

Und auch Wissenschaftsverlage nimmt die EURL ECVAM in die Pflicht: „Manuskripte mit Ergebnissen, die mithilfe von qualitativ schlechten und/oder undefinierten Antikörpern erzielt wurden, sollten systematisch abgelehnt werden.“

Aber nicht nur Aussagen wie diese stoßen Kritikern bitter auf, noch zwei weitere Aspekte rund um das GFS-Papier sind diskussionswürdig. Wir erinnern uns: Das EU-Referenzlabor hatte das Expertenteam ESAC beauftragt, die Literatur rund um tierfreie Antikörper zu bewerten – und das im Sinne einer unabhängigen wissenschaftlichen Begutachtung („Independent Scientific Peer Review“).

In der Referenzliste des ESAC-Berichts taucht aber vermehrt Literatur auf, welche die „Peer Reviewer“ zum Teil selbst mitverfasst haben. Bei fast der Hälfte der angeführten Referenzen waren Mitglieder von ESAC Co-Autoren. „Das wäre in etwa so, als würde ich mein Manuskript bei einem Journal einreichen und die schicken das Manuskript zur Peer-Review-Überprüfung gleich wieder an mich zurück“, vergleicht Matthias Gunzer von der Deutschen Gesellschaft für Immunologie und ergänzt: „Natürlich finde ich meine eigene Arbeit gut!“ Eine unabhängige Begutachtung der Literatur schließt er so aus.

ESAC-Mitglied Stefan Dübel von der TU Braunschweig sieht das auf Nachfrage anders: „Da einige der beteiligten Wissenschaftler das Feld der rekombinanten Antikörper mitbegründet und entwickelt haben, sind gezwungenermaßen viele Paper aus dieser Zeit. Genau deshalb sind sie halt nun mal auch geeignete Experten dafür. Das Zitieren eigener wissenschaftlicher Peer-Reviewed-Publikationen kann doch nur verdächtig sein, falls damit bewusst der wissenschaftliche Erkenntnisstand verborgen werden soll, also wenn diese falsche Tat-

Bei der Hybridom-Technik werden Tiere gegen ein bestimmtes Antigen immunisiert und ihre B-Zellen isoliert. Bei kleineren Tieren wie Mäusen wird dafür die Milz entnommen, bei größeren Tieren wie Alpakas reicht die Blutentnahme. Die Antikörper-produzierenden Zellen werden anschließend mit kultivierten Myelomazellen fusioniert, wodurch eine quasi unsterbliche, zelluläre Antikörper-Fabrik entsteht.

sachen darstellen, wie sonst? Wenn es korrekte Befunde sind (reproduzierbar), dann ist es wissenschaftlich völlig egal, welches Labor sie gemacht hat, oder?“

Doch auch die Zusammensetzung von ESAC sorgt für Zündstoff: Fünf der sechs Ad-hoc Members sind Mitgründer, Anteilseigner oder Mitarbeiter von Firmen, von denen einige ihr Geld mit Antikörpern aus Display-Technologien oder anderen In-vitro-Techniken verdienen – in dem GFS-Bericht ist das an keiner

INTEGRA

DIESE PIPETTE HAT DEN DREH RAUS VOLUMEN BLITZSCHNELL EINSTELLEN

EVOLVE Manuelle Pipette

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



VIAFLO

VOYAGER

ASSIST PLUS

VIAFLO 96 | 384



www.integra-biosciences.com



Fragwürdiger politischer Entscheidungshelfer: die Empfehlung der EURL ECVAM.

Foto: Pixabay/ dimitrivetsikas1969

Stelle vermerkt. Die LERU sieht die Verbindung der Autoren in die Industrie kritisch. „Deshalb kann zumindest ein persönliches Interesse der Autoren an der Empfehlung von EURL ECVAM nicht ausgeschlossen werden“, schreibt das Universitäten-Netzwerk. Die DGfI konkretisiert das in ihrer Stellungnahme. Sie sehen rund um die EURL-ECVAM-Empfehlung „Bestrebungen mit starkem Verdacht einer zugrundeliegenden lobbyistischen Absicht“.

Verbindungen zur Industrie

Dübel, Mitgründer der Firmen Yumab, Abcalis und mAB-factory, gibt zu: „Tatsächlich habe ich anfangs gezögert, dem ESAC beizutreten und die EU nach der Anfrage erstmal über meine Bedenken informiert, dass meine Start-up-Aktivitäten als potenzieller COI [Anm. d. Red.: *Conflict of Interest*] betrachtet werden könnten, ich habe die offizielle (und veröffentlichte) *EU Declaration of Interest* [DOI] ausgefüllt, die EU hat diese analysiert und explizit bestätigt, dass sie gerade deshalb meine Meinung hören wollte, in vollem Wissen und gerade deshalb, weil ich ein Protagonist der NADA (*Non-Animal-Derived Antibodies*)-Generation bin. Die Begründung war, dass sie auch mal die Sicht von Experten für rekombinante

Antikörper hören wollten, nicht nur die der Vertreter von Tierantikörpern.“

Andreas Plückthun von der Universität Zürich, der ebenfalls im ESAC sitzt und Mitgründer von MorphoSys und Molecular Partners ist, schreibt auf Anfrage: „Weder MorphoSys noch Molecular Partners machen irgendetwas mit Reagenzien-Antikörpern. Die beiden *Companies* machen ausschließlich Therapeutika. Demnach sind sie Käufer und nicht Verkäufer der Reagenzien-Antikörper – und sitzen somit im genau gleichen Boot wie akademische Labors.“ Allerdings: Zwei der wichtigsten Technologien von MorphoSys sind die *Human Combinatorial Antibody Library*, kurz HuCAL, eine Bibliothek mit mehreren Milliarden unterschiedlichen, menschlichen Antikörpern, sowie die Nachfolger-Antikörperplattform Ylantia. Für die Nutzung der beiden Technologien zur Generierung tierfreier Antikörper verkauft MorphoSys Lizenzen.

Achim Knappik, Mitarbeiter bei Bio-Rad und Anteilseigner bei MorphoSys, hat sich auf unsere Anfrage nicht gemeldet.

Übrigens: Die Firmen Abcalis, Bio-Rad und Yumab sowie die Universität Zürich befinden sich aufgelistet auch im Anhang des ESAC-Berichts unter „nicht von Tieren stammende Antikörper-Ressourcen“ in den Kategorien „Kata-

log-Antikörper“, „kundenspezifische Erzeugung von Antikörpern, die nicht von Tieren stammen“ und „Aufbau der Phagen-Display-Antikörperbibliothek“.

Gebrochene Stille

Die ESAC-Mitglieder Dübel, Plückthun, Knappik und Andrew Bradbury versuchen mittlerweile eine Stellungnahme zu veröffentlichen, in der sie sich von der EURL-ECVAM-Empfehlung distanzieren. „Das EURL-ECVAM-Statement am Beginn des Berichts ist nicht von uns oder mit uns abgestimmt!“, so Dübel. „Wir versuchen schon seit Monaten eine Gegendarstellung zu publizieren, die Journals möchten das aber nicht drucken.“ Plückthun bestätigt: „Die EURL-ECVAM-Empfehlung ist *nicht* die Empfehlung der Experten, sondern wandelt sie in entscheidenden Punkten ab.“

Dübel betont auf Nachfrage einen weiteren Aspekt, der zwar auch im ESAC-Report auftaucht, in der EURL-ECVAM-Empfehlung aber komplett außen vor gelassen wurde: Nämlich dass nicht-tierische Antikörper nur begrenzt verfügbar sind. Bei einer abrupten Umstellung auf tierfreie Alternativen könnte der Bedarf an Antikörpern überhaupt nicht gedeckt werden.

Die vier ESAC-Mitglieder stimmen auch in einem anderen Punkt den Kritikern zu. COSCE schrieb zuvor zu *In-vitro*-Antikörper-Plattformen: „Die Implementierung neuer Technologien in einem Labor erfordert eine Schulung des Personals und eine Umstellungsphase.“ Das sieht Gunzer von der DGfI ähnlich. „Es ist nicht einfach, Plattformen wie Phagen-Display oder Ähnliches im Labor zu etablieren.“ Das hört sich im GFS-Papier anders an: Das EU-Referenzlabor schreibt, nur Standard-Labor-Equipment und -Verbrauchsmaterialien würden benötigt, um nicht-tierische Antikörper zu generieren. Dem widersprechen die ESAC-Mitglieder in ihrer noch unveröffentlichten Stellungnahme vehement. „Die Anforderungen an die effektive Einrichtung von *In-vitro*-Selektionsplattformen sind für viele einzelne Labors zu hoch“, zitiert Dübel und Plückthun ergänzt: „Nicht-spezialisierte Labors werden kaum in der Lage sein, solche Antikörper herzustellen oder käuflich zu erwerben. Deswegen wäre eine Einschränkung von Hybridoma heute unsinnig.“

Dübel fasst das Fazit ihrer Gegendarstellung zusammen: „Wir sind starke Befürworter der Verwendung von *In-vitro*-Methoden zur Erzeugung von Antikörpern, um die Forschungsqualität und Reproduzierbarkeit zu verbessern. Um diese Umstellung hin zu Antikörpern aus *In-vitro*-Technologien jedoch zu fördern, müssen die Plattformen breiter verfügbar werden. Sie sollten mit tierischen Antikörpern konkurrieren und aufgrund ihrer Qualität und Flexibilität ganz natürlich angenommen werden.“

Doch was sagt eigentlich die EU-Kommission zu der Diskussion und der fragwürdigen Empfehlung des EU-Referenzlabors? Angesprochen auf die vielen kritischen Stimmen antwortet Pressesprecherin Sinéad Meehan van Druten von der GFS, die Kommission würde das Feedback der Interessengruppen sehr begrüßen und sich bemühen, dieses gegebenenfalls zu berücksichtigen. Dabei verweist sie auf die FAQs-Seite der EU-Kommission, mit dem Hinweis, die Webseite würde weiterhin auf Grundlage von Informationen, die sie über verschiedene Kanäle empfangen, aktualisiert (ec.europa.eu/jrc/en/eurl/ecvam/faqs/non-animal-derived-antibodies).

Der Blick auf die FAQs-Seite ist allerdings ernüchternd. Zwar betont dort die EU-Kommission beziehungsweise die GFS, die EURL-ECVAM-Empfehlung sehe weder ein Verbot der Verwendung von Tieren zur Entwicklung und Herstellung von Antikörpern vor, noch schlage sie per se ein Verbot vor – die Empfehlungen werden aber an keiner Stelle korrigiert. Zur Erinnerung: Das EURL ECVAM konnte in seiner Empfehlung keine „wissenschaftlich begründeten Ausnahmen“ feststellen, die eine Ver-

wendung von Tieren zur Antikörper-Produktion rechtfertigen würde.

Schemenhaft angedeutet

Nicht-tierische Antikörper werden indes auf der FAQs-Seite weiterhin glorifiziert, ohne objektiv über die Vor- und Nachteile tierischer sowie tierfreier Antikörper zu berichten. Die mittlerweile von vielen Fachgesellschaften und anderen Stimmen geäußerte Kritik und aufgezeigten Limitierungen tierfreier Antikörper werden nicht diskutiert – nicht mal die Bedenken der eigenen ESAC-Mitglieder. Döbel: „Ich habe der ECVAM mitgeteilt, dass meiner Meinung nach therapeutische Antikörperentwicklungen beim momentanen Stand der wissenschaftlichen Möglichkeiten nicht auf Tierversuche bei der Antikörpergewinnung verzichten können.“ Davon liest man auf der FAQs-Seite der EU-Kommission nichts, stattdessen steht dort: „[...] Die in der ESAC-Stellungnahme dargelegten Hauptargumente [werden] für die wissenschaftliche Gültigkeit tierfreier Antikörper als universell angesehen und sind daher unabhängig vom

Anwendungsbereich relevant“ – also laut GFS auch für therapeutische Zwecke.

Zur bislang nur bedingten Verfügbarkeit tierfreier Antikörper kommentiert die GFS auf ihrer Homepage: „Ohne Nachfrage gibt es kein Angebot.“ Und auf die Frage, warum die meisten Wissenschaftler bislang noch keine tierfreien Antikörper verwenden, antwortet sie an gleicher Stelle: „Leider nimmt die wissenschaftliche Gemeinschaft nicht-tierische Alternativen nur sehr langsam an. Gründe hierfür sind eine allgemein fehlende Kenntnis und ein schlechtes wissenschaftliches und technisches Know-how über nicht-tierische Techniken zur Entwicklung oder Herstellung von Antikörpern.“

Immerhin in der Liste zu weiterführender Literatur verlinkt die GFS dann doch noch die beiden Stellungnahmen der LERU und EARA/EFPIA. Der heftige Diskurs und die Empörung der wissenschaftlichen Community werden damit aber nur schemenhaft hinter zwei Links angedeutet. Eine evidenzbasierte wissenschaftliche Unterstützung für den politischen Entscheidungsprozess bietet die Gemeinsame Forschungsstelle der EU-Kommission damit nicht.

Juliet Merz



Schützt, was wichtig ist.

Offenstehende Türen, Stromausfall, Temperaturabweichungen – die Lagerung von empfindlichen Substanzen kennt einige Risiken. Unsere Kühl- und Gefriergeräte sind bestens dagegen gerüstet und für den Einsatz in Forschung und Labor perfekt geeignet. Integrierte Alarmsysteme sichern die maximale Temperaturkonstanz und innovative Technologien einen möglichst geringen Energieverbrauch. home.liebherr.com/vaccinestorage

LIEBHERR

LKPv 6520



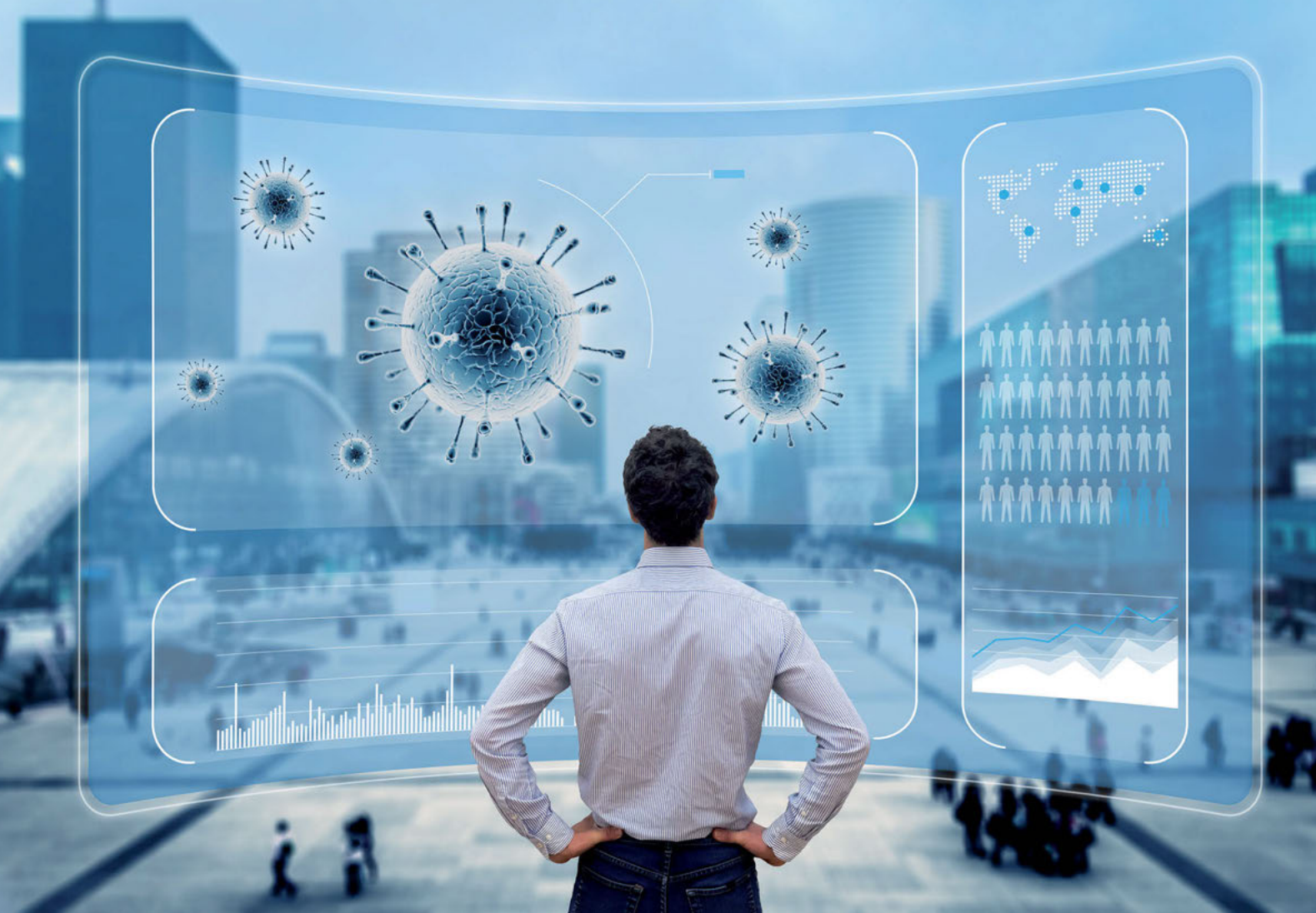


Foto: AdobeStock / NicoElNino

CORONA-GESPRÄCHE: DAS ERSTE JAHR DER PANDEMIE

„Es fehlt noch gewaltig an Daten“

Wie gut hat hierzulande die systematische Begleitforschung zur Corona-Pandemie geklappt? Gab es womöglich „Luft nach oben“? Wir haben uns in der hiesigen Virologie umgehört – und auch bei einem Pandemie-Modellierer nachgefragt.

Am 27. Januar 2020 erreicht das „neuartige Coronavirus“ offiziell Deutschland. Auf den Namen SARS-CoV-2 wird es am 11. Februar getauft. Mit Erscheinen dieser *Laborjournal*-Ausgabe liegt der Beginn des ersten Lockdowns in Deutschland nun mehr als ein Jahr zurück. Inzwischen zählen einserdige Begriffe wie „PCR“, „Antigen-Test“ und „mRNA“ zum Standardvokabular der Abendnachrichten.

Im Dezember gerät die in England entdeckte SARS-CoV-2-Variante B.1.1.7 in die Schlagzeilen, mit gleich mehreren Mutationen im *Spike*-Protein. Offenbar ist B.1.1.7 deutlich ansteckender als der Wildtyp. Auch wenn zunächst nur diese sogenannte „britische Variante“ im Fokus der Öffentlichkeit steht: Virologen haben bereits weitere Mutanten auf dem Radar – nicht nur die „südafrikanische“ oder die „brasilianische“.

Die Mutationen führen uns vor Augen, dass es nicht reicht, SARS-CoV-2 nur per PCR

zu überwachen, und dass Deutschland lange viel zu wenig sequenziert hat. Karl Lauterbach twittert kurz vor Weihnachten von einem „großen Defizit der Corona-Forschungsförderung“. Im Vereinigten Königreich fänden hundertmal mehr SARS-CoV-2-Sequenzierungen statt als in Deutschland. Fairerweise sei jedoch erwähnt, dass Großbritannien nicht über Sequenzanalysen auf B.1.1.7 gestoßen war, sondern zunächst durch Zufall: In einem dort verbreiteten PCR-Test fiel regelmäßig ein Signal des *Spike*-Gens aus, weil die entsprechende Sequenz verändert war. Dennoch dürfte klar sein: Wollen wir neue Virusvarianten früh erkennen, dürfen wir uns nicht darauf verlassen, dass Mutationen immer exakt an einer Primer-Bindestelle auftreten. Wir müssen in regelmäßigen Stichproben das gesamte Virusgenom sequenzieren.

Eine neue Verordnung des Gesundheitsministeriums soll künftig bestimmte Einrich-

tungen verpflichten, verstärkt Vollgenom-Sequenzierungen zu SARS-CoV-2 durchzuführen und diese Genomsequenzen an das Robert-Koch-Institut (RKI) zu übermitteln. Fünf bis zehn Prozent der positiv getesteten Fälle will man auf diese Weise erfassen, und die Institute erhalten dafür eine Vergütung.

Dazu begannen wir unseren Rückblick auf ein Jahr Corona-Begleitforschung mit...

Marcus Panning,
Leiter der Klinischen Virusgenomik
am Universitätsklinikum Freiburg.

Gleich zu Beginn unseres Gesprächs stellt Marcus Panning fest, dass in Deutschland nicht erst seit 2020 die finanziellen Mittel und die Infrastruktur für eine systematische molekulare Überwachung (*Surveillance*)

fehlen – was beispielsweise in Großbritannien ganz anders aussieht.

„Dass Großbritannien so gut aufgestellt ist, hat historische Gründe“, berichtet er zur Vollsequenzierung von Coronavirus-Genomen. „Die Briten haben schon vor etwa zehn Jahren begonnen, ein Netzwerk zur molekularen Überwachung von Infektions-Erregern aufzubauen.“ Mit Beginn der Pandemie seien diese Strukturen daher dort bereits vorhanden gewesen.

In Freiburg arbeitet Panning eng mit dem Institut für Infektionsprävention und Krankenhaushygiene zusammen. „Wir setzen die Sequenzierung für das Ausbruchmanagement ein“, erklärt er weiter. Speziell zu SARS-CoV-2 berichtet er über immunsupprimierte Patienten, die das Virus über längere Zeit im Körper trugen. „Einige haben wir longitudinal beobachtet, um die Virus-Evolution bei Langzeit-Infizierten zu verfolgen.“

Genau solche Szenarien werden als ein möglicher Ursprung für *Escape*-Mutationen diskutiert: Das Virus vermehrt sich im Umfeld eines geschwächten Immunsystems gerade so, dass es nicht Überhand nimmt, aber besser angepasste Varianten hervorbringen kann. „Wir hatten einen ziemlich



Marcus Panning Foto: Uniklinik Freiburg

interessanten Patienten, bei dem wir diese *Escape*-Mutationen tatsächlich entdeckten“, verrät Panning. Derzeit entsteht hierzu das Manuskript für eine Publikation.

Im letzten Jahr sei das gewesen, und da habe man in Freiburg auch schon die ersten Vorbereitungen für einen höheren Durchsatz zur molekularen *Surveillance* getroffen. Nicht

jedes Labor hat aber im letzten Jahr die finanziellen Mittel für anlasslose Sequenzierungen gehabt. „Wir sind mit einem Teilprojekt im ‚Netzwerk Universitätsmedizin‘ vertreten – und so konnten wir Geldmittel für die *Surveillance* nutzen“, erläutert Panning eine wichtige Finanzierungssäule. Dieses Netzwerk ist mit 150 Millionen Euro vom BMBF gefördert und will, so steht es auf der Webseite, die „Forschungsaktivitäten der deutschen Universitätsmedizin zur Bewältigung der COVID-19-Pandemie stärken“. In Kürze, so hofft Panning, wird dann auch eine Abrechnung über die Krankenversicherungen möglich sein, wenn sein Labor unter die Vorgabe fällt, mindestens fünf Prozent aller anfallenden Proben komplett zu sequenzieren.

Für Insider kam die Erkenntnis indes nicht überraschend, dass es beim Sequenzieren von Krankheitserregern nicht nur an der Finanzierung hapert, sondern auch die richtige Infrastruktur fehlt. „Wir haben das schon lange angemahnt. Es gab bereits 2019, also vor der Pandemie, eine Initiative der Gesellschaft für Virologie zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie“, erinnert sich Panning. „Diese Gesellschaften hatten ein Schreiben an die

Quick Viral Kits For Efficient Diagnostic Workflows

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

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



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

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



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



From Scientist to Scientist. Recommended by Illumina.

* Terms and conditions may apply. Offer extended until April 30th.



www.zymoresearch.de



sales@zymoresearch.de



+49 761 600 6871 0

Ministerien verschickt und darauf hingewiesen, dass entsprechende Kapazitäten fehlen. Aber da ist keine Reaktion gekommen.“

Auch die *Tagesschau* hat vor einigen Wochen auf ihrer Webseite über diesen Brief berichtet. Derselbe Beitrag erwähnt außerdem, dass das Berliner Konsiliarlabor für Coronaviren das eigentlich vorgesehene Jahresbudget von 10.000 Euro bereits zum Februar 2020 aufgebraucht hatte.

Für Panning ist es aber nicht damit getan, einfach nur mehr Sequenziergeräte anzuschaffen. Das Erfolgsrezept der Engländer liege eben auch in einer guten Infrastruktur, die man hier erst etablieren müsse, um eine engmaschige molekulare *Surveillance* zu gewährleisten. „Das beginnt mit der Probenvorbereitung und dem Probentransport bis hin zur Auswertung und Bioinformatik.“ Weiterhin sei ja nicht jede neu entdeckte Variante auch epidemiologisch relevant. „Wir müssen also auch schauen, wie sich die Mutationen funktionell verhalten – wofür wir folglich virologischen Input brauchen“, ergänzt Panning. Konkret bedeutet das: Eine Infrastruktur zur molekularen Überwachung muss über kurze Wege an S3-Labore angeschlossen sein, um Viren anzüchten und deren Infektiosität in Zellkulturen und an Patientenproben testen zu können.

Ebenso fragten wir nach bei...

Jörg Timm,

Leiter des Instituts für Virologie am Universitätsklinikum Düsseldorf.

Auch Jörg Timm wirbt für umfangreichere Sequenzieren rund um SARS-CoV-2. „Ich glaube, die rein technischen Ressourcen haben wir in Deutschland, wenn ich allein sehe, wie viele Förderungen es für Sequenzierzentren gibt.“ Logistik und Analyse-Pipelines seien hingegen die große Herausforderung. Zudem sei Sequenzierung kein Selbstzweck. „Wenn wir wissen, wonach wir suchen, dann gibt es auch einfachere Methoden als die Kompletsequenzierung.“

Timms Gruppe hat sich vorgenommen, achtzig Prozent der positiven SARS-CoV-2-Proben aus Düsseldorf zu sequenzieren. „Diese Sequenzen wollen wir innerhalb von 48 Stunden zur Verfügung stellen und gemeinsam mit dem Gesundheitsamt schauen, welche Verbindungen es zwischen den infizierten Personen gibt.“

In den Sequenzdaten stecken nämlich auch Hinweise auf Übertragungswege, da man ja einzelne – funktionell womöglich irrelevante – Basenfolgen als Marker verwenden

den und so Kontaktnetzwerke rekonstruieren kann. „Wenn wir das mit den Kontaktdaten der Gesundheitsämter zusammenbringen, hätten wir eine viel höhere Informationsdichte.“ Damit ließen sich wichtige Übertragungswege identifizieren oder auch die Wirksamkeit von Hygienemaßnahmen oder Abstandsregeln leichter nachvollziehen. „Derzeit gibt es ja noch sehr viele Infektionen, bei denen unklar ist, woher sie kommen.“



Jörg Timm

Foto: LH Düsseldorf

Um volle Fahrt aufzunehmen, scheiterte es bisher an der Finanzierung. „Wir hätten das gern größer aufgesetzt, doch letztlich stand uns nur das Budget für Forschung und Lehre zur Verfügung“, bedauert Timm. Frustriert sei er letztes Jahr gewesen, nachdem die DFG einen Antrag abgelehnt hatte. „Ein Gutachter schrieb: Corona ist nicht Influenza, und deshalb spielen diese Varianten keine besondere Rolle.“ Im November sei diese Rückmeldung eingetroffen, und Timm vermutet, dass man den Antrag heute vielleicht anders bewerten würde. „Aber ich will das nicht allzu kritisch sehen, denn es gibt immer mehr Fragestellungen als Geld.“

»Um volle Fahrt aufzunehmen, scheiterte es bisher an der Finanzierung.«

Vielleicht könnte man übers Sequenzieren auch die Schulen und Kitas genauer unter die Lupe nehmen. Immerhin verdichten sich die Hinweise, dass die Übertragungen zwischen Kindern im Alter von unter zehn Jahren doch nicht die untergeordnete Rolle spielen, wie sie ihnen viele am Anfang der Pandemie zuschrieben. Aus diesem Grund müsste man Kinder jetzt viel häufiger an-

lasslos testen, da sie meist ohne deutliche Symptomatik erkranken. In England geschieht dies derzeit im Rahmen der großangelegten REACT-2-Studie (*siehe weiter unten*). In Deutschland haben die Kultusminister jetzt eine engmaschige Untersuchung zur Rolle von Schulen und Kitas beauftragt, deren erste Ergebnisse jedoch bis nach dem Sommer auf sich warten lassen.

Auch Timm interessiert sich für die Bedeutung der Schulen in der Pandemie und möchte über Sequenzierdaten künftig mehr Erkenntnisse zu Infektionsketten gewinnen. Derzeit kooperiert sein Team mit der Universität Bochum, um Infektionsausbrüche an Schulen genauer zu erforschen. „Wir haben schon vermutete Übertragungen innerhalb von Schulen gehabt, die wir über die Sequenzierung bestätigen konnten“, berichtet er. „Aber ebenso gab es vermutete Ausbrüche, bei denen wir über die Sequenzierung zeigen konnten, dass unterschiedliche Einträge von außen dahinter steckten.“

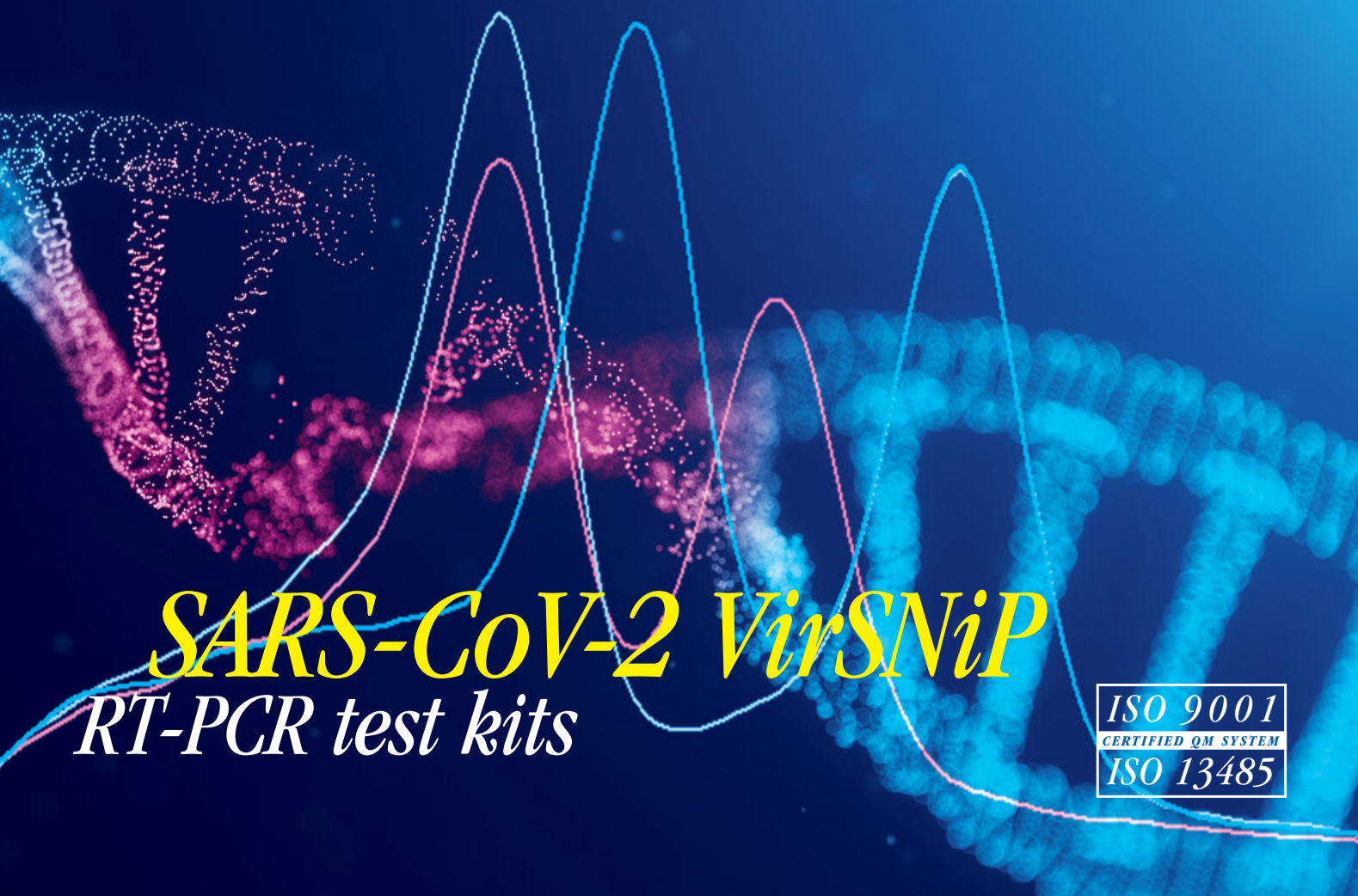
Eigentlich seien das recht einfache Untersuchungen, sagt Timm – und hofft, auf diesem Wege in den kommenden Monaten fundierte Ergebnisse zu bekommen, um auf deren Basis über Schulschließungen oder Klassenteilungen in den Altersgruppen zu entscheiden. „Da fehlt es in der Tat noch gewaltig an Daten.“

Im März 2020 sah Boris Johnson die „Corona-Sache“ noch recht entspannt. Das Land setzte auf „Herdenimmunität“ und schien recht sorglos auf die anrückende Pandemie zu blicken – bis der Premierminister Ende des Monats selbst an COVID-19 erkrankte. Es ist wohl doch eine ernste Sache, dämmerte es den Briten. Damals hatte man auf der Insel gerade mal insgesamt 400.000 PCR-Tests auf Corona durchgeführt – zu einem Zeitpunkt, als in Deutschland bereits in jeder Woche 300.000 Proben durch die Thermocycler liefen.

Blickten wir vor einem Jahr noch mit Kopfschütteln auf die Insel, so bewundern wir die Briten nun um ihre Coronaforschung. Nicht nur, dass Großbritannien beim Sequenzieren ganzer SARS-CoV-2-Genome die Nase vorn hat: Auch die gesamte Begleitforschung zu Corona erscheint vorbildlich. Grund dafür dürfte die staatliche Organisation des gesamten Gesundheitswesens sein. Über den *National Health Service* (NHS) hat jeder Brit grundsätzlich Anspruch auf eine medizinische Behandlung. Die Gesundheitskosten werden aus staatlichen Haushaltsmitteln gedeckt. Auch die meisten Kliniken sind in dieses staatliche System eingebunden. Die Ver-



MOLBIOL



SARS-CoV-2 *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 originating from UK/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.

WWW.TIB-MOLBIOL.COM

Assay Ref.	Spike Prot. Variation	Genetic Variation	UK B.1.1.7	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).

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

zählung mit klinischer Forschung und den Behörden zur Gesundheitsüberwachung ist damit enger als in Deutschland.

Großbritannien bindet die Bürger bei der Coronaforschung inzwischen sozusagen in Echtzeit ein: *Real-time Assessment of Community Transmission* (REACT) heißt die Studie zur Ausbreitung der Pandemie. Da wäre zum einen das Programm REACT-1, das einen möglichst realistischen Überblick über den Anteil der aktuell infizierten Bevölkerung liefern soll. Monatlich erhalten rund 150.000 jeweils zufällig ausgewählte Bürger ein Abstrich-Kit zugeschickt, um sich selbst auf SARS-CoV-2-Antigene zu testen oder das Material für genetische Analytik zurückzusenden. Für REACT-2 verschicken Forscher rund alle sechs Wochen Antikörper-Schnelltests an etwa 100.000 freiwillige Probanden. Mehrmals im Monat veröffentlicht das *Imperial College London* Zwischenergebnisse oder Links zu *Preprints* aus den REACT-Studien.

**Und Deutschland?
Wir sprachen darüber mit...**

Ulf Dittmer,

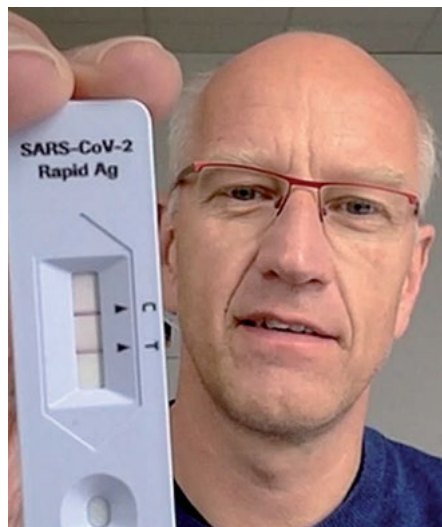
*Leiter des Instituts für Virologie am
Universitätsklinikum Essen.*

„Ich glaube, dass die Grundlagenforschung in Deutschland sehr gut funktioniert hat“, findet Ulf Dittmer – und meint damit den „Erkenntnisgewinn direkt über das Virus“. Das begann mit der Erlaubnis, das neue Coronavirus im eigenen S3-Labor für Experimente zu verwenden. „Solche Geschwindigkeiten bei der S3-Zulassung habe ich noch nie erlebt in meiner Karriere“, lobt Dittmer das schnelle Handeln der Behörden, die sonst weniger flexibel seien. „Das ging wirklich innerhalb von Tagen!“ Denn, so erklärt Dittmer, eine S3-Zulassung werde nicht pauschal erteilt, sondern jedes Labor muss die neue Arbeit mit einem Organismus oder Virus zunächst beantragen.

„Auch die Ethikkommissionen haben ein ungeheures Tempo vorgelegt“, fährt Dittmer fort. So konnten Forscher schnell beginnen, mit Patientenproben zu arbeiten. „Ich glaube, das hat nicht nur in Essen gut geklappt, sondern in ganz Deutschland.“ Ähnlich gut sieht Dittmer auch Österreich und die Schweiz in Sachen Grundlagenforschung zu Corona aufgestellt. „Diese drei Länder haben wirklich tolle Beiträge geliefert.“

Ein schlechtes Zeugnis stellt Dittmer hingegen der klinischen Forschung zu COVID-19 hierzulande aus. „Klinische Studien zu antiviralen Therapieoptionen zum

Beispiel – diese Daten kommen ja fast alle aus England oder den USA.“ Den Grund dafür sieht er in den universitären Strukturen und der Eigenständigkeit der Universitätskliniken. „Als Erstes kommt der Konkurrenzgedanke auf“, bedauert er. Das Interesse an gemeinsamen Studien sei gering, sobald die eine Uniklinik eigene Daten einem anderen Partner überlassen müsse. „Das staatlich organisierte System in England hat sicherlich viele Nachteile für das Gesundheitswesen“, räumt Dittmer ein, „aber gerade klinische Multi-Center-Studien funktionieren dort sehr gut; es gehören ja alle Krankenhäuser zusammen, und die tauschen dann auch Daten miteinander aus.“



Ulf Dittmer

Foto: ARD

Nun sind auch deutsche Universitäten und Unikliniken in große multizentrische und sogar internationale Forschungsprojekte eingebunden. So etwa, wenn es um die großen Volkskrankheiten wie Krebs, Diabetes oder Bluthochdruck geht. Auf den Publikationen zu den *Global-Burden-of-Disease*-Studien stehen regelmäßig deutsche Institute in den Adresslisten der Autoren. „Solche Projekte brauchen hier aber zwei bis drei Jahre Vorlauf“, weiß Dittmer. „Wir sind in Essen ja auch an der nationalen Kohorte beteiligt, und es hat Jahre gebraucht, bis alle Verträge unterzeichnet waren. Diese Zeit hatten wir halt nicht in dieser Pandemie.“ Dittmer hätte sich gewünscht, auch hier vor Ort mehr klinische Erkenntnisse generieren zu können, um nicht erst auf Veröffentlichungen aus dem Ausland zu warten. „Die Patienten haben ja hier gelegen, und einige sind leider auch gestorben.“

Während der erste Lockdown im März 2020 noch große Zustimmung fand, so waren im Herbst doch viele Bürger überrascht bis verärgert, als es hieß, man wisse schlicht

und einfach nicht, wo sich die Menschen anstecken. Die meisten Infektionen waren auf Begegnungen im Privaten zurückzuführen, doch wer sich die Zahlen des RKI anschaut, sieht, dass diese verfolgbaren Fälle nur die Spitze eines Eisbergs ausmachen – und dessen unter Wasser liegender Teil überhaupt keine rekonstruierbaren Infektionsquellen offenbarte.

Andererseits war bekannt, dass SARS-CoV-2 vor allem in Clustern ausbricht. Wenige Menschen infizieren viele, doch die meisten infizieren niemanden oder nur eine weitere Person – so zumindest der Stand, bevor sich ansteckendere Mutanten ausbreiteten. Dieses Phänomen der „Überdispersion“ sollte den Blick doch vor allem dorthin lenken, wo viele Menschen aufeinandertreffen. Warum unter diesem Gesichtspunkt auch ein Gastronom oder ein Theater mit guter Belüftungsanlage und großen Abständen zwischen den Gästen schließen musste, während überfüllte Straßenbahnen weiterhin geduldet wurden, war politisch schwer zu vermitteln.

»Unser System ist an der einen oder anderen Stelle zu träge für diese Pandemie.«

Aber hätten wir nicht seit dem März ausreichend und systematisch Daten sammeln können, um sehr gezielt und evidenzbasiert auf wirksame Maßnahmen im Herbst zu setzen? Und wären diese damit nicht auch politisch besser kommunizierbar gewesen?

„Ich glaube, da hatten wir ein eklatantes Problem“, stimmt Dittmer zu. „Es ist uns nicht gelungen, Daten aus den Gesundheitsämtern, die eigentlich vorhanden waren, wissenschaftlich auszuwerten und in Handlungsanweisungen umzumünzen.“ Die Gesundheitsämter seien im Frühjahr völlig überlastet gewesen. Vieles konnte nur handschriftlich erfasst werden. Im Sommer, bei niedriger Inzidenz, wäre Zeit gewesen, sich verstärkt um die Auswertung zu kümmern. Doch da habe man dort auch erstmal „durchatmen“ müssen, bringt es Dittmer auf den Punkt. „Ich kenne viele Kollegen hier aus dem Gesundheitsamt in Essen, die im Frühling in ihrem Büro geschlafen haben“, berichtet er, „und im Sommer hatte man zum ersten Mal überhaupt die Gelegenheit, an einer elektronischen Datenerfassung zu arbeiten.“

Offenbar sind also durchaus Daten vorhanden, aber sie konnten nicht aufbereitet werden. „Bei allen Meldungen, die dann im RKI ankamen, kannte man deshalb auch nur

Deer-Review



für Vegetarier

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



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

IMPRESSUM

Laborjournal
27. Jahrgang | Heft 4/2021

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:

Anselm Baumgart und nikkytok (beide
Adobe Stock)
Montage: Kai Herfort

Ständige MitarbeiterInnen:

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

Bankverbindung:

Fidor-Bank
IBAN: DE42 7002 2200 0020 1347 47
BIC: FDDDEM33XXX

von einem Fünftel der Infektionen deren Ursprung. Wenn jedes Gesundheitsamt einen Wissenschaftler im Haus hätte, der nichts anderes macht, als Daten zusammenzutragen und auszuwerten, wären wir deutlich weiter.“

Für weniger zeitkritische Forschungsfragen sieht Dittmer Deutschland aber gut aufgestellt. „Das klappt hier besser als in vielen anderen Ländern.“ Fördermöglichkeiten habe es ebenfalls gegeben, aber: „Die Förderinstitutionen können ja jetzt auch nicht einfach von ihren eigenen Regeln abweichen.“ Und so resümiert Dittmer: „Unser System ist halt an der einen oder anderen Stelle zu träge für diese Pandemie.“

Eine weitere Meinung zur hiesigen Corona-Forschung präsentierte uns...**Ulrike Protzer,**

Leiterin des Instituts für Virologie der Technischen Universität München und des dortigen Helmholtz-Zentrums.

Bereits vor der Pandemie erforschte Ulrike Protzer Virus-Wirt-Interaktionen, vor allem ging es über die verschiedenen Hepatitis-Erreger und deren Interaktionen mit dem menschlichen Immunsystem. „Wir haben mehrere translationale Ansätze entwickelt, die jetzt tatsächlich in die Klinik ge-



Ulrike Protzer

Foto: ARD

hen“, fasst Protzer zusammen. „Zudem sind wir stark in die medizinische Diagnostik eingebunden.“

Methodisch musste Protzers Arbeitsgruppe das Rad also nicht neu erfinden, als SARS-CoV-2 in Deutschland auftauchte. So gar das S3-Labor war sofort einsatzbereit. „Wir hatten das Glück, früher schon mit dem

ersten SARS-Coronavirus gearbeitet zu haben, sodass unser S3-Labor bereits eine Zulassung für Coronaviren hatte“, blickt Protzer zurück. „Im Prinzip konnten wir unmittelbar loslegen. Wir verfügten über spezifische Techniken, die wir sofort im Labor anwenden konnten.“

Allerdings hatten die Münchener zunächst nur die institutseigenen Geldmittel zur Verfügung. Die DFG habe aber schnell reagiert. „Es war dann möglich, Projektmittel der DFG auf SARS-CoV-2 umzuwidmen. So durften wir dann Personal für die Corona-spezifischen Projekte einsetzen – und das haben wir auch getan.“

Schnell lief die gesamte Diagnostik rund um Corona auf Hochtouren. „Neutralisierende Antikörper und T-Zellen in Patientenproben finden oder diverse RNA-Detektionsmethoden etablieren und validieren“, nennt Protzer Beispiele, die sie als „das tägliche Geschäft“ ihrer Arbeitsgruppe sieht. Ganz besonders am Herzen lag ihr jedoch die Idee, das Immunsystem zu nutzen, um das Virus in Schach zu halten. „Es war aber gar nicht leicht, dafür Gelder einzuwerben“, bedauert sie. „Impfstoffe und neutralisierende Antikörper wurden schnell von großen Firmen entwickelt – weshalb es für uns keinen Sinn mehr machte, die Ansätze weiterzuverfolgen.“

Stattdessen widmeten sich die Münchener einer anderen Idee: SARS-Coronaviren durch spezifisch bindende Proteine einzufangen und unschädlich zu machen – und zwar konkret mithilfe einer modifizierten löslichen Variante des membrangebundenen ACE2-Proteins, an das SARS-CoV-2 bindet und für den Zelleintritt „missbraucht“. Die Varianten blockieren dann die Spike-Bindeproteine des Virus und verhindern die Invasion. Direkt lösliches ACE2 hätte dazu jedoch eine zu geringe Halbwertszeit für den therapeutischen Einsatz. Über die Fusion mit einem Immunglobulin lässt sich diese Halbwertszeit zwar verlängern, allerdings könnten diese Proteine die Entzündungsreaktion bei einer Infektion unerwünscht verstärken. Protzer und ihre Kollegen haben das entsprechende Fusionsprotein daher optimiert und wollen Ergebnisse hierzu demnächst veröffentlichen.

„Dazu haben wir gezielt Kontakte zu Biochemikern und der Biotech-Industrie aufgebaut und gemeinsam solch ein ACE2-Analogon entwickelt und validiert“, erklärt Protzer. Finanzieller Support kam von der Bayerischen Forschungsförderung, die im Herbst fünf COVID-19-Projekte der TU München und ihrer Unikliniken mit insgesamt 1,5 Millionen Euro gefördert hatte. Ein weiteres Projekt, so verrät Protzer, gibt es derzeit mit der Firma Braun. „Es geht darum, Coronavi-

ren in der Atemluft zu detektieren; dazu haben wir kürzlich ein Manuskript zur Publikation eingereicht.“

Viele Kooperationen von Protzers Arbeitsgruppe ergeben sich durch die Möglichkeit, Experimente unter S3-Bedingungen durchzuführen. Grundsätzlich findet es die Virologin schade, dass viele Antragsverfahren sehr knappe Fristen haben. „Wer gerade im Homeoffice sitzt, kann solche Anträge schreiben. Aber diejenigen, die im letzten Jahr, 24/7 klinisch an der Corona-Front gearbeitet haben, hatten häufig keine Zeit, sich kurzfristig um Anträge zu kümmern. Ich habe von mehreren Kollegen gehört, dass ihnen manch eine *Deadline* viel zu kurzfristig war, um neben der Arbeit noch einen guten Antrag auf den Weg zu bringen.“

Dass durch die speziellen Förderungen zur Corona-Forschung auch fachfremde Forscher, die sonst kaum etwas mit Viren zu tun haben, mit ins Boot gelangten, sieht Protzer aber positiv: „Viele haben ganz neue Ideen eingebracht, und das bringt ein Feld natürlich dann auch schnell voran.“

Und zum gleichen Thema erzählte uns noch...

Friedemann Weber,

Leiter des Instituts für Virologie der Universität Gießen:

„Ich kann mich eigentlich nicht beschweren“, fasst Friedemann Weber seine eigenen Erfahrungen mit der Unterstützung durch die Forschungsförderer zusammen. Diese hätten bei seinen Projekten nämlich sehr flexibel reagiert, als vor einem Jahr plötzlich das neue Coronavirus auftauchte. Allerdings gehörte seine Gruppe da bereits dem Konsortium „RAPID – Risikobewertung bei präpandemi-

schen respiratorischen Infektionserkrankungen“ an. „RAPID wurde schon vor SARS-CoV-2 ins Leben gerufen, doch es geht dort genau um diese Thematik: Was passiert, wenn ein neues Virus auftaucht, das zunächst noch präpandemisch ist?“ Das vom BMBF geför-



Friedemann Weber

Foto: Uni Gießen

derte Projekt ist Teil des Forschungsnetzes „Zoonotische Infektionskrankheiten“. Am Beispiel des MERS-Coronavirus sollten die Beteiligten Risikoanalysen erstellen und Konzepte entwickeln, um solche Erreger frühzeitig zu erkennen und den Ausbruch einer Pandemie zu verhindern. „Dieses Konsortium ist jetzt vom BMBF relativ unkompliziert bis Ende des Jahres 2021 verlängert worden“, freut sich Weber. Anlass sei natürlich die aktuelle Dringlichkeit aufgrund der tatsächlich ausgebrochenen SARS-CoV-2-Pandemie.

Unbürokratisch habe sich auch die DFG gezeigt und den Sonderforschungsbereich (SFB) 1021 um ein halbes Jahr verlängert. „In diesem SFB geht es um RNA-Viren, und

da haben wir uns mit Zustimmung der DFG jetzt von unseren eigentlichen Projekten etwas wegbewegt und all unsere Kräfte auf die Corona-Forschung gebündelt“, so Weber.

Allerdings bestätigt auch Weber den Eindruck, dass die *Surveillance* durch Vollsequenzierung in Deutschland ausbaufähig ist. „Ich glaube, da hat Deutschland einfach keine solche Tradition. Die Briten haben diese Strukturen ja eng an den *National Health Service* gekoppelt, und das ist eine große Stärke.“ Schließlich müssten die Sequenzen ja auch irgendwo zusammenlaufen und bewertet werden. „Deutschland ist bei der *Public Health* generell nicht so stark aufgestellt“, findet Weber.

Dass Deutschland aber von der wissenschaftlichen Expertise her 2020 im Blindflug in den Herbst gesteuert sei, lässt er nicht gelten. „Eigentlich braucht man ja nicht zwangsläufig nationale Studien, um zu wissen, was epidemiologisch passiert“, betont er. Schließlich gebe es genügend andere Länder, mit denen wir uns vergleichen können und die bestimmte Aspekte zur Virusverbreitung erforscht haben. „Wenn sich in jedem Land, das viel zu spät in einen Lockdown geht, eine Katastrophe anbahnt und man dort umso härter schließen muss, dann brauchen wir doch nicht sagen: Deutschland ist besonders, wir brauchen erstmal Studien!“ Und Warnungen durch Experten hat es ja gegeben, die auf fundierten Daten beruhten. Insbesondere, als sich im September ein exponentielles Wachstum abzeichnete.

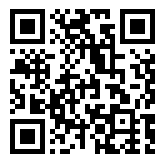
Und gerade in diesem Zusammenhang bedauert Weber heute, dass es genau zu diesem Zeitpunkt medial wirksame Querschüsse einiger weniger Fachkollegen gegeben habe, die seiner Meinung nach nicht hilfreich gewesen waren, um gut durch Herbst und Winter zu kommen.

Filter Spitzen für manuelle Pipetten

- DNase & RNase-frei
- Keine gDNA
- Steril

Kompatibel mit

- Eppendorf
- Thermo
- Gilson
- Rainin und andere



Planen Sie Ihren Bedarf für
April, Mai & Juni

 www.nippongenetics.eu/spitzen

Um den Fokus letztlich etwas weg von der Virologie sowie der Situation in Deutschland zu lenken, sprachen wir mit:

Peter Klimek,

Physiker und Modellierer am Complexity Science Hub Vienna und der Medizinischen Universität Wien.

„So eine Pandemie ist letztlich ein Schulbuchbeispiel für ein komplexes System“, erklärt Peter Klimek die Herausforderungen für die Modellierung. Denn ein Erreger hat ja nicht einfach nur eine idealisierte Basisreproduktionszahl R_0 , vielmehr ändern Menschen logischerweise immer wieder ihr Verhalten, sobald die Infektionswelle anrollt. „Wir haben also nicht nur ein Virus, das sich in einem Netzwerk ausbreitet, sondern gleichzeitig beeinflusst das Virus auch das Netzwerk.“



Peter Klimek

Foto: ORF

Schon vor der Pandemie widmete sich Klimek Prognosen zur Gesundheit der Bevölkerung und der Gesundheitsversorgung. „Wir entwickeln Vorhersagemodelle, um herauszufinden, welche Strukturen wir im Gesundheitssystem anpassen müssen, um beispielsweise einem Hausärztemangel entgegenzuwirken. Aber durch die aktuelle Pandemie hat unsere Arbeit natürlich eine ganz andere Dringlichkeit bekommen.“

Auch in Österreich reagierten Forschungsförderer flexibel auf die Situation, schildert Klimek seine Erfahrung. „Für bestehende Projekte hatten wir durch die Bank den Eindruck, dass gerade in der Grundlagenforschung alle die Tragweite verstanden haben – und dass es durch COVID-19 eben zu Änderungen in einem Projektvorhaben kommen kann.“ Schnell liefen dann auch spezielle Förderprogramme für die COVID-19-Forschung an. „Auch da war allen Beteiligten klar, dass die Situation so dynamisch ist, dass

ein eingereichter Antrag beim Review-Prozess schon wieder veraltet sein kann.“

Klimeks Gruppe ist in das „COVID-Prognose-Konsortium“ für Österreich eingebunden. „Damit haben wir auch eine offizielle Rolle und erstellen Kurzfristprognosen für den Pandemieverlauf und die Spitalskapazitäten.“

Neben dieser beratenden Funktion interessiert Klimek die Ausbreitung von SARS-CoV-2 aber auch als Forscher. Zusammen mit Kollegen aus Frankreich und den USA analysierte sein Team Daten aus 56 Staaten, um die Wirksamkeit nicht-pharmakologischer Maßnahmen zu evaluieren (*Nat. Hum. Behav.* 4(12): 1303-12). Für Österreich war es jedoch schwer, an verwertbare Daten zu kommen. „Wir haben das Problem, dass unser Gesundheitssystem sehr fragmentiert ist“, ordnet Klimek die Schwierigkeiten beim Zusammentragen und Auswerten ein. „Im Prinzip sind viele Daten vorhanden, aber sie werden nirgends zusammengeführt.“

Das erinnert an die Lage in Deutschland: Auch hier konnte man im Herbst keine sicheren Aussagen darüber treffen, wo genau die relevanten Ansteckungen stattfinden. Ähnlich unbefriedigend seien auch die Daten gewesen, die bei der AGES, der Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit, ankamen. „Wie das RKI in Deutschland publiziert die AGES regelmäßig Daten zur Pandemie“, beschreibt Klimek eine Aufgabe der Einrichtung. Demnach würden 60 bis 70 Prozent der Übertragungen im Haushalt stattfinden. „Allerdings sehen wir nur die Cluster, die sich leicht finden lassen“, ergänzt er. „Wenn das Virus in einem Haushalt bliebe, hätten wir ja kein Problem. Für die Epidemiekontrolle entscheidend ist jedoch: Wie können wir verhindern, dass das Virus von einem Haushalt zum anderen gelangt?“

Wie der Schulbetrieb weiterlaufen soll, sei im Herbst in Österreich sehr emotional diskutiert worden. „Wir wollten die Debatte unterfüttern mit Transparenz und Evidenz und haben uns daher die verfügbaren Daten genauer angeschaut.“ Unterstützung bekam Klimek durch Daniela Schmid von der AGES. „Sie ist sozusagen Österreichs Chef-Infektionsepidemiologin, und wir haben uns gefreut, sie als Mitstreiterin gewinnen zu können.“ Die Forscher verknüpften verfügbare Daten zum Infektionsgeschehen an Österreichs Schulen und erstellten ein mathematisches Modell, das diese Daten erklären und künftige Entwicklungen prognostizieren kann.

Eine ausführliche Publikation bereiten die Wiener gerade vor, doch in einem *Policy Brief* haben sie bereits eine deutschsprachige Zusammenfassung der Ergebnisse zur Verfügung gestellt. Außerdem ging ein Simula-

tor online, mit dem jeder seine eigene Schule mit entsprechenden Klassengrößen konfigurieren kann. Weitere Parameter des Simulators sind Häufigkeit von Schnelltests bei Schülern und Lehrern, die Art des Tests oder ob die Lehrer Maske tragen (siehe [vis.csh.ac.at/covid-schools/](https://csh.ac.at/covid-schools/); dort ist auch das PDF zum *Policy Brief* verlinkt).

»Es sind viele Daten vorhanden, aber sie werden nirgends zusammengeführt.«

Zusammenfassend stellt Klimek fest, dass Schulen sehr wohl relevant sind für die Verbreitung von SARS-CoV-2. „Das Virus macht keinen Bogen um die Schulen, und die Virusdynamik in der Schule spiegelt ungefähr das Infektionsgeschehen in der Bevölkerung wider.“ Die Daten aus Österreich stützen aber die Hypothese, dass jüngere Kinder weniger ansteckend sind als Erwachsene. Ein sechsjähriges Kind sei gegenüber einem 18-jährigen Jugendlichen etwa 25 Prozent weniger infektiös. „Es gibt also einen altersabhängigen Effekt, aber der ist nicht so groß, als dass wir schlussfolgern könnten, sechsjährige Kinder steckten sich nicht gegenseitig an.“

In den höheren Schulklassen sieht Klimek vor allem die Lehrkräfte als relevanten Verbreitungsfaktor. „Der größte Unterschied zwischen Primar- und Sekundarstufen ist die Struktur der Kontaktnetzwerke“, erklärt er. „In der Grundstufe verbringt ein und derselbe Lehrer einen Großteil des Vormittags mit seiner Klasse, aber in der Sekundarstufe wechseln die Lehrer häufig die Klassen und treffen auf andere Schülergruppen.“ Deshalb seien Ausbrüche in den Sekundarstufen typischerweise größer als in den Primarstufen.

Klimek betont, dass aktuelle Modelle wie dieses nun auch mit Daten für die neuen Virusvarianten angepasst werden müssen. „Für B.1.1.7 gibt es Hinweise, dass weniger Virus für eine Infektion ausreicht. Wenn sich das erhärtet, müssten wir auch die Aussagekraft von Antigenschnelltests neu bewerten, die ja eine gewisse Viruslast brauchen, um virales Material zu detektieren.“

Nicht nur für Österreich gilt demnach: Hochwertige, gut koordinierte und stets aktualisierte Daten sind das A und O, damit die gesamte Begleitforschung effizient Schritt halten kann mit der weiteren Entwicklung sowie den Richtungswechseln der Pandemie.

Die Gespräche führte Mario Rembold



Erlebnisse einer TA

Technik zum Entgeistern

Das Drama begann bereits vor ein paar Monaten.

Als mir bewusst wurde, dass die Transkription in dem Thermoblock neben meinem Platz fälschlicherweise bei 22°C statt bei 37°C inkubierte, nahm ich das noch auf meine Kappe. Kann ja mal passieren. Beim zweiten Mal wurde ich allerdings misstrauisch. Und dann ertappte ich ihn in flagranti.

„Ich regulier‘ jetzt nix mehr!“

Erst stieß er ein schrilles Piepsen aus, mit dem er laut Werkseinstellung signalisieren soll: „Hurra, ich habe Strom! Was darf ich jetzt für dich tun, Gebieterin?“ Diesmal hörte er jedoch anschließend einfach auf zu heizen. Die Diagnose war klar: SEA (Spontane elektronische Amnesie) – im Volksmund auch Wackelkontakt genannt.

In diesem Fall signalisiert das Piepsen nicht mehr Einsatzbereitschaft, sondern: „Wenn du die Konditionen nicht augenblicklich erneut eintippst, inkubieren deine Proben bald bei Raumtemperatur, ich regulier‘ jetzt jedenfalls nix mehr.“ Das ist ziemlich blöde, falls man den Pieps verpasst hat, weil man gerade in einem anderen Raum arbeitstechnisch unterwegs ist. Kommt ja doch vor.

Also benutzte ich fortan einen der anderen Thermomixer und schickte seinen kränkeldnen Artgenossen zur Kur in die Werkstatt.

Ein einziger Mikrometer

Ein paar Tage später war er zurück. Inklusive Ersatzkabel.

Am Telefon erklärte der Techniker mir, dass es bei der funktionstüchtigen Verbindung zwischen Stromkabel und

Elektrogerät um Mikrometer ginge – und dass das neue Kabel helfen müsste.

Tat es aber nicht. Ist das zu glauben? Zwischen uns und der einträchtigen Zusammenarbeit steht vielleicht nur ein einziger Mikrometer.

Was nun? Alles wieder auseinanderkabeln und postwendend zurück in die Werkstatt? Die denken doch, wir nehmen sie nicht ernst. Was können die auch tun, wenn sich Gerät und Kabel dort immer tadellos ineinanderfügen? Lag möglicherweise ein Fluch auf dem Gerät? Eine unumkehrbare Verwünschung, die das Kabel in der Werkstatt passgenau sitzen und den bei uns so launischen Thermomixer dort störungsfrei funktionieren lässt? Sind Exorzisten für Kleingeräte in unserem Werkstatt-Etat überhaupt vorgesehen?

Techniker oder Exorzist?

Ich musste an MacGyver denken. Der hätte den fehlenden Mikrometer einfach mit Kaugummipapier überbrückt. Da ich jedoch gerade keines zur Hand hatte, machte ich das, was die meisten Biowissenschaftler tun, die nicht MacGyver sind und sich mit einem defekten Gerät konfrontiert sehen: Ich brachte es in den Keller.

Inzwischen naht jedoch die nächste Bachelor-Schwemme, und dann reichen zwei kühlbare Thermomixer beim besten Willen nicht aus. Also starte ich doch einen dritten Reparaturversuch. Auf den Arbeitsauftrag für die Werkstatt schreibe ich diesmal groß und deutlich: „Wackelkontakt!“. Und etwas kleiner darunter: „Oder verflucht!“. Vielleicht ist ja doch ein Hobbyexorzist unter den Technikern.

Maike Ruprecht



In Kooperation mit der Hochschule Esslingen bietet Springer Campus ein berufsbegleitendes Fernstudium Biotechnologie an. Das Angebot richtet sich an Biotechnologen/-innen und Laborfachkräfte, die sich praxisorientiert weiterbilden wollen.

Ein moderner Studiengang, so wie ein Fernstudium sein sollte:

- Die Hochschuldozenten haben die Vorlesungen zu großen Teilen als **Lehrfilm** erstellt, d.h. diese sind flexibel verfügbar.
- Die Teilnehmer erhalten eine **engmaschige Betreuung durch Experten** auf dem jeweiligen Feld, welche Ihnen alle Fragen zu den Lehrmaterialien in Tutorien beantworten.
- In **drei Präsenzphasen** von insgesamt vier Wochen Dauer werden an der Hochschule Esslingen wichtige Grundlagen der Biotechnologie vorwiegend anhand von Laborübungen vermittelt.

Jetzt informieren!

Jetzt anmelden!

Die Anmeldefrist für das Wintersemester 2021/2022 endet am 15. Juli 2021.

Part of **SPRINGER NATURE**

springer-campus.de



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (37)

Boost your Score! – Freiwillige Selbstinszenierung im Wettbewerb der Wissenschaftler

Wie oft beschwerten wir Forscher uns darüber, dass unser Denken und Urteilen sich immer mehr an Impact-Faktoren und anderen Zahlenmetriken ausrichtet – und dass dadurch die Bewertung nach Inhalt und professionellen Standards verdrängt wird. Dabei sind wir selber schuld. Wir machen das Spiel doch freiwillig mit...

Haben Sie einen Fitness-Tracker? Sind Sie auf Twitter oder Facebook und zählen ihre Likes und Follower? Kennen Sie Ihren ResearchGate-Score? Achten Sie bei Restaurantbesuchen auf Gault-Millau-Hauben und Michelin-Sterne? Dann sind Sie in guter Gesellschaft, denn Sie betreiben auf verschiedenen Ebenen Reputations-Management mit quantitativen Indikatoren. Genau wie die Universitäten und Forschungsförderer. Nur dass Sie das privat und ganz freiwillig machen!

»Titel, Top-Publikationen, Auszeichnungen, ...: Wissenschaftler sind geborene Konkurrenzler.«

Kürzlich hat sich der Wissenschaftsnarr über zwei Folgen hinweg ausführlich darüber Gedanken gemacht, wie es dazu kam, dass wir in unserem heutigen Wissenschaftssystem Forschung kaum noch nach deren Originalität, Qualität und Einfluss beurteilen – und wie wir stattdessen vielmehr quantitative Indikatoren wie den Journal-Impact-Factor (JIF) oder die Höhe der Drittmittelinwerbung bemühen, um darüber dann Fördermittel oder akademische Titel zu verteilen (LJ 12/2020 und 1-2/2021). Auch hatte er ein paar närrische Ideen, wie man das Rad wieder ein Stück in Richtung einer inhaltlichen Bewertung von Forschungsleistungen zurückdrehen könnte. Bei diesen Betrachtungen blieb aber bislang unberücksichtigt, dass sich die Institutionen

und Fördergeber in guter Gesellschaft befinden, wenn sie Wettbewerb und Konkurrenz mit einfachen, abstrakten Messgrößen anfeuern – nämlich unserer! Das macht ihnen die Sache natürlich leichter. Und gleichzeitig wird damit der Status quo derart stabilisiert, dass es umso schwieriger wird, ihn zu verändern.

Es soll hier also nicht um die institutionelle, sondern um die individuelle Seite von quantitativer Leistungsbewertung gehen.

Das wissenschaftliche Leistungsbewertungssystem spiegelt als spezialisierte Verlaufsform letztlich nur einen gesamtgesellschaftlichen Quantifizierungskult, der auch vor dem Privaten nicht haltgemacht hat. Denn nicht mehr nur im Beruf dienen Quantifizierungen der Herstellung eines Marktes, in dem über den Wettbewerb mit Zahlen Leistung gemessen und gesteigert wird.

Individuell geht es dabei um Status, um Reputation. Aus der Notwendigkeit, Artikel in renommierten Journalen zu publizieren (oder einfacher gesagt: in solchen mit hohem JIF), um sich im akademischen System zu halten oder gar aufzusteigen, entwickelt sich das Management des persönlichen wissenschaftlichen Status – nach dem Motto: „Der hat im letzten Jahr zwei Nature-Paper geschrieben!“ oder „Mein h-Index ist über 50“ und so weiter.

Objektive wie auch subjektive Unsicherheit in der Konkurrenz der Wissenschaftler untereinander erhöhen dabei nur den Wunsch nach Informationen, die den jeweiligen Status quantifizieren. Daraus hat sich eine Fetischisierung der Selbst- und Außendarstellung entwickelt, die unter anderem in der Hege und Pflege des Lebenslaufs (nur kein Journal vergessen, für das man schon mal ge-reviewed hat!), einer eigenen professionellen Webseite oder eines Twitter-Accounts ausgelebt wird. Das Motto lautet hier vielmehr „Looking Good“, und nicht mehr „Being Good“.

Ordentliche Graduiertenprogramme bieten ihren Studenten mittlerweile Seminare in der Kunst dieser professionellen Selbstdarstellung und Selbstoptimierung an. Wir trainieren den Nachwuchs folglich sogar im Statuswettbewerb – und prämiieren Statusstreber. Und

der Nachwuchs lehnt sich keineswegs mehrheitlich dagegen auf, sondern wünscht sich weitere Vertiefung.

All dies ist natürlich schon deshalb kaum verwunderlich, da sich Reputations-Management über quantitative Indikatoren auch im Privatleben mittlerweile voll durchgesetzt hat. Gerade die Wissenschaft ist von solchen Quantifizierungsauswüchsen jedoch auch deshalb besonders betroffen, da wir Wissenschaftler möglicherweise über ein gesteigertes Anerkennungsbedürfnis samt überdurchschnittlicher Geltungssucht verfügen. Titel, Top-Publikationen, Auszeichnungen, immer der Ers-

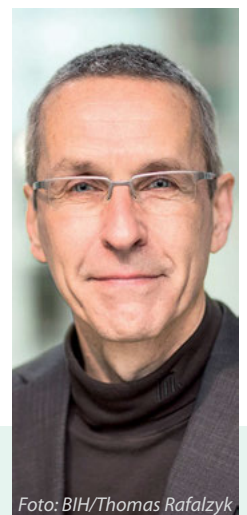


Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

Ulrich Dirnagl

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

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

te sein, ...: Wir Wissenschaftler sind geborene Konkurrenzler.

Außerdem sind Wissenschaftler für die Quantifizierungslogik des Wettbewerbes schon aufgrund ihrer speziellen Natur besonders empfänglich. Was messbar ist und in Zahlen ausgedrückt werden kann – das ist transparent, nachvollziehbar, evidenzbasiert, rational, neutral, präzise, einfach, unmittelbar und objektiv vergleichbar. Vermessung gehört zum Grundrepertoire der wissenschaftlichen Methode. So gesehen ist das Zählen beim JIF und h-Index, aber eben auch bei Gault-Millau-Hauben oder Twitter-Followern gar nicht mal so weit weg von der wissenschaftlichen Praxis.

»Nicht Erkenntnis oder Nutzen stehen im Zentrum, sondern Sichtbarkeit und Popularität.«

Aber ist das nicht harmlos? Ja vielleicht sogar nützlich, da die Wissenschaftler sich auf diese Weise stetig selbst und untereinander anstacheln – und daraufhin forschersche Großtaten vollbringen? Ich fürchte: Nein! Weil jede Quantifizierung durch Abstraktion vereinfacht. Eine Qualität („Was?“) wird in eine Quantität („Wie viel?“) transformiert. Unvergleichbares wird plötzlich vergleichbar, sogar die sprichwörtlichen Äpfel mit den Birnen! Es gilt nun ein gemeinsamer Maßstab für unterschiedliche Dinge. Herr Dr. Maier und Frau Dr. Müller können sich jetzt direkt vergleichen. Über den kumulativen JIF oder den h-Index, über *ResearchGate* oder den *Altmetric Score*.

Gerade die letzten beiden sind wunderbar, aber auch traurige Beispiele für den Kern des Problems. *Impact* wird als „Aufmerksamkeit“ verstanden. Folglich stehen hier nicht originelle Hypothesen, neue Erkenntnisse oder gar wissenschaftlicher oder gesellschaftlicher Nutzen im Zentrum, sondern schlichte Sichtbarkeit und Popularität. *ResearchGate* fordert seine Nutzer etwa auf: „Boost Your Score“. Dabei legt *ResearchGate* gar nicht offen, wie der *Score* berechnet wird. Ob er reproduzierbar ist, oder was er eigentlich aussagen soll. Das macht aber eigentlich nichts, denn schließlich produziert er eine Zahl – und über diese kann man sich vergleichen und miteinander konkurrieren. Die Folge: Unser Denken und Urteilen richtet sich dadurch mehr und mehr an solcher Indikatorik aus – und verdrängt dabei professionelle Standards und Inhalte.

Wer die Hyperkompetition im System – das „Publish or Perish“ – kritisiert und die Ins-

titutionen zum Umsteuern auffordert, muss sich deshalb auch an die eigene Nase fassen. Wir beteiligen uns freiwillig und mit großem Eifer an einer Vielzahl von – teilweise privaten – Spielarten der Konkurrenz, die mittels karger, vom Gegenstand getrennter Zahlen ausgetragen werden.

Dazu passt, dass wir uns vor allem dann so richtig aufregen, wenn wir mit den eigenen Zahlen – unserem *Ranking* also – nicht zufrieden sind. Denn korreliert die Zufriedenheit mit einem Indikator und seiner Berechnung etwa nicht in den meisten Fällen sehr gut mit der eigenen Platzierung? Schneidet man nicht gut ab, dann ist der Indikator mutmaßlich ungeeignet. Und in diesen Momenten hört man dann selbst von bisher nicht als kritisch aufgefallenen Kollegen so manchen wahren Satz zu JIF oder Drittmittelzahlen. Oder man mäkelte am Algorithmus herum – und wünscht sich eine Formel, bei deren Anwendung man besser dasteht.

Wir haben die quantitative und abstrakte Status-Logik, die uns von den Institutionen aufgedrückt wird, längst verinnerlicht, sie zu einer wichtigen Zielgröße unseres Selbstwertgefühls gemacht. Wir haben die Indikatoren und Maßstäbe freiwillig übernommen; und weil die Institutionen und die Kollegen ihnen großen Wert beimessen, tun wir selbst dies mit umso größerer Überzeugung: *Conform and perform!*

»'Vermessen' bedeutet auch ‚falsch messen‘ – sowie ‚überheblich‘ oder ‚anmaßend‘.«

Steffen Mau, der in seinem lesenswerten Buch „Das metrische Wir – Über die Quantifizierung des Sozialen“ diese Umtriebe aus sozialwissenschaftlicher Perspektive ausführlich analysiert, weist am Anfang seines Traktates darauf hin, dass im Deutschen schon das Verb „vermessen“ eine Vorahnung auf Schlimmes enthält: „Vermessen“ meint ja nicht nur den Vergleich mit einem Maßstab, sondern bedeutet auch „falsch messen“ sowie „überheblich“ beziehungsweise „anmaßend“. Der falsche Maßstab, der Reflex auf die Reputation und letztlich das Setzen von falschen Anreizen – alles das nimmt die deutsche Sprache da schon vorweg!

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

Einfach mal testen!



Foto: Alexander Sidorenko

LABORJOURNAL
Newsletter

Neuigkeiten
Meinungen
Lustige Zeichnungen
E-Paper
Stellenanzeigen

kommt etwa alle 14 Tage



<https://www.laborjournal.de/aktuell>

Corona-Club

» Ein Team unter Leitung von **Britta Eiz-Vesper** und **Rainer Blaszyk** vom Institut für Transfusionsmedizin der **Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)** hat die Rolle der T-Zell-Immunität für einen anhaltenden Schutz gegen SARS-CoV-2 untersucht. Dazu sammelten Erstautorin **Agnès Bonifacijs** et al. Blutproben von 92 akuten COVID-19-Patienten, 204 Genesenen und 82 nicht-infizierten Kontrollpersonen. In den Proben der Akut-Patienten fanden sie hohe Mengen an Immunglobulin G gegen das Nukleokapsid- und das Spike-Protein von SARS-CoV-2, dazu aber reduzierte antivirale T-Zell-Antworten. Allerdings sank die Antikörper-Konzentration im Laufe der Genesung stark ab, während die SARS-CoV-2-spezifische T-Zell-Immunität, die durch CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen vermittelt wird, stabil blieb. In der Genesenen-Gruppe sprachen die Daten zudem dafür, dass eine zuvor erworbene T-Zell-Immunität gegen harmlose Mitglieder der humanen Coronaviren eine nachfolgende SARS-CoV-2-Infektion abdämpfen kann – und somit offenbar via Kreuzimmunität vor einem schweren COVID-19-Verlauf schützt. (*Immunity* 54: 340-54) -RN-

» Bislang ist nicht klar, ob SARS-CoV-2 sich durch Mutationen auch der T-Zell-vermittelten Virusabwehr entziehen kann. Eine multidisziplinäre **Wiener Gruppe** um **Andreas Bergthaler**, **Judith Aberle** und **Johannes Huppa** sieht jetzt zumindest bei CD8⁺-cytotoxischen T-Zellen etwas klarer. Diese erkennen MHC-I-präsentierte Virus-Epitope auf infizierten Zellen und töten sie ab. Die Wiener sequenzierten nun 750 SARS-CoV-2-Genome und fanden, dass viele der dabei aufgespürten Mutationen tatsächlich T-Zell-Epitope derart veränderten, dass sie für cytotoxische T-Zellen „unsichtbar“ wurden. Normalerweise ist das kein Problem, da die „Killerzellen“ immer mehrere Epitope aus den 26 Virusproteinen erkennen. Das Spike-Protein jedoch, das die meisten aktuellen Impfstoffe ins Visier nehmen, verfügt in Infizierten nur über ein bis sechs solcher Epitope – weshalb durchaus Mutations-szenarien denkbar sind, nach denen cytotoxische T-Zellen infizierte Zellen gar nicht mehr erkennen. (*Science Immunology* 6 (57): eabg6461) -RN-

Duisburg-Essen

Pinzetten gegen Überleben

Schon mal von einem Protein namens *Baculoviral Inhibitor of Apoptosis Repeat-Containing 5* (BIRC5) gehört? Da dies doch recht kompliziert klingt, nennt man es gerne auch Apoptose-Inhibitor 4 (API4) – oder noch kürzer „Survivin“.

Damit dürfte einem dann auch ein wenig über die Funktion des 16 Kilodalton großen Proteins dämmern. Denn tatsächlich blockiert es die Aktivierung von Caspasen und wirkt damit dem Auslösen des apoptotischen Zelltods entgegen. Doch nicht nur das: API4 spielt überdies eine essentielle Rolle bei der Mitose, indem es als eine von vier Untereinheiten des sogenannten „Chromosomalen Passenger-Komplexes“ (CPC) die Segregation der Chromosomen überwacht – und damit die gesamte Zytokinese entscheidend mitsteuert.

Doch warum „Survivin“? Das kommt daher, dass das Protein in einer Vielzahl unterschiedlicher Krebsarten gegenüber Normalgewebe enorm hochgefahren wird. Dort fungiert es dann als „Schlüsselspieler“ für das unkontrollierte Zellwachstum – und macht die Tumoren letztlich resistent gegenüber Chemo- und Strahlentherapie. Survivin sorgt also tatsächlich für deren Überleben.

Der Gedanke, dass Survivin ein lohnenswertes Ziel für die Tumorthherapie sein könnte, ist daher nicht neu. Allerdings wollte die Entwicklung spezifischer Survivin-Inhibitoren bisher nicht überzeugend gelingen.

Ein Team von der Universität Duisburg-Essen um die Molekularbiologin **Shirley Knauer** hat sich dazu jetzt die Eigenschaft von Survivin zunutze gemacht, je nach Zustand der Zelle über die Interaktion mit dem Zellkern-Exportrezeptor CRM1 zwischen Kern und Zytoplasma hin und her zu wandern. Mithilfe von supramolekularen Pinzetten für Lysin und Arginin peilten Erstautorin **Annika Meiners** et al. das nukleäre Export-Signal (NES) innerhalb von Survivin an, über das es mit dem Exportrezeptor CRM1 interagiert. Daran waren maßgeschneiderte kleine Peptid-Liganden gebunden, die diese Interaktion schließlich blockierten – und damit Survivin ausschalteten. (*Nat. Comm.* 12: 1505).

Theoretisch könnte man auf diese Weise Krebszellen therapieempfindlicher machen. Zu klären bleibt jedoch, inwieweit eine Survivin-Blockade auch normalem Gewebe schadet.

-RN-

Jena

Geht Abwehr hoch, geht Wachstum runter

Um sich mit ausreichend Energie und Ressourcen gegen Fraßangriffe zu wehren, müssen Pflanzen ihr Engagement an anderer Stelle verringern. Eine Gruppe um **Louwrance P. Wright** vom Max-Planck-Institut für chemische Ökologie in Jena (mittlerweile in Südafrika) hat jetzt eine exemplarische Studie zu diesem Zusammenhang geliefert (*PNAS* 118 (10): e2008747118). Erstautorin **Sirsha Mitra** und Co. beschreiben darin zunächst, dass *Arabidopsis*-Pflanzen nach Fraßattacken von Raupen des Afrikanischen Baumwollwurms (*Spodoptera littoralis*) mehr Abwehrstoffe bilden, gleichzeitig aber Wachstumsprozesse herunterfahren. Als zentralen Signalgeber für diese Ressourcenverschiebung identifizierten sie die flüchtige Verbindung Beta-Cyclocitral, die durch Spaltung von Beta-Carotin aufgrund von Erhöhung des Gehalts an reaktivem Sauerstoff entsteht.

Während Beta-Cyclocitral (BCC) die Verteidigung aktiviert, vermindert es gleichzeitig die Bildung von Isoprenoiden oder Terpenoiden

für die Photosynthese. Konkret blockiert BCC den für die Metaboliten-Synthese verantwortlichen Methylerythritol-4-Phosphat (MEP)-Stoffwechselweg, indem es direkt an das zentrale Enzym dieses Synthesepfads bindet – namentlich die 1-Desoxy-D-Xylulose-5-Phosphat-Synthase – und über eine Kofaktor-Sperre dessen katalytische Aktivität hemmt.

Stattdessen akkumulierte dann ein anderes Zwischenprodukt des MEP-Wegs, 2-C-Methyl-D-erythritol-2,4-Cyclodiphosphat. Von diesem weiß man, dass es die Mobilisierung von Salicylsäure durch Export aus den Plastiden stimuliert, was wiederum eine Signalkaskade zur Pathogenabwehr in Gang setzt. Am Ende halten die Pflanzenforscher also fest: Als Signal für Herbivorenschäden in *Arabidopsis* mobilisiert BCC die Verteidigung und verringert gleichzeitig den Fluss durch den MEP-Weg – wodurch schließlich weniger wichtige Metabolite für Wachstum und Kohlenstoffassimilation bereitstehen.

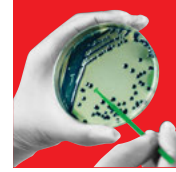
Stattdessen akkumulierte dann ein anderes Zwischenprodukt des MEP-Wegs, 2-C-Methyl-D-erythritol-2,4-Cyclodiphosphat. Von diesem weiß man, dass es die Mobilisierung von Salicylsäure durch Export aus den Plastiden stimuliert, was wiederum eine Signalkaskade zur Pathogenabwehr in Gang setzt. Am Ende halten die Pflanzenforscher also fest: Als Signal für Herbivorenschäden in *Arabidopsis* mobilisiert BCC die Verteidigung und verringert gleichzeitig den Fluss durch den MEP-Weg – wodurch schließlich weniger wichtige Metabolite für Wachstum und Kohlenstoffassimilation bereitstehen.

-RN-



Raupen-Fraßattacke

Foto: MPI CE



Schöne Biologie Zufallsgeister

„Dans les champs de l'observation le hasard ne favorise que les esprits préparés.“ So lautet der womöglich bekannteste Ausspruch von Louis Pasteur: „Auf dem Gebiet der Beobachtung begünstigt der Zufall nur den vorbereiteten Geist.“ Als ob er schon damals geahnt hätte, wie viele „bahnbrechende“ Erkenntnisse von da ab weder als Resultat einer vorab sauber formulierten Hypothese, noch als Endpunkt eines stringenten strategischen Forschungsplans mit klaren *Milestones* zustandekommen würden. Irgendwie muss ihm damals schon klar gewesen sein, dass es in der Natur der Wissenschaft liegt, dass Forscher oftmals nicht das finden, wonach sie eigentlich gesucht hatten, dafür aber etwas ganz Anderes – und bisweilen sogar ungleich Größeres.

Die große Krux ist jedoch – und das ist eigentlich der Hauptpunkt in Pasteurs Zitat –, dass man bei aller Fokussierung auf eine ganz bestimmte Frage dann auch tatsächlich die Bedeutung und die Größe des ganz Anderen erkennt, das einem dabei zufällig auf den Labortisch flattert. Und dies gälte laut Pasteur eben nur, wenn die Auffassungsgabe und der Geist des jeweiligen Forschers stets flexibel genug sind, um das unerwartete Auftauchen solcher Zufallsfunde in seiner ganzen Tragweite zu erkennen.

Leicht gesagt, aber selbst den größten Köpfen der Wissenschaftsgeschichte ging bisweilen die eine oder andere Erkenntnis durch die Lappen, weil ihr Geist gerade zu stark fokussiert und daher „unvorbereitet“ war. So weiß man heute etwa, dass Charles Darwin mit den Daten, die er für sein Buch „*The Different Forms of Flowers on Plants of the Same Species*“ zusammengetragen hatte, gut auf die Vererbungsregeln hätte kommen können, die Mendel später aus seiner Erbsenzählerei ableitete. Aber offenbar war Darwins Geist damals zu sehr von der quantitativen Variation als Herzstück seiner Evolutionstheorie besetzt – sodass er nicht erkannte, wie gut seine Daten auch zum Verständnis der Vererbung taugen würden.

Diese einmalige „Geistesenge“ Darwins ändert jedoch nichts daran, dass viele große und kleine Entdeckungen tatsächlich nach Pasteurs „Prinzip Zufall“ gemacht und als solche erkannt wurden. So viele, dass es wohl kaum als seltene Ausnahme gelten kann.

Dass etwa Alexander Fleming mit Penicillin das erste Antibiotikum nur entdeckte, weil er unsauber gearbeitet hatte, ist inzwischen Allgemeinwissen. Ebenso fahndete Alec Jeffreys keineswegs nach genetischen Fingerabdrücken, als er sie fand. Und Wilhelm Röntgen studierte eigentlich die Kathodenstrahlung, als er die nach ihm benannten Strahlen nur deswegen entdeckte, weil ein Fluoreszenzschirm zufällig in der Nähe stand.

Olle Kamellen, klar! Doch scheint es, als stünde selbst in der heutigen Hightech-Forschung der reine Zufall immer noch am Anfang von so mancher echten Entdeckung. Beispielsweise fand ein deutsch-schweizerisches Team auf diese Weise gerade eine völlig neue Form der Endosymbiose (*Nature*, doi: 10.1038/s41586-021-03297-6). Eigentlich waren die Mikrobiologen in den sauerstofffreien Tiefen des Schweizer Zugersees auf der Suche nach Methanbakterien, um deren Stickstoffumsetzung zu studieren. Doch statt Gensequenzen von solchen „Methanfressern“ ging ihnen bei ihren metagenomischen Analysen eine Sequenz ins Netz, die für die Enzyme eines kompletten Stoffwechselwegs zur Nitratatmung codierte. Am Ende identifizierten sie damit einen bakteriellen Endosymbionten namens *Candidatus Azoamicus ciliaticola*, den ein Wimpertierchen aufgenommen hatte, um ihn zugunsten der eigenen Energieversorgung für sich atmen zu lassen. In dem Wimpertierchen fungiert der Endosymbiont folglich wie ein Mitochondrium, das jedoch keinen Sauerstoff veratmet, sondern Nitrat. Eine völlig neue Art der Energie-Symbiose also, die nur entdeckt wurde, weil der „vorbereitete Geist“ der Mikrobiologen die Bedeutung dieses einen Sequenzschnipsels erkannt hatte.

Ralf Neumann

100% VEGGIE



HiVeg™ Peptone vom Profi:
HiMedia ist einer der drei größten Medienproduzenten weltweit

Gut für Forschung und Produktion

- frei von TSE / BSE-Risiken
- Wachstum der Keime mindestens gleichwertig

Gut für die Umwelt

- keine Aufzucht und Schlachtung von Tieren notwendig
- 92% weniger CO₂-Ausstoß und 99% weniger H₂O-Verbrauch im Herstellungsprozess

Gut zu wissen

- alle tierischen Peptone können ersetzt werden
- über 1.500 HiVeg™ Medien verfügbar

HIMEDIA®

For Life is Precious

Wechsle jetzt!

Telefon +49 6251 989 24 26
infoeu@himedialabs.com

himedialabs.com

Knackpunkt Fusion

HAMBURG: Hoch im Norden versuchen Strukturbiologen zu ergründen, wie das Herpesvirus in menschliche Zellen eindringt und wie man widerspenstige Proteine bändigt.

Bevor sich Viren vermehren können, müssen sie zuerst in eine geeignete Wirtszelle schlüpfen. Einige Viren, darunter *Herpes simplex*, bewerkstelligen das, indem sie mit der Membran menschlicher Zellen fusionieren. Wie dieser Prozess genau funktioniert, fragen sich Virologen weltweit – auch Kay Grünewald vom Heinrich-Pette-Institut, Leibniz-Institut für Virologie und der Universität Hamburg. Die Gruppe um Grünewald konnte das Rätsel nun weiter lösen; ihre Ergebnisse haben sie vergangenes Jahr in *Science Advances* veröffentlicht (6: eabc1726).

Eine komplexe Sache

Zunächst waren Herpesviren für Grünewald jedoch nur Mittel zum Zweck: „Ich wollte nach meiner Promotion innovative strukturbiochemische Methoden lernen und entdeckte die Kryo-Elektronentomographie für mich, die damals noch in den Kinderschuhen steckte. Und dafür brauchte ich noch ein passendes Studienobjekt“. Seine Wahl fiel auf Herpesviren, die durch ihre Vielgestaltigkeit interessante Modellorganismen darstellen. Die Viren zogen Grünewald jedoch so sehr in den Bann, dass er bei ihnen blieb. Ähnlich erging es auch Erstautor Benjamin Vollmer, der als Doktorand über Kernporenkomplexe den Weg zu viralen Fusionsprozessen fand.

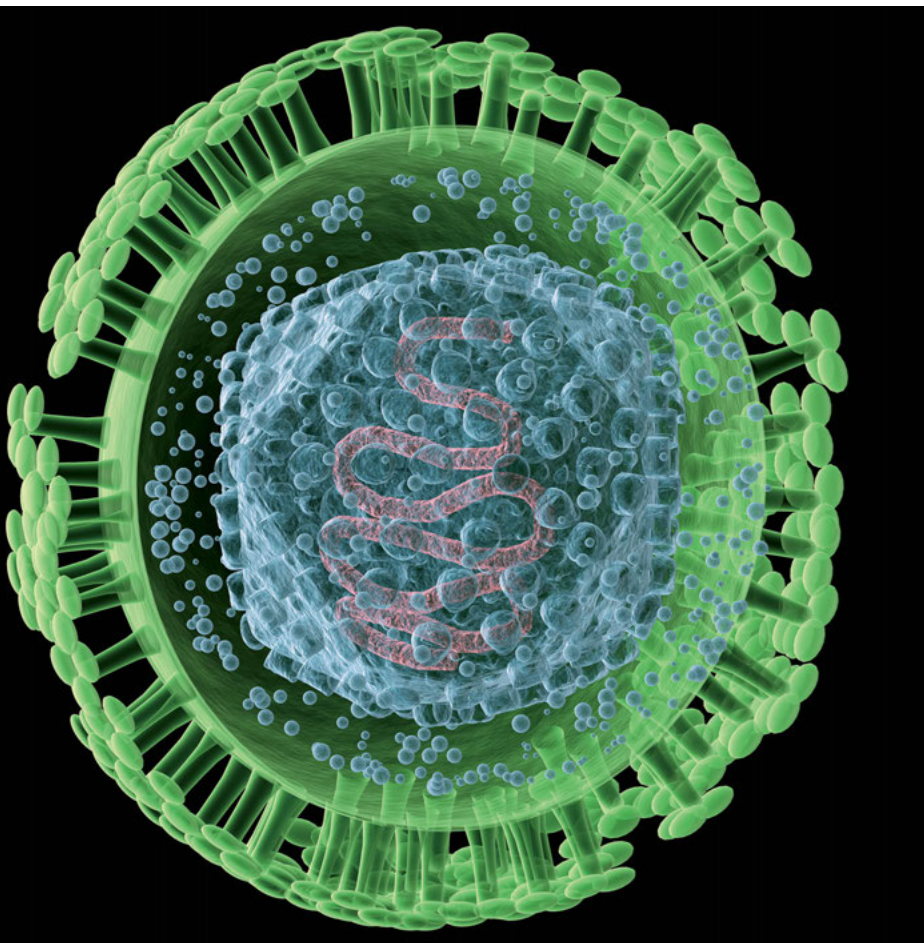
Doch wie kommt das Virus in die Zelle? Vollmer: „In der Regel driftet das Virus zufällig an einer Zelle vorbei. Dabei kommt es zuerst zu unspezifischen Interaktionen, die dazu führen, dass das Virus an der Zelle haften bleibt.“ Die Fusion werde eingeleitet, wenn Glykoproteine, die auf der Oberfläche des Virus sitzen, an bestimmte Zellrezeptoren binden, beispielsweise Nektin 1 oder den *Herpesvirus Entry Mediator* HVEM. Die eigentliche Penetration der Zellmembran leiste dann das Glykoprotein B zusammen mit den Glykoproteinen H und L. Dabei aktivieren H und L das Glykoprotein B und sorgen dafür, dass dieses sich umfaltet. So können die hydrophoben Fusions Schleifen in die Wirtsmembran eindringen und das Virus direkt mit der Oberfläche verankern. Eine weitere Konformationsänderung führe dazu, dass Wirts- und Virusmembran zusammengezogen werden. Eine Fusionspore entsteht, durch die das virale Capsid, welches das Genom enthält, in die Wirtszelle eindringen kann. „Dieser Prozess ist bei *Herpes simplex* sehr komplex und wir verstehen noch nicht völlig, was die eigentliche Fusion triggert“, erklärt Strukturbiologe Vollmer. Bei anderen Vertretern, wie dem Influenza- und Vesikulären Stomatitis-Virus, erledige diese Aufgabe ein einziges Protein, das allein durch einen niedrigen pH-Wert in Fusionsbereitschaft versetzt werden könne.

Hat sich das Glykoprotein für die Fusion umgefaltet, ist diese sogenannte Postfusionsform energetisch stabil. „Lange kannte man nur die gestreckte Struktur des Proteins. Versucht man das Molekül aufzureinigen, geht es stets in diese Form über, da konventionelle Methoden immer die stabilisierende Membran entfernen, in der das Protein sitzt“, schildert Grünewald. Das Problem: Auf dem Virus liege das Glykoprotein natürlich vorwiegend in der metastabilen Präfusionsform vor. Dies sei auch die Struktur, gegen die effektiv Antikörper gebildet werden können. Auf der Suche nach der Präfusionsform entwickelten die Hamburger eine Methode, mit der sich das Glykoprotein B in der natürlichen Membran aufzureinigen lässt (*Structure* 22: 1687-92).

Mangelnde Auflösung

Wird das Protein in Zellen überexprimiert, bilden diese extrazelluläre Vesikel, die das Glykoprotein fast als alleiniges Transmembranprotein enthalten. Dabei fiel den Forschenden auf, dass das Protein in zwei unterschiedlichen Formen vorkommt. „Auf den Vesikeln haben wir erstmals neben der bekannten Postfusions-

Mithilfe von Glyko-Oberflächenproteinen gelangen Herpesviren in menschliche Zellen – aber wie genau?
Illustr.: Adobe Stock/auntspray





Kay Grünewald (li.) und Benjamin Vollmer versuchen, störrische Oberflächenproteine von Herpesviren zu bändigen – mit Erfolg.
Fotos: DESY/Marta Mayer (li.) und Privat

form auch die metastabile Präfusionsform entdeckt“, erinnert sich Vollmer. Dabei sei das Verhältnis von Prä- zu Postfusionsform etwa 70 zu 30 gewesen. In einer früheren Arbeit gelang es der Gruppe so, eine erste Struktur der Präfusionsform zu erstellen (PNAS 113: 4176-81). Doch die geringe Auflösung ließ viele Fragen offen. „Das Protein scheint in der Präfusionsform eine gewisse Flexibilität zu haben. Das zusammen mit der gemischten Population aus Prä- und Postfusionsform auf den Vesikeln machten die Strukturanalyse extrem schwierig.“

Mutiertes Scharnier

Für eine genaue Strukturaufklärung galt es also, die Präfusionsform zu stabilisieren. Dazu nutzten die Hamburger Computersimulationen (Molekulardynamik-Simulationen) und vergleichende Sequenzanalysen mit den bereits vorhandenen Kristallstrukturen des verwandten Glykoproteins des Vesikulären Stomatitis-Virus. Grünewald: „Wenn man die Glykoprotein-B-Sequenz und Postfusionsstruktur mit verwandten Proteinen vergleicht, sieht man, dass eine zentrale, helikale Domäne besonders gut konservierte Bereiche aufweist.“ Mit Simulationen dieser Domäne konnte das Forscherteam vorhersagen, wo der flexible Teil in der Helix lag, der die Konformationsänderung ermöglichte. Sie identifizierten drei Aminosäurereste in der zentralen, helikalen Domäne, die als Scharnier zu fungieren scheinen. Dort setzten die Strukturbiologen sukzessive Punktmutationen und untersuchten die resultierenden Protein-Mutanten. „Es gelang uns, eine Mutante zu identifizieren, bei der weder die Expression noch die posttranslationale Modifikation beeinträchtigt waren“, erzählt Vollmer.

Die mit dieser Mutante beladenen Vesikel untersuchte die Gruppe um Grünewald mittels Kryo-Elektronentomographie. Dazu froren die Hamburger die Vesikel auf einem Gitternetz in einem etwa 200 bis 400 Nanometer dünnen, glasartigen Eisfilm ein. Die Strukturbiologen lichteten die Vesikel mithilfe eines Kryo-Elektronenmikroskops aus unterschiedlichen Winkeln ab und fügten die Einzelbilder zu einer hochauflösenden, dreidimensionalen Abbildung zusammen. In dem resultierenden 3D-Bild, dem Tomogramm, suchten sie nun nach dem Glykoprotein B. Dieses kam durch die von den Hamburgern eingeführte Mutation fast nur in der Präfusionsform vor. Nun galt es, jedes einzelne Protein in den errechneten 3D-Bildern für die Strukturaufklärung auszumachen. Eine Sisyphos-Aufgabe, wie Vollmer erklärt: „Wir haben in den verschiedenen Tomogrammen die einzelnen Glykoproteine

identifiziert, ausgeschnitten und dann mehr als 46.000 dieser 3D-Bildschnipsel übereinandergelegt, um das Hintergrundrauschen zu reduzieren.“ Insgesamt gingen für das Projekt etwa drei Jahre ins Land, erinnert sich Grünewald.

Der Lohn für die Mühen: eine bisher nie dagewesene Auflösung der 3D-Struktur des Glykoproteins B von neun Angström. Zudem widerlegten die Hamburger ihre bereits 2016 in PNAS postulierte Lokalisation der Domäne 1. „Damals hat die Auflösung nicht gereicht, um die Position der Domäne genau bestimmen zu können, obwohl wir die Struktur verschiedenfach validiert hatten. Diesmal haben wir auch deswegen so lange daran gearbeitet, um wirklich sicher zu sein“, erklärt Grünewald. Zudem sei das Protein zuvor aufgrund der fehlenden Fixierung flexibler und dadurch unschärfer gewesen. Durch die verbesserte Auflösung seien sich die Strukturbiologen nun jedoch sicher.

Ein paar Fragen für die Zukunft bleiben jedoch offen. Vollmer: „Wir konnten das Protein durch die Mutation zwar in der Membran gut stabilisieren, sobald wir es jedoch dort herauslösen, flippt es in die Postfusionsform.“ So sei das nächste Ziel, die Präfusionsform weiter zu stabilisieren, auch um letzte strukturelle Unklarheiten beispielsweise durch Röntgenkristallografie zu beseitigen. Zudem scheint das Glykoprotein B nicht nur bei der Membranfusion, sondern auch bei der Assemblierung der Viruspartikel eine Rolle zu spielen.

Tobias Ludwig

Hollow Fiber Bioreactor

Scale-up productions from mammalian cells
using minimum incubator space



Monoclonal Antibodies
Extracellular Vesicles
Recombinant Proteins

The FiberCell Hollow Fiber Bioreactor can continuously grow practically any kind of cell at very high density: hybridomas, CHO, HEK, BHK, S2, Huh.7, THP1, A549 and MSCs...

10⁹ cells or more cultured continuously

Only requires one shelf in a standard incubator

Uses simplified chemically-defined, protein-free media



KDBIO S.A.S., 6 r. Iris, 67370 Berstett
www.kdbio.com, info@kdbio.com, 03.88.26.12.86
European distributor for FiberCell Systems Inc.



Vom Chaos zur Ordnung

MÜNCHEN: Eine entscheidende Rolle bei der Entstehung des Lebens spielten vermutlich sich selbst replizierende RNA-Moleküle. Dass solche Ribozyme durch das zufällige Aneinanderfügen von Nukleotiden entstanden sind, ist aber extrem unwahrscheinlich. Vermutlich war schon frühzeitig eine Selektion am Werk.

Am Anfang war das Chaos. Doch mit der Zeit ordnete es sich, Nukleotide und Aminosäuren entstanden und verbanden sich zu Makromolekülen, die biologische Funktionen gewannen und in Lipidbläschen eingeschlossen wurden – erste Lebensformen waren entstanden.

Wie sich aus abiotischen Verbindungen das Leben entwickelte, gehört zu den spannendsten Fragen, die Forscher heute zu beantworten versuchen. Weitgehend einig sind sie sich, dass in einer frühen „RNA-Welt“ die Speicherfunktion der DNA und die katalytische Aktivität von Proteinen in RNA-Molekülen miteinander verbunden waren. Als Zeugen dieser Zeit existieren noch heute Ribozyme, die sich selbst replizieren oder andere Reaktionen katalysieren können. Auch unter welchen Umweltbedingungen Nukleotide und Aminosäuren entstanden sein könnten, ist schon gut erforscht. Doch wie wurden aus einzelnen Nukleotiden komplexe Ribozyme?

Evolution im Eppi

Diese Frage stand im Zentrum von Patrick Kudellas Doktorarbeit bei Dieter Braun an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Brauns Arbeitsgruppe „Systems Biophysics“ gehört zum DFG-Exzellenzcluster „Origins – Vom Ursprung des Universums bis zu den ersten Bausteinen des Lebens“, in dem sich Forscher verschiedener Fachrichtungen zusammengeschlossen haben. Kudella selbst ist Physiker, hat sich jedoch bereits im Studium für die Biowissenschaften interessiert. Durch seine interdisziplinäre Ausbildung hat er sich auf die Fragen im Origins-Cluster gut vorbereitet gefühlt. „Das Origin-of-Life-Cluster ist sehr von einzelnen Feldern wie Geologie oder Astrophysik mit ganz speziellen Ansätzen dominiert“, berichtet Kudella. „Die Biophysik sitzt dazwischen und versucht, verschiedene Ansätze zu verknüpfen. Unsere Experimente sind dadurch teilweise sehr aufwendig – aber auch sehr spannend.“

Dabei haben die Biophysiker ein ehrgeiziges Ziel: Sie möchten die ersten Schritte der molekularen Evolution im Labor nachstellen und aus unbelebten Molekülen lebende Systeme schaffen, die letztlich einer darwinschen Evolution unterliegen. Dafür arbeiten sie mit sogenannten Thermogravitationsfallen, die Kudella als wassergefüllte Poren im Gestein beschreibt: „Ein Temperaturgradient kann in



Illustr.: Juliet Merz

den Thermogravitationsfallen zu einer Aufkonzentration von Molekülen führen.“

Sich vorzustellen, wie auf diese Weise ein funktionsfähiges Ribozym entstehen soll, ist trotzdem schwierig. Denn wenn man davon ausgeht, dass die vier bekannten Nukleotide zufällig miteinander verknüpft werden, kommt man bereits bei den dreißig bis vierzig Nukleotiden eines typischen Ribozyms auf eine schier unendliche Anzahl unterschiedlicher Sequenzen, von denen nur ein Bruchteil biologische

Funktionen aufweist. „Wir glauben deshalb, dass es einen frühen Selektionsmechanismus gegeben haben muss, um diesen sogenannten Sequenzraum zu verringern“, erklärt der Physiker. Und genau einem solchen Mechanismus ist er in seiner Doktorarbeit auf die Spur gekommen – allerdings nicht in Thermogravitationskammern, sondern in Eppis (PNAS 118: e2018830118). „Hier können wir sicherstellen, dass alle entdeckten Effekte nur durch die Moleküle und die Temperatur entstehen

und nicht durch zusätzliche Effekte wie die Akkumulation hervorgerufen werden.“

In seinen Experimenten ließ Kudella kurze DNA-Stränge mit zufälliger Sequenz wachsen und überprüfte dann, ob bestimmte Stränge bevorzugt vermehrt wurden. Als Modellsystem verwendete er die *Template-Ligation*, bei der zwei Stränge (Substrate), die sich hintereinander auf einer Vorlage (*Template*) anlagern, durch eine Ligase miteinander zu einem längeren Strang (Produkt) verknüpft werden. Auf diese Weise entstehen Stränge, deren Länge immer ein ganzzahliges Vielfaches der Substrate ist. „Eine Ligase hat es natürlich vor 3,8 Milliarden Jahren, als die ersten Makromoleküle auf der Erde entstanden sind, noch nicht gegeben“, gibt der Biophysiker zu. „Templierte Ligation wird es aber trotzdem gegeben haben. Statt durch ein Enzym könnten die Stränge beispielsweise durch UV-Strahlung, bestimmte chemische Verbindungen – sogenannte *Activation Agents* wie EDC – oder aktivierte Basen in Oligomeren miteinander verknüpft worden sein.“

„Tote Stränge“ scheiden aus

Für das Experiment wählten die Forscher die Taq-Ligase aus *Thermus aquaticus*. Das Archaeon lebt in heißen Quellen und ist durch seine Polymerase, die die Polymerasekettenreaktion revolutioniert hat, berühmt geworden. „Im Organismus dient die Ligase dazu, kaputte DNA-Stränge zu reparieren“, so Kudella. „Deshalb muss das Enzym sehr zuverlässig funktionieren und darf auch keine Präferenz für eine bestimmte Sequenz haben.“ Als Startpunkt für die Ligasereaktion diente eine Mischung von DNA-Strängen, die gleichzeitig als Substrate und als Vorlage genutzt wurden. Die Stränge hatten eine einheitliche Länge von 12 Basenpaaren und zufällige Sequenzen aus den beiden Nukleotiden Adenin und Thymin. „A und T paaren schwächer als G und C“, erklärt der Biophysiker. „So konnten wir die Temperatur niedriger wählen und dadurch die Ligase schonen. Außerdem sorgt der kleinere Sequenzraum dieses binären Alphabets dafür, dass wir mittels der sogenannten *Deep-Sequencing-Methode* die gesamte Mischung analysieren konnten.“

Durch die Wahl geeigneter Temperaturen für das Aufschmelzen der Doppelstränge, die Anlagerung der Substrate und ihre Verknüpfung entstanden mit der Zeit immer längere Stränge. Alle 200 Zyklen entnahmen die Forscher Proben und bestimmten die Sequenzen. Eine selbstgeschriebene Software verriet, dass die Sequenzen mit zunehmen-

den Reaktionsrunden immer weniger zufällig wurden. „Die Entropie nahm mit der Zeit ab – ein Zeichen dafür, dass ein Selektionsmechanismus am Werk war“, freut sich der Physiker. Am auffälligsten und schon mit bloßem Auge erkennbar war, dass sich das Basenverhältnis von 50 zu 50 in Richtung 30 zu 70 Prozent verschoben hatte. Dabei gab es sowohl A-Typ- als auch T-Typ-Stränge, die jeweils von einem der beiden Nukleotide dominiert waren. Diese Verschiebung des Basenverhältnisses erklärt Kudella wie folgt: „Sequenzen mit einer ausgeglichenen Anzahl an Thymin und Adenin neigen dazu, durch Rückfaltungen Haarnadeln zu bilden. Sie können deshalb keine anderen Stränge mehr binden, sind damit weder Vorlage noch Substrat und können deshalb durch die templierte Ligation nicht mehr vermehrt werden. Stränge mit einem Verhältnis von 30 zu 70 können dagegen kaum mehr mit sich selbst falten. Gleichzeitig schränken sie aber die möglichen Sequenzmotive nur bedingt ein.“

Trotzdem tauchten bei einer kleinen Anzahl der Produkte auffällig lange Haarnadelbildende Motive auf. Gerade sie bieten möglicherweise einen Einblick in die frühe Evolution wie Kudella darlegt: „Funktionsfähige Ribozyme brauchen doppelsträngige Bereiche, so wie sie entstehen, wenn sich unsere zueinander komplementären A- und T-Typ-Stränge miteinander verbinden. Das ist ein optimaler Ausgangspunkt für die Entwicklung von Ribozymen.“

Doch noch etwas anderes war an den Sequenzen abzulesen. So bestand der Ausgangspool zwar aus zufälligen Sequenzen, doch Sequenzen mit den Nukleotiden AT am Ende waren leicht überrepräsentiert. Da die Abfolge AT zu sich selbst komplementär ist, lagerten sich solche Stränge bevorzugt zusammen, und um die Ligasestellen herum entstanden Abschnitte mit AT-Wiederholungen. „Das passt gut zu den Bedingungen bei der Entstehung des Lebens“, so Kudella. „Damals waren die Bedingungen sicher inhomogen – so ist Adenin zum

Beispiel leichter zu synthetisieren als andere Basen und war deshalb vermutlich häufiger.“

Hin zu mehr Komplexität

Zum Schluss schaute sich die Gruppe noch an, welche Stränge bevorzugt als Vorlage verwendet und in welcher Reihenfolge sie verknüpft wurden. Dazu verwendete sie jeweils Pools aus acht verschiedenen Sequenzen, die entweder zufällig ausgewählt waren, sich im vorherigen Experiment für die *Template-Ligation* als besonders geeignet herausgestellt hatten oder künstlich für die Reaktion optimiert worden waren. „Dabei zeigte sich, dass sich der Pool aus Strängen, die sich zuvor am besten durchgesetzt hatten, im Prinzip wie das Gesamtsystem verhielt“, fasst Kudella zusammen. „Die zufälligen Sequenzen zeigten dagegen eine viel schlechtere Verlängerung. Und auch der Pool aus optimierten Strängen verhielt sich ganz anders.“ Letzteres fanden die Forscher so spannend, dass sie in Kooperation mit Ulrich Gerland von der Technischen Universität München das Wachstum dieser Stränge simulierten. Die gemeinsame Publikation ist bereits positiv begutachtet worden.

Kudella steht inzwischen kurz vor der Verteidigung seiner Doktorarbeit. Im Labor hat Co-Autorin Annalena Salditt die Stellung übernommen. Sie arbeitet weiter mit dem von Kudella etablierten Modellsystem und versucht dessen Komplexität zu erhöhen, etwa indem sie verschieden lange Stränge einsetzt oder alle vier Basen verwendet. Eine weitere Idee ist, den Mechanismus in den Thermogravitationsfallen zu testen und so dem natürlichen System immer näherzukommen. Kudella dagegen sieht seine Zukunft in der Wirtschaft: „Die befristeten Verträge an der Uni bieten einfach keine dauerhafte Perspektive“, bedauert er. Gleichzeitig bleibt er optimistisch: „Überall wo Biomedizin mit einer Prise Informatik gebraucht wird, kann ich meine Expertise einbringen.“

Larissa Tetsch



Sobald Patrick Kudella seine Doktorarbeit verteidigt hat, übernimmt Annalena Salditt sein *Ligations-Modellsystem*. Foto: AG Braun

Auf Augenhöhe

OSNABRÜCK/SEEWIESEN: Für die Kognition wichtige Hirnareale unterscheiden sich bei Vögeln und Säugetieren deutlich im Aufbau. Dennoch schneiden Rabenvögel in Intelligenztests ähnlich gut ab wie Menschenaffen.



Simone Pika erforscht seit Jahren die Intelligenz von Vögeln. In Zukunft möchte sie mehr mit freilebenden Kolkrahen arbeiten. Fotos: Jens Küsters

Tiere, denen wir Menschen intelligentes und vorausplanendes Verhalten zutrauen, sind in der Regel nah mit uns verwandt. Aber auch andere Tiergruppen, darunter sogar Nicht-Säuger, haben außergewöhnliche kognitive Fähigkeiten. Bekannt für ihre Intelligenz sind beispielsweise die Rabenvögel, zu denen die Krähen, Elstern und Häher gehören. Eine breit angelegte Studie zu den kognitiven Fähigkeiten des größten in Europa lebenden Rabenvogels, dem Kolkrahen (*Corvus corax*), hat kürzlich Simone Pika von der Universität Osnabrück veröffentlicht (*Sci. Rep.* 10: 20617).

Pika, die seit 2019 den Lehrstuhl für Vergleichende Kognitionsbiologie leitet, erforscht die Entstehung von Intelligenz und Kommunikation. Ihr Interesse an Rabenvögeln wurde vor allem durch Märchen und ein Buch von Bernd Heinrich geweckt: „Die Seele der Raben“ hat mich stark beeindruckt. Besonders auch weil Heinrich so fasziniert von Raben und ihrer Kommunikation war, dass er seine Freizeit

damit zubrachte, sie in der wunderschönen Natur von Maine (USA) zu erforschen. Dass Raben etwas Besonderes sind, ist schon sehr früh erkannt worden; sie kommen in vielen Mythen und Märchen vor und zeichnen sich durch Dinge aus, die andere Tiere nicht machen.“ In ihrer Postdoktoranden-Zeit in Schottland lernte Pika dann Thomas Bugnyar kennen, einen ehemaligen Doktoranden von Heinrich. „In dieser Zeit haben wir auf Partys, während andere um uns herum tanzten, stundenlang über Raben geredet. Ich fragte Thomas, wie sie kommunizieren und ob sie auch Gesetzen nutzen. Daraus entstand unsere erste Kooperation und mein erstes wissenschaftliches Projekt mit diesen wunderbaren Vögeln.“

Erstaunliche Intelligenzleistung

Dabei dachten Forscher lange Zeit, dass Vögel gar nicht zu großen kognitiven Leistungen fähig sein können, weil ihnen der sechs-

fach geschichtete Neocortex fehlt. Dieser bildet den größten Teil des menschlichen Gehirns und wird als Sitz der Intelligenz gesehen. Vor etwa 15 Jahren beschrieb ein Team aus Neurobiologen jedoch bei Vögeln das Pallium, dessen architektonische Struktur an die des Neocortex erinnert (*Nat. Rev. Neurosci.* 6: 151). „Momentan geht man davon aus, dass nicht mehr nur Gehirngrößen oder -areale, sondern vor allem die Anzahl der Neuronen und deren Konnektivität ausschlaggebend für die kognitiven Fähigkeiten von Arten sind“, betont Pika. „Studien zeigen, dass beispielsweise Papageien und Singvögel doppelt so viele Neuronen aufweisen wie Primatengehirne der gleichen Größe und eine erstaunliche Intelligenzleistung erbringen.“

Tatsächlich verfügen Rabenvögel über überraschende Fähigkeiten, die man lange nur dem Menschen oder anderen Primaten zuschrieb. Ein Beispiel ist die Krähe Betty von der Pazifikinsel Neukaledonien, die spontan

angebotenes Werkzeug nutzte, um nach Futter in einem Behälter zu angeln. Sie überraschte die Forscher damit, das Werkzeug sogar selbst zu verändern, um es effizienter einzusetzen. „Kolkkraben waren dagegen bisher eher bekannt für ihre sozialen Fähigkeiten und wurden ähnlich wie Schimpansen als ‚politische Manipulierer‘ gesehen“, sagt die Kognitionsforscherin. „Im Alter von etwa einem Jahr fangen sie an, Anschluss an Nichtbrüter-Verbände zu suchen, in denen sie bis zu neun Jahre verbringen können. In dieser Zeit gehen sie Koalitionen ein und informieren einander, wo es Futter gibt. Sobald sich Paare jedoch gefunden haben, grenzen sie sich stark von anderen Artgenossen ab und bleiben sich ein Leben lang treu.“

Das Leben der Kolkkraben ist also gleichermaßen geprägt von Kooperation und Konkurrenz. Wie gut Raben wissen, was andere gesehen haben, zeigt etwa die Tatsache, dass sie beim Verstecken von Futter sorgfältig darauf achten, nicht beobachtet zu werden. Wie aber schneiden Kolkkraben im Vergleich zu Menschenaffen wie Schimpansen und Orang-Utans ab? Dieser Frage ging Pika mit ihrer Doktorandin Miriam Sima während ihrer Zeit als Gruppenleiterin der Humboldt-Forschungsgruppe am Max-Planck-Institut für Ornithologie in Seewiesen nach. „Bis dahin waren sehr viele Einzelexperimente zu unterschiedlichen kognitiven Fähigkeiten von Raben gemacht worden. Wir wollten nun ihre kognitiven Fähigkeiten und deren Entwicklung auf breiterer Ebene verstehen“, so die Studienleiterin. Zusammen mit ihrem Team verwendete sie eine Testbatterie mit 33 verschiedenen Aufgaben, die zur Bewertung der kognitiven Fähigkeiten von Menschenaffen und menschlichen Kleinkindern entwickelt worden war. Die Tests wurden angepasst, da Raben beispielsweise ihre Schnäbel verwenden, um spezifische Aufgaben zu lösen, die für Primatenfinger konzipiert worden waren.

Hütchenspiel für Vögel

Die Aufgaben klopfen zwei kognitive Leistungen ab. „Bei physikalischen Aufgaben geht es allgemein um das Verständnis der Umwelt, also wie Tiere Informationen ihrer Umwelt verwenden und lernen“, erklärt Pika. „Dazu gehören zum Beispiel kausale Zusammenhänge. So haben wir getestet, ob unsere Raben am Geräusch erkennen, welcher von zwei geschüttelten Bechern Futter enthielt.“ Bei einer anderen Aufgabe wurde untersucht, ob die Raben verstehen, dass sie einen Becher mit Futter nicht mehr zu sich heranziehen konnten, wenn das Tuch, auf dem der Becher stand, zerschnitten war. Auch die Fähigkeit zum Abschätzen von Mengen und zur Objektperma-

nenz wurde abgefragt, also ob die Raben etwa einen Becher mit Futter, der mitsamt seiner Unterlage um 180 Grad gedreht wird, im Blick behalten können. „Dieser Test funktioniert ein bisschen wie das Hütchenspiel, bei dem ein geübter Spieler selbst Erwachsene durch seine Schnelligkeit noch hinter’s Licht führen kann“, vergleicht Pika. Zu den abgefragten sozialen Aufgaben gehören unter anderem Tests, die das Verständnis von Kommunikationssignalen eines anderen untersuchen. Versteht der Rabe, wo der Versuchsleiter hinschaut oder hinzeigt? Achtet er dabei wirklich auf dessen Blick oder eher auf dessen Körperhaltung? Und ist der Rabe in der Lage, sich die Lösung eines Problems beim Versuchsleiter abzuschauen?

Die acht Kolkkraben, die an der Studie teilnahmen, waren alle von der Doktorandin Sima und einem Team von engagierten Volontären von Hand aufgezogen worden. Zur Motivation für die Tests wurde den Vögeln begehrtes Futter als Belohnung angeboten, die Teilnahme war immer freiwillig. „Zu handaufgezogenen Raben kann man eine sehr intensive Beziehung aufbauen“, so Pika. „Sie haben dann richtig Spaß daran, Aufgaben zu lösen und mit uns Menschen zu interagieren.“

Das erste Mal testete die Gruppe die Tiere mit vier Monaten, einem Alter, in dem sie beginnen, selbstständig zu werden und sich für ihre Umwelt sowie Individuen außerhalb der Familie zu interessieren. Noch früher zu testen, sei dagegen kaum möglich, wie die Kognitionsforscherin darlegt. „Damit die Tests funktionieren, müssen die Raben schon über gewisse Fähigkeiten verfügen, von ihren Nestgeschwistern separiert werden und auch auf ihren Namen reagieren können. In freier Wildbahn erhalten sie mit vier Monaten noch Futter von ihren Eltern, beginnen aber bereits eigenes Futter zu suchen und mit fremden Artgenossen zu interagieren.“

Die Auswertung zeigte, dass die Kolkkraben den Menschenaffen sowohl in physikalischen als auch in sozialen Aufgaben ebenbürtig waren und das sogar bereits im Alter von vier Monaten. Bei den Folgeversuchen im Alter von 8, 12 und 16 Monaten konnten sie sich allerdings nicht mehr verbessern – damit hatten die Forscher so nicht gerechnet. „Zwischen den Tieren gab es individuelle Unterschiede hinsichtlich des Verständnisses und der Motivation. Aber jedes Tier für sich hat sich über die Zeit der Experimente nicht mehr wesentlich gesteigert.“ Genau hier müsse man jetzt eigentlich weitere Untersuchungen anschließen, doch das sei im Moment nicht möglich, wie Pika bedauert: „Frau Sima, eine meiner talentiertesten Doktorandinnen, hat die Forschung inzwischen verlassen, und in Osnabrück habe ich momentan keine Forschungsvolieren.“ Gleichzeitig zeigt

sie sich erleichtert: „Die Studie wurde 2014 begonnen und war sehr aufwendig. Bei all dem Herzblut, der Energie und Zeit, die hineingeflossen sind, bin ich froh, dass wir sie jetzt mit der Publikation abschließen und unsere Ergebnisse anderen Forschern zur Verfügung stellen konnten.“

Kolkkraben brillieren also nicht nur bei bestimmten Aufgaben, sondern verfügen wie Menschenaffen und Menschen über eine generelle Intelligenz. Auf Basis der verfügbaren Daten hatten die Forscher im Vorfeld der Studie postuliert, dass die Vögel nur im sozialen Bereich mit den Affen mithalten können. „Das war wohl ein wissenschaftlicher Bias“, gibt Pika zu. „Eine generelle Intelligenz bei Rabenvögeln ergibt für uns aber absolut Sinn.“ Immerhin müssten physikalische und soziale Fähigkeiten in vielen Situationen miteinander verbunden sein. „Einerseits muss der Rabe in der Lage sein, Futter zu finden, andererseits muss er es aber auch gegen Konkurrenten verteidigen können.“

Unerwartet schlecht

Unverständlich scheint dagegen, dass die meisterhaften Flieger ausgerechnet bei räumlichen Aufgaben relativ schlecht abschnitten. „Wir vermuten, dass dies eher an den spezifischen Aufgaben der Testbatterie liegt, da diese zum Erforschen der kognitiven Fähigkeiten von Menschen erdacht wurden“, so Pika. „Wir wollten in unserer Studie die Fähigkeiten der beiden Gruppen vergleichen, doch nun müssen wir genauer hinschauen. Vielleicht lösen die Raben räumliche Aufgaben besser, wenn die Tests realistische Probleme in ihrem natürlichen Lebensraum widerspiegeln.“ Außerdem könne es sein, dass die soziale Komponente der Tests unterschätzt werde. „Vielleicht sieht ein Rabe den Versuchsleiter als Konkurrenten, sodass Aufgaben, die wir verwenden, um die physikalische Intelligenz zu testen, auch eine soziale Dimension haben“, vermutet Pika.

Zukünftig würde sie gerne mehr im Freiland mit Kolkkraben arbeiten. „Ich hoffe, dass uns die künstliche Intelligenz bald ermöglicht, die Welt von oben – also aus der Sicht der Raben – zu studieren.“ Außerdem würde sich die Forscherin gerne das sogenannte *Turn-Taking*, das unseren täglichen sprachlichen Interaktionen zugrundeliegt und das sie beim Menschen und anderen Primaten untersucht, auch bei Raben anschauen: „*Turn-Taking* ist ein bisschen vergleichbar mit Tischtennispielen, nur dass die Bälle Sätze oder Gesten sind. Vor allem wenn die Raben in festen, kooperativen Partnerschaften zusammenleben, sollte dieses Kommunikationselement eine große Rolle spielen.“

Larissa Tetsch



Stichwort des Monats

Senolytika

Wenn Zellen altern, nennt man das Seneszenz. Was dabei passiert und mit welchen Erkrankungen Seneszenz in Verbindung steht, haben wir uns in der vergangenen Ausgabe von *Laborjournal* ausführlich angeschaut (Stichwort „Seneszenz“, Heft 3/21, Seite 28). Kurz zur Erinnerung: Seneszente Zellen treten in einen Zustand ein, der einem Tiefschlaf ähnelt, und werden auch als Zombie-Zellen bezeichnet. Seneszente Zellen mit dem Seneszenz-assoziierten sekretorischen Phänotyp (SASP) teilen sich nicht mehr, produzieren schädliche Giftcocktails aus beispielsweise entzündungsfördernden Stoffen, mit denen sie sich vor dem Immunsystem schützen sowie umliegendes Gewebe schädigen, und unterdrücken den programmierten Zelltod, die Apoptose. Viele im Alter auftretenden Erkrankungen wie Demenz, Arteriosklerose oder Diabetes sind mit seneszenten Zellen verknüpft. Die Medizin hat deshalb großes Interesse, die schädlichen Tiefschläfer aus dem Körper zu räumen.

Dabei helfen sollen sogenannte Senolytika. Der Begriff setzt sich aus den beiden Wörtern Seneszenz und Lyse zusammen. Senolytika sind Medikamente, die selektiv die Apoptose seneszenten Zellen fördern.

Im Kampf gegen Zombie-Zellen

Doch die Entwicklung senolytischer Medikamente ist nicht einfach, wie das Beispiel von UBX0101 zeigt. Das vermeintliche Senolytikum betrat im Jahr 2018 die Bühne der klinischen Testung. Das Unternehmen Unity Biotechnology hatte eine Phase-2-Studie beauftragt, in der Patienten mit schmerzhafter Arthrose im Knie eine Injektion mit einem Placebo oder dem Wirkstoff-Kandidaten erhielten. Das kleine Molekül floppte jedoch, denn es konnte sich nicht gegen seinen Placebo-Kontrahenten durchsetzen. Nach zwölf Wochen mussten die Studienleiter enttäuscht festhalten, dass UBX0101 bei der Gelenkerkrankung nicht wirkt.

Vollkommen wirkungslos ist UBX0101 trotzdem nicht – und hier könnte der Grund liegen, warum das Molekül eben nicht bei einer Arthrosetherapie hilft. Denn UBX0101 inhibiert

den negativen p53-Regulator MDM2, der für die Ubiquitinierung und den Abbau proapoptischer Tumorsuppressoren verantwortlich ist. Die Hemmung von MDM2 kann also wahllos das Abtöten von Zellen begünstigen, die nicht seneszent sind. Unity Biotechnology hatte versucht, diese Form der Toxizität durch eine lokale Injektion zu umgehen. Geklappt hat das nicht.

Andere Kandidaten sind da vielversprechender – etwa das senolytische Wirkstoff-Duo Dasatinib und Quercetin. Ein Team um den Gerontologen James Kirkland von der *Mayo Clinic* in Rochester, USA, war auf die senolytische Wirkung der Medikamente gestoßen, die in der Medizin eigentlich eine ganz andere Aufgabe haben. Dasatinib ist ein Proteinkinaseinhibitor, wird unter dem Namen Sprycel vertrieben und dient als Arznei gegen chronische myeloische Leukämie. Quercetin hingegen ist ein Flavonoid, das etwa in der Schale von Obst und Gemüse vorkommt und als Nahrungsergänzungsmittel verkauft wird.

In einer kürzlich erschienenen Studie konnten Kirkland und Co. in einem frühzeitig alternden Mausmodell die senolytische Wirkung von Dasatinib-Quercetin untermauern und auch die Wirkweise entschlüsseln (*Aging Cell*, doi: 10.1111/accel.13296). Die beiden Stoffe deaktivieren die sogenannten *Senescent Cell Anti-Apoptotic Pathways*, welche die Zombie-Zellen eigentlich vor der Apoptose schützen.

Mittlerweile konnten sich Therapieansätze mit dem Wirkstoff-Duo als Erfolg versprechend beweisen, etwa bei der Behandlung von altersbedingten Nieren-, Lungen- oder Hirnerkrankungen. Aktuell befinden sich die beiden Kandidaten im klinischen Test, um die Knochengesundheit älterer Patientinnen zu verbessern.

In besagter Studie befindet sich noch ein weiteres Senolytikum namens Fisetin. Auch Fisetin ist ein natürlich vorkommendes Flavonoid, das in geringen Konzentrationen in vielen Obst- und Gemüsesorten eingelagert ist, am meisten jedoch in Erdbeeren. Fisetin ist in der Biomedizin keine Unbekannte: Die Polyphenolverbindung konnte in präklinischen Studien Brustkrebszellen in den „Suizid“ treiben sowie im Tiermodell unterschiedliche chronische Erkrankungen lindern.

Es gibt allerdings auch senolytische Ansätze auf Nukleinsäure-Basis. Das Unternehmen Oisín Biotechnologies setzt auf ein DNA-Konstrukt, das seneszente Zellen nicht nur erkennen, sondern auch zerstören soll. In der Theorie sieht das folgendermaßen aus: Seneszente Zellen exprimieren ein für den Zellzyklus wichtiges Protein namens CDK-Inhibitor 2A beziehungsweise p16 in großen Mengen, das auch als guter Biomarker für zelluläre Seneszenz gilt. Das Oisín-Plasmid codiert das Suizid-Gen Caspase-9, dessen Aktivität durch einen Promotor für p16 reguliert wird.

In der Diskussion um senolytische Medikamente bei altersbedingten Erkrankungen kommt aber auch immer wieder eine andere Frage auf: Wenn Senolytika Altersbeschwerden bekämpfen können, können sie dann auch den Alterungsprozess ganz aufheben? 2018 veröffentlichten die *Mayo-Clinic*-Forscher Kirkland und Tamara Tchkonja eine Studie, die diese Frage teilweise beantwortet (*Nat. Med.* 24(8):1246-56): Der senolytische Cocktail Dasatinib plus Quercetin war tatsächlich in der Lage, das Leben gesunder, natürlich gealterter Labormäuse zu verlängern.

Unsterblich durch Senolytika?

Könnte man senolytische Medikamente also auch prophylaktisch einnehmen und damit quasi ewiges Leben erlangen? Kirkland hat eine klare Antwort auf diese Frage, wie er im Interview mit dem Max-Delbrück-Centrum in Berlin verrät: „Auf keinen Fall. Seneszente Zellen sind nicht nur schädlich. Sie spielen eine Rolle in verschiedenen Phasen der Entwicklung, sie bauen Gewebe um, sind wichtig für die Wundheilung, kommen in der Plazenta vor und sind an Geburten und anderen wichtigen Prozessen beteiligt.“ Es gilt sie also nur dann loszuwerden, wenn sie stören – etwa bei einer Bestrahlung oder Chemotherapie, nennt Kirkland zwei Beispiele. Denn dabei können Krebszellen nicht nur sterben, sondern auch altern. „Und dann können sie zu Zeitbomben werden. Manchmal verwandeln sie sich in noch bössere und medikamentenresistente Krebszellen zurück.“

Juliet Merz



Kennen Sie sie?

Die Mehrfachübergangene

Die Lobeshymnen auf die Entwicklung von Corona-Impfstoffen häufen sich. Doch nicht immer wird unsere Gesuchte dabei mit erwähnt.

„Die drei Macherinnen der Corona-Impfstoffe.“ So titelte das *Manager Magazin* am 5. März dieses Jahres – und meinte damit konkret Sarah Gilbert, Özlem Türeci und Kizzmekia „Kizzy“ Shanta Corbett.

Sarah Gilbert ist Professorin für Impfstoffe am *Oxford Vaccine Centre* der dortigen Universität und hat federführend den sogenannten Oxford/AstraZeneca-Impfstoff entwickelt. Am 14. April wird ihr die Albert-Medaille der *Royal Society of Arts* verliehen – was sie in Gesellschaft solcher Größen wie Marie Curie, Alexander Graham Bell oder Stephen Hawking rückt.

Özlem Türeci wird vor allem wegen ihrer Erkenntnisse zu Antikörpertherapien als „Mastermind hinter dem BioNTech-Impfstoff“ gelobt. Am 19. März verlieh Bundespräsident Frank-Walter Steinmeier ihr und ihrem Ehemann Ugur Sahin, mit dem sie 2008 BioNTech gegründet hatte, im Beisein von Kanzlerin Angela Merkel das Bundesverdienstkreuz für die erfolgreiche Impfstoffentwicklung.

Die Afroamerikanerin Kizzmekia „Kizzy“ Shanta Corbett schließlich leitet das Coronavirus-Team am *Vaccine Research Center* des *US-National Institute of Allergy and Infectious Diseases* – und entwickelte insbesondere mit ihren strukturbiologischen Studien zum Spike-Protein von SARS-CoV-2 den mRNA-Impfstoff von Moderna auf entscheidende Weise mit.

Im gleichen Artikel konnten die drei Forscherinnen dann noch ein weiteres ziemlich hohes Lob einstreichen. Wörtlich hieß es dort:

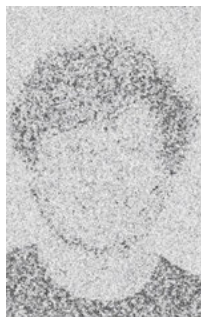
„EU-Kommissionspräsidentin Ursula von der Leyen (62) würdigte die Forscherinnen Türeci, Gilbert und Corbett in einem Zug: „Doktor Özlem Türeci, Professor Sarah Gilbert, Doktor Kizzmekia Corbett – einige von Ihnen haben ihre Namen vielleicht noch nie gehört, aber wir verdanken ihnen viel“, sagte von der

Leyen [...] und forderte in diesem Kontext Unternehmen in Europa auf, mehr Frauen in Spitzenpositionen zu befördern.“

Dummerweise hatte das *Manager Magazin* in seinem Lobes-Artikel eine ganz entscheidende vierte Forscherin vergessen. Mit ihr hätte Frau von der Leyen ihren letzten Punkt nochmals stärker untermauern können. Und wir sind für unseren Teil damit endlich bei unserer Gesuchten angekommen ...

Mitte der Achtzigerjahre verließ die „Übergangene“ mit Mann und Tochter sowie lediglich 900 englischen Pfund aus einem schnellen

Autoverkauf in der Tasche ihr Heimatland, wo ihre Postdoc-Anstellung an einer nach dem Ascorbinsäure-Entdecker benannten Universität ein unfreiwilliges Ende gefunden hatte. Ihr Ziel war die Ostküste der USA, wo sie bereits eine Anstellung an einer Universität sicher hatte, die ihren Namen der einstmaligen Gründung im Keller eines Baptistentempels verdankte. Doch obwohl die Metzgerstochter ihre später so erfolgreiche



Forschungsidee bereits über den großen Teich mitgebracht hatte, konnte sie mit etlichen Anträgen dazu keine Forschungsgelder einwerben. Ihre Idee war einfach „*too novel*“, wie sie selbst im Rückblick einmal sagte. Auch als sie nach vier Jahren an die renommiertere Nachbaruniversität wechselte, änderte sich dies nicht. Ihre Fördergesuche wurden weiterhin „übergangen“. Konkret drehte sich ihre Vision darum, einzelne Vertreter einer bestimmten Klasse von zentralen Biomolekülen jeweils gezielt zur Behandlung ganz verschiedener Krankheiten einzusetzen.

Schwung kam erst in die Sache, als sie einen Kollegen von den *US-National Institutes of Health* traf, der an potenziellen HIV-Vakzinen forschte. Der war begeistert von der Idee seiner neuen Bekannten, da ihr Ansatz versprach, dass man künftig Impfstoffe nicht mehr aufwendig in Zellkulturen, sondern vergleichsweise einfach im Reagenzglas herstellen konnte.

Allerdings gab es ein ernstes Problem: Immer wenn Mäuse eines dieser speziell synthetisierten

Moleküle gespritzt bekamen, reagierte umgehend deren angeborenes Immunsystem – und es kam zu gefährlichen Entzündungsreaktionen. In einem *Immunity*-Paper von 2005 präsentierte das Duo schließlich die Lösung: Wurden die Moleküle nicht in der reinen Form gespritzt, wie sie aus der Synthese kamen, sondern fügte man ihnen zuvor noch einige Säugetier-spezifische Modifikationen hinzu, blieb das Immunsystem der Mäuse still.

Aber auch das erregte damals nicht viel Aufsehen. Zwar gründeten die beiden umgehend eine Firma, um mit ihren Erkenntnissen konkrete Medikamente zu entwickeln, aber mangels Unterstützung kam es niemals zu klinischen Versuchen. Als die Universität unserer Gesuchten überdies die Beförderung verweigerte, weil sie angeblich nicht der „Qualität der Fakultät“ entspräche, packte sie frustriert ihre Sachen und wurde 2013 Senior-Vizepräsidentin eines damals noch kleinen Unternehmens, das inzwischen dieselbe Vision einer neuen molekularen Therapiestrategie verfolgte, wie sie es schon lange tat.

Eine der drei vom *Manager Magazin* gepreisten Frauen ist dort bis heute ihre Chefin. Doch ohne den Modifizierungstrick unserer Gesuchten hätte ihre Firma niemals den heute so bekannten Impfstoff entwickeln können.

Wie heißt sie?

-RN-

Na, wer ist's?

Mailen Sie den gesuchten Namen sowie Ihre Adresse an: redaktion@laborjournal.de. Wir verlosen zwei *Laborjournal*-T-Shirts. In LJ 1-2/2021 suchten wir **Nettie Stevens**. Gewonnen haben **Alina Muschick** (Rödinghausen) und **Sarina Losch** (Heidelberg).

Auflösung aus LJ 3/2021:

Der „Tarndenkler“ ist **Friedrich Nietzsche**, der in der Entwicklung der biologischen *Mimikry* eine Grundvoraussetzung für das Entstehen einer demokratischen Gesellschaftsordnung sah.

Publikationsanalyse 2010 – 2019: Toxikologische Forschung



Foto: AdobeStock / kirill_makarov

Von Umweltschadstoffen bis Designerdrogen

Toxikologische Forschung überlappt sich mit Ökologie, Epidemiologie und Zellbiologie. Sechsmal taucht Österreich als Adresse der meistzitierten Köpfe auf.

Wir alle haben eine Idee davon, woran ein Toxikologe forscht. Die „Giftkundler“ untersuchen, wie Substanzen einem biologischen System Schaden zufügen können und wollen mehr über deren Natur und Wirkungsweisen herausfinden.

Andererseits sind auch die Pharmakologen fit in diesen Fragen. Allerdings liegt deren Fokus eher darauf, eine möglicherweise schädigende Substanz konstruktiv einzusetzen – etwa als Medikament, das einen Krankheitserreger bekämpft. Für die Lebertoxizität eines Wirkstoffs können sich dann aber sowohl Pharmakologen als auch Toxikologen interessieren. Schließlich gibt es ja eine ganze Reihe von Instituten für „Pharmakologie und Toxikologie“ – also Adressen, die beide Disziplinen im Namen tragen. Medikamentenmissbrauch wäre ein weiteres mögliches Überlappungsgebiet, in dem sich hin und wieder sogar noch zusätzlich Psychologen und Neuroforscher tummeln.

Und was ist wiederum mit Zellgiften, die im körpereigenen Stoffwechsel produziert werden? Reaktive Sauerstoffspezies etwa, also jene „bösen Radikale“. Oder sind nicht auch falsch gefaltete Proteine irgendwie ein Toxin, wenn sie mutmaßlich zu neurologischen Erkrankungen führen? Thematisch würden wir also auch unter Zell- und Molekularbiologen sowie Proteinexperten Forscher finden, die auf zellschädigende Prozesse spezialisiert sind. Aber würde solch ein Wissenschaftler sich selbst als „Toxikologe“ ansehen? Und sich der großen Zahl an Toxikologen zuordnen, die genau an solchen Themen arbeiten?

Sammelsurium an Themen

Die Suche nach Stichworten, die irgendwie nach „Gift“ oder „Zellschädigung“ klingen, würde uns also jede Menge Forscher liefern, die sich eigentlich nicht in der Toxikologie zuhause fühlen. Für die aktuelle Publikations-

analyse sind wir daher konservativ vorgegangen und haben nach Namen Ausschau gehalten, die regelmäßig in toxikologischen Fachblättern auftauchen. Ein weiterer Anhaltspunkt liefert uns das Türschild: Wer explizit an einem Institut für Toxikologie forscht oder auf einem entsprechenden Lehrstuhl sitzt, den haben wir uns ebenfalls näher angesehen.

Blicken wir nun auf die Forschung der dreißig meistzitierten Toxikologen, so stoßen wir auf ein buntes Sammelsurium an Themen. Beginnen wir mit Platz 1 der Liste: Thomas Brüning arbeitet am Institut für Prävention und Arbeitsmedizin (IPA) der Universität Bochum, und er darf sich bis heute über fast 10.000 Zitierungen seiner Artikel aus den Jahren 2010 bis 2019 freuen. Arbeitsmedizin oder Arbeitsforschung – diese Institutsbezeichnung taucht noch drei weitere Male in den Top Ten auf. Das leuchtet ein, denn die Sicherheit am Arbeitsplatz zu bewerten, erfordert natürlich toxikologische Expertise. Welche Substanzen

Tabellen auf der folgenden Doppelseite!

werden bei welchen Konzentrationen zu Schadstoffen?

Jene „Arbeitstoxikologen“ schlagen dabei eine Brücke zu den Umweltgiften und zur Epidemiologie, wenn es um Gifte geht, denen ein Großteil der Bevölkerung im Alltag ausgesetzt ist. Bei Brüning ist es der Tabakkonsum und dessen Zusammenhang mit Krebs, der ihm viele Zitationen einbringt. Ganz oben stehen bei ihm aber sieben Artikel zu Brustkrebs, die sich größtenteils genetischen Risiko-Loci widmen. Sie bringen zusammen rund 2.700 Zitationen auf die Waage.

Natürlich sind solche onkologischen und humangenetischen Arbeiten nicht berücksichtigt in unseren Listen zu den meistzitierten Artikeln und Reviews. Dennoch hat Brüning im Analysezeitraum 64 seiner Artikel speziell in toxikologischen Journalen platziert. Das Beispiel zeigt, dass sich Toxikologen nicht immer anhand ihrer Forschungsthemen klar festnageln lassen – und dass relevante Zitierzahlen auch aus Ko-Autorschaften bei Arbeiten jenseits der Toxikologie stammen können.

Bleiben wir zunächst bei der Arbeitsmedizin und schauen auf Platz 3 der meistzitierten Köpfe: Barbara Hoffmann von der Uniklinik Düsseldorf widmet sich ebenfalls Umweltgiften, die dem Menschen schaden und sucht in ihren meistzitierten Arbeiten nach Zusammenhängen zwischen Luftverschmutzung und Lungenkrebs sowie dem Einfluss von Stickoxiden auf die menschliche Gesundheit.

Eisen im Visier

Auf Platz 4 folgt Jan Hengstler vom Institut für Arbeitsforschung (IfADo) der TU Dortmund. In seiner Publikationsliste tauchen beispielsweise zellbiologische Arbeiten zur Regeneration von Leberzellen auf. Hengstlers Team setzt dabei auf 3D-Kulturen und lässt Zellen unter anderem in kleinen Sphäroiden wachsen.

In Hengstlers Arbeitsgruppe zur Systemtoxikologie forscht auch Karolina Edlund (5.). Allerdings wäre Edlund uns wohl durch die Lappen gegangen, hätten wir nicht im Vorfeld den Hinweis per E-Mail bekommen, sie uns näher anzuschauen. 4.200 Zitationen verdankt sie einer Arbeit zum Proteom aus 32 verschiedenen Geweben und Organen (*Science* 347(6220): 1260419). Auch der am zweithäufigsten zitierte Artikel mit Edlunds Ko-Autorschaft kommt auf fast 1.200 Zitationen und läuft unter Proteomik (*Mol. Cell. Proteomics* 13(2): 397-406). Nur sechs ihrer Arbeiten sind in explizit toxikologischen Zeitschriften veröffentlicht und jeweils deutlich seltener zitiert – weshalb sie bei unserem Suchfilter ei-

gentlich unter dem Radar bleibt, zumal auch die Adresse „IfADo“ nicht toxikologisch klingt. Aber seit 2013 ist Edlund Teil der Arbeitsgruppe „Systemtoxikologie“ und steht daher nun in der Köpfe-Tabelle.

Zurück zu derjenigen Umweltverschmutzung, die dem Menschen auf die Gesundheit schlägt: Ihr geht auch der Epidemiologe Nino Künzli am *Swiss Tropical and Public Health Institute* (Swiss TPH) in Basel auf den Grund. Er belegt den zweiten Platz unter den Köpfen und ist einer von zwei Schweizern im aktuellen Publikationsvergleich.

Durch den Menschen eingetragene Umweltgifte treffen natürlich auch Fauna und Flora. So kommen wir zu den Ökotoxikologen wie Matthias Liess (19.) vom Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung Leipzig oder Ralf Schulz (21.) an der Universität Koblenz-Landau. Insektizide im Oberflächenwasser, Medikamente im Abwasser oder die Wirkung von Neonicotinoiden auf Wirbellose sind unter anderem Themen dieser beiden Wissenschaftler.

Gleich fünf Forscher der Top 30 sind in Wien tätig und damit in der mit Abstand am häufigsten genannten Stadt unseres Vergleichs. Mitgeschrieben haben sie an Arbeiten zu Toxinen in Lebensmitteln, wie sie etwa durch Schimmelpilze produziert werden. Eine Kernkompetenz der Wiener ist dabei die Arbeit mit massenspektroskopischen Nachweismethoden. Der meistzitierte Österreicher heißt demnach Rudolf Krška und belegt den sechsten Platz. Zusammen mit drei anderen Wienern forscht er an der BOKU, der Universität für Bodenkultur.

Mit Graz ist Österreich sogar noch ein sechstes Mal vertreten. An der dortigen Uni erforscht Walter Gössler (17.) per Magnetresonanztomographie Eisenablagerungen im Gehirn.

Und wo wir gerade beim Gehirn sind: Marcel Leist (13.) von der Uni Konstanz erforscht Therapien gegen Parkinson und hat dabei ebenfalls Eisen im Visier – vor allem in der Substantia nigra. Weiterhin testet er menschliche embryonale Stammzellen als Alternative zu Tierversuchen. Ebenfalls in Konstanz forscht auch Thomas Hartung (9.) an alternativen Testmethoden. Um die bunte Vielfalt der toxikologischen Forschung zu verdeutlichen, sei

auch noch Hans Maurer (22.) aus Homburg erwähnt, der an der Universität des Saarlandes Designerdrogen per Massenspektroskopie nachweist.

Interessanterweise haben die Toxikologen der Köpfe-Liste nicht an den zehn meistzitierten Artikeln aus dem Analysezeitraum mitgeschrieben. Einzige Ausnahme ist Barbara Hoffmann, die an den Publikationen auf den Plätzen 3 und 5 mitwirkte – beides Paper mit Ergebnissen aus der multizentrischen *European Study of Cohorts for Air Pollution Effects* (ESCAPE). Der Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung und Mortalität sowie Krankheiten wie Lungenkrebs steht hier im Mittelpunkt.

Nanopartikel im Fokus

Den ökologischen Teil repräsentieren die Plätze 8 und 10 zu polaren organischen Verbindungen in Abwässern sowie Platz 7 über Pestizide und Biodiversität auf landwirtschaftlich genutzten Böden. Bestimmte Pestizide könnten auch das Parkinson-Risiko erhöhen – zu diesem Schluss kommen die Autoren des am sechstehäufigsten zitierten Artikels.

Auf zunehmendes Interesse stoßen auch bei Toxikologen die Nanopartikel. Dem Einfluss von Mikroplastik auf Zellen und Gewebe der Miesmuschel geht die Arbeit auf Platz 9 nach. Auch die beiden erstplatzierten Originalartikel haben Nanopartikel im Fokus – der am häufigsten zitierte Artikel speziell die Toxizität von Silberpartikeln.

Um Silber-Nanopartikel ging es auch in einer Arbeit, die wir nicht für die Artikelliste berücksichtigt haben (*Environ. Sci. Technol.* 44(14): 5649-54). 535 Zitationen hatte diese Publikation zur antibakteriellen Wirkung von Silber. Man mag argumentieren, dass auch hier eine toxische Wirkung auf Organismen untersucht wurde – zumal Walter Gössler, der in der Köpfe-Liste Platz 17 belegt, neben anderen toxikologischen Arbeiten ebenfalls zur antimikrobiellen Wirkung von Silberpartikeln publiziert hat. Wenigstens im Vergleich der meistzitierten Paper sollte der Schwerpunkt aber klar auf Toxizität im Sinne des direkten Risikos für Mensch und Umwelt liegen.

Mario Rembold

Sämtliche Publikationsvergleiche aller biomedizinischen Disziplinen aus über 20 Jahren *Laborjournal* via www.laborjournal.de/ranking

Toxikologische Forschung

Die meistzitierten Originalartikel

Zitate

1. Kittler, S; Greulich, C; Diendorf, J; Köller, M; Eppler, M
Toxicity of Silver Nanoparticles Increases during Storage Because of Slow Dissolution under Release of Silver Ions.
CHEM MATER 22(16): 4548-54 (24 AUG 2010) 759
2. Casals, E;...; Pfaller, T; Duschl, A; Oostingh, GJ; Puentes, V
Time Evolution of the Nanoparticle Protein Corona.
ACS NANO 4(7): 3623-32 (JUL 2010) 747
3. Raaschou-Nielsen, O;...; Weinmayr, G; Hoffmann, B;...; Concin, H;...; Nagel, G;...; Tsai, MY;...; Hoek, G
Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE).
LANCET ONCOL 14(9): 813-22 (AUG 2013) 731
4. Frank, C;...; [+ 20 Koautoren, darunter 17 aus D]
Epidemic Profile of Shiga-Toxin-Producing *Escherichia coli* O104:H4 Outbreak in Germany. *NEW ENGL J MED* 365(19): 1771-80 (10 NOV 2011) 700
5. Beelen, R;...; [+ 75 Koautoren, darunter 19 aus A, CH, D]
Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project.
LANCET 383(9919): 785-795 (1 MAR 2014) 639
6. Tanner, CM;...; Kasten, M;...; Langston, JW
Rotenone, Paraquat, and Parkinson's Disease.
ENVIRON HEALTH PERSP 119(6): 866-72 (JUN 2011) 617
7. Geiger, F;...; [+ 27 Koautoren, darunter 7 aus D]
Persistent negative effects of pesticides on biodiversity and biological control potential on European farmland.
BASIC APPL ECOL 11(2): 97-105 (2010) 581
8. Loos, R;...; Schwesig, D; Gawlik, BM
EU-wide monitoring survey on emerging polar organic contaminants in wastewater treatment plant effluents.
WATER RES 47(17): 6475-87 (1 NOV 2013) 575
9. von Moos, N; Burkhardt-Holm, P; Köhler, A
Uptake and Effects of Microplastics on Cells and Tissue of the Blue Mussel *Mytilus edulis* L. after an Experimental Exposure. *ENVIRON SCI TECHNOL* 46(20): 11327-35 (16 OCT 2012) 574
10. Loos, R;...; Schwesig, D; Werres, F; Balsaa, P; Gans, O; Weiss, S;...; Gawlik, BM
Pan-European survey on the occurrence of selected polar organic persistent pollutants in ground water.
WATER RES 44(14): 4115-26 (JUL 2010) 518



Thomas Brüning, Bochum (li., 1.),



Nino Künzli, Basel (re., 2.)



Karolina Edlund, Dortmund (li., 5.),



Rudolf Krška, Wien (re., 6.)



Barbara Rothen-Rutishauser, Fribourg (li., 11.),



Josef Cyrys, München (re., 14.)

Die meistzitierten Reviews et al.

Zitate

1. Fröhlich, E
The role of surface charge in cellular uptake and cytotoxicity of medical nanoparticles. *INT J NANOMED* 7: 5577-91 (2012) 1.172
2. Michael, I;...; Mc Ardell, CS;...; Schwartz, T;...; Fatta-Kassinos, D
Urban wastewater treatment plants as hotspots for the release of antibiotics in the environment: A review.
WATER RES 47(3): 957-95 (1 MAR 2013) 902
3. Jeschke, P; Nauen, R; Schindler, M; Elbert, A
Overview of the Status and Global Strategy for Neonicotinoids.
J AGR FOOD CHEM 59(7): 2897-908 (13 APR 2011) 804



Ralf Schulz, Koblenz-Landau (li., 21.),



Hans Maurer, Homburg (re., 22.)

Publikationsanalyse 2010 – 2019

Von Mario Rembold



Barbara Hoffmann, Düsseldorf (li., 3.),

Jan Hengstler, Dortmund (re., 4.)



Beate Escher, Leipzig (li., 7.),

Thomas Hartung, Konstanz (re., 9.)



Robert Landsiedel, Ludwigshafen (li., 15.),

Walter Gössler, Graz (li., 17.)



Sven Dänicke, Braunschweig (li., 24.),

Stephan Krähenbühl, Basel (re., 27.)



Die meistzitierten Köpfe

Zitate | Artikel

1. Thomas Brüning , Prävent. & Arbeitsmed. (IPA) Univ. Bochum	9.951	346
2. Nino Künzli , Schweizerisches Tropen- & Public Health-Institut (TPI) Basel	7.874	165
3. Barbara Hoffmann , Arbeits-, Sozial- & Umweltmed. Univ.-klin. Düsseldorf	7.778	131
4. Jan G. Hengstler , Leibniz-Inst. f. Arbeitsforsch. (IfADo) TU Dortmund	7.474	202
5. Karolina Edlund , Leibniz-Inst. f. Arbeitsforsch. (IfADo) TU Dortmund	7.354	52
6. Rudolf Krska , Agrarbiotechnol. IFA-Tulln Univ. f. Bodenkultur Wien	6.447	207
7. Beate I. Escher , Helmholtz-Zentr. f. Umweltforsch. UFZ Leipzig (bis 2014 Tübingen)	5.419	135
8. Henner Hollert , Evolutionsökol. & Umwelttoxikol. Univ. Frankfurt (bis 2019 Aachen)	5.323	218
9. Thomas Hartung , Biol. Univ. Konstanz / Johns Hopkins Univ. Baltimore	5.070	139
10. Michael Sulyok , Agrarbiotechnol. IFA-Tulln Univ. f. Bodenkultur Wien	5.025	189
11. Barbara Rothen-Rutishauser , A. Merkle Inst. Univ. Fribourg	5.017	172
12. Hans-Ulrich Humpf , Lebensmittelchem. Univ. Münster	4.853	156
13. Marcel Leist , Biol. Univ. Konstanz	4.823	119
14. Josef Cyrys , Epidemiol. Helmholtz Zentr. München	4.798	93
15. Robert Landsiedel , Exp. Toxikol. & Ökol. BASF Ludwigshafen	4.124	113
16. Franz Berthiller , Agrarbiotechnol. IFA-Tulln Univ. f. Bodenkultur Wien	4.099	104
17. Walter Gössler , Chemie Univ. Graz	3.882	137
18. Holger M. Koch , Prävent. & Arbeitsmed. (IPA) Univ. Bochum	3.727	115
19. Matthias Liess , System-Ökotoxikol. Helmholtz-Zentr. f. Umweltforsch. UFZ Leipzig	3.685	72
20. Wolfgang G. Kreyling , Epidemiol. Helmholtz Zentr. München	3.551	57
21. Ralf Schulz , Ökotoxikol. & Umwelt Univ. Koblenz-Landau	3.455	164
22. Hans H. Maurer , Exp. & Klin. Toxikol. Univ. d. Saarlandes Homburg	3.352	137
23. Andreas Luch , Bundesinst. f. Risikobew. & Inst. f. Pharmaz. FU Berlin	3.149	150
24. Sven Dänicke , Tierernährung Friedrich-Löffler-Inst. FLI Braunschweig	3.105	246
25. Benedikt Warth , Lebensmittelchem. & Toxikol. Univ. Wien	2.932	77
26. Markus R. Meyer , Exp. & Klin. Toxikol. Univ. d. Saarlandes Homburg	2.856	123
27. Stephan Krähenbühl , Klin. Pharmakol. & Toxikol. Univ.-spital Basel	2.837	130
28. Wendel Wohlleben , Materialphys. & Exp. Toxikol. BASF Ludwigshafen	2.827	77
29. Bennard van Ravenzwaay , Exp. Toxikol. & Ökol. BASF Ludwigshafen	2.758	121
30. Rainer Schuhmacher , Agrarbiotechnol. IFA-Tulln Univ. f. Bodenkultur Wien	2.727	77

So entstehen unsere Tabellen

Berücksichtigt wurden Artikel aus den Jahren 2010 bis 2019 mit mindestens einem Autor mit Adresse im deutschen Sprachraum. Die Zahlen für Zitate und Artikel lieferte die Datenbank „Web of Science“ von Clarivate Analytics (ehemals bei Thomson Reuters). Stichtag war der 15. März 2021.

Die Köpfe publizierten zwischen 2010 und 2019 bevorzugt in Fachblättern zur Toxikologie oder arbeiteten an einem Institut dieser Ausrichtung. Reviews, Meeting Abstracts oder Ähnliches zählten nicht.

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

Listen: Mario Rembold

ActiTrex, Mainz

Scharf gemacht

Mit 3,5 Millionen Euro aus einer erfolgreichen Serie-A-Finanzierungsrunde plant das Mainzer Biotech-Start-up ActiTrex den Schritt in klinische Studien, in denen sich ihre spezielle T-Zell-basierte Therapie beweisen soll.

Bei einer Transplantation von beispielsweise Stammzellen tritt in Leukämie-Patienten mitunter die *Graft-versus-Host-Disease* (GvHD) auf. Dabei attackieren T-Lymphozyten des Transplantats den Empfänger, was zu systemischen Entzündungsreaktionen führen und folglich schwere Organ- und Gewebeschäden bis hin zum Tod verursachen kann. Ausgelöst wird die GvHD vor allem durch CD4-positive T-Lymphozyten des Spenders. Deren Aktivität wiederum kontrollieren regulatorische T-Zellen (Tregs).

Aktivierete regulatorische T-Zellen (ATregs) sollen die abtrünnigen Spender-T-Zellen in Schach halten. Dafür werden Tregs aus dem Patientenblut isoliert, aktiviert und innerhalb von 24 Stunden dem Patienten wieder refundiert. Derart scharf gemacht inhibieren sie die Aktivierung der CD4-positiven Spender-Lymphozyten. Auf diese Weise soll die Wahrscheinlichkeit für eine Abstoßungsreaktion nach einer Transplantation minimiert werden. Noch in diesem Jahr will ActiTrex in Kooperation mit der Medizinischen Klinik III der Universität Mainz klinische Studien zur Behandlung von Leukämiepatienten nach Stammzelltransplantation starten, bei denen das Risiko für eine *Graft-versus-Host-Disease* besonders hoch ist.

ActiTrex wurde 2020 mit der Hautärztin und CEO Andrea Tüttenberg als Spin-off der Universitätsmedizin Mainz gegründet. Investiert in das junge Unternehmen haben jetzt LBBW Venture Capital, Medi Ventures GmbH, High-Tech-Gründerfonds (HTGF) und die Investitions- und Strukturbank Rheinland-Pfalz (ISB). Zusätzliche Unterstützung in Form von 4 Millionen Euro Fördermitteln erhält ActiTrex von GO-Bio, der Gründungsinitiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung. -SM-

GeneQuine Biotherapeutics, Hamburg

Läuft wie geschmiert

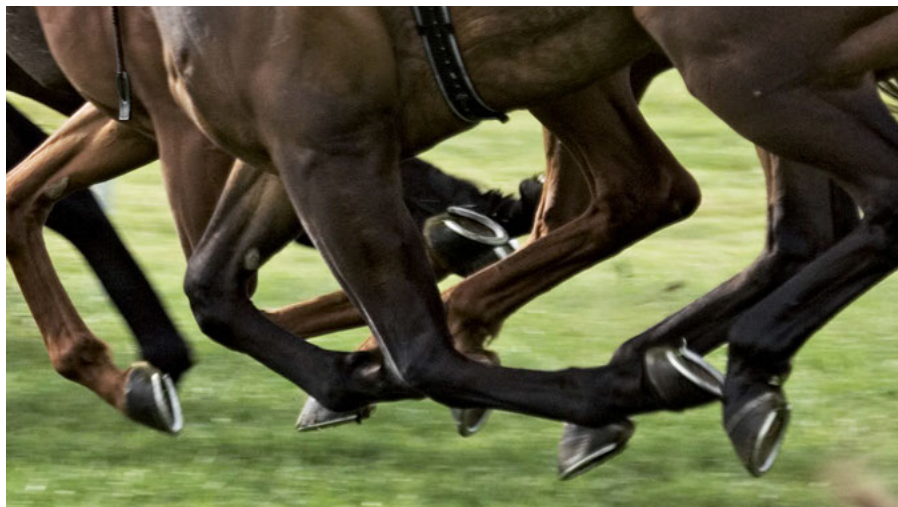


Foto: AdobeStock / markrhiggins

Mit frischen neun Millionen Euro Kapital aus einer Serie-A-Finanzierung sowie eingeworbenem Wandeldarlehen stürzen sich die Hamburger Biotechnologen von GeneQuine Biotherapeutics auf die Weiterentwicklung ihres *Lead*-Kandidaten GQ-303 zur Behandlung von Arthrose.

GQ-303 ist ein *Helper-Dependent-Adenoviral* (HDAd)-Vektor. Diesen nicht-integrierenden Vektoren wurden die viralen Sequenzen entnommen, sodass sie als harmlose Vehikel zuverlässig große Mengen fremder DNA in eine Vielzahl von Zelltypen übertragen. Die Besonderheit: Sie machen das nachhaltig. So soll eine einmalige lokale Injektion des Konstrukts über Jahre zu einer stabilen Produktion des gewünschten Proteins führen.

Auf Basis dieser Technologie hat GeneQuine eine Gentherapievektor-Plattform

entwickelt, die Mensch, Pferd und Hund von allerlei Übel befreien soll. GQ-303 etwa codiert für Proteoglycan 4 – auch Lubricin genannt –, das wiederum als wichtiger Bestandteil der „Gelenkschmiere“ für einen im wahrsten Wortsinn reibungslosen Bewegungsablauf sorgt. Bei Arthrose ist nicht ausreichend Proteoglycan 4 vorhanden. GQ-303 – beispielsweise direkt ins Knie injiziert – soll diesen Mangelzustand korrigieren. Die Hamburger bereiten nun die klinische Phase-1-Studie vor.

Finanziell unterstützt bei ihren Vorhaben werden GeneQuine Biotherapeutics vom US-amerikanischen Pharmaunternehmen Pacira BioSciences, High-Tech-Gründerfonds sowie der Investmentgesellschaft Noshag (Belgien) und Samun Vermögensverwaltung (Hamburg). -SM-

Tranquil Immune, Bonn

Schlafen gelegt

Ebenfalls um übereifrige T-Zellen kümmert sich das ganz frisch gegründete Start-up Tranquil Immune in Bonn und hat sich dafür die Hilfe des dortigen Projektentwicklers Life Science Inkubator (LSI) geholt. Gemeinsam will man die T-Zell-*Silencer*-Technologie des Unternehmens nun weiterentwickeln, sodass womöglich bereits im nächsten Jahr klinische Studien starten könnten.

Die T-Zell-*Silencer* unterdrücken *in vitro* innerhalb von wenigen Minuten die fehlgesteuerte T-Zell-Aktivierung, die bei Autoimmunerkrankungen wie Multipler Sklerose, Morbus Crohn oder rheumatoider Arthritis zu schweren Entzündungsschüben führt. Das gelingt ihnen, indem sie einen der ersten Schritte der biochemischen Signalkaskade in der T-Zelle unterbinden: die Tyrosin-Phosphorylierung von Signalproteinen. Dadurch fällt die T-Zelle in eine Art Ruhezustand, aus dem sie nach einer gewissen Zeit aber auch wieder aufwacht, um ihrer eigentlichen Arbeit nachzugehen.

Die Idee für die T-Zell-*Silencer* stammt von Thomas Harder, der sie über viele Jahre und Stationen in Basel, an der *University of Oxford* und der Otto-von-Guericke-Universität in Magdeburg verfolgt hat.

-SM-

ATAI Life Sciences, Berlin

Zuckerwatte fürs Gehirn

Anfang März hat das erst 2018 gegründete Biotech-Unternehmen ATAI Life Sciences in einer Serie-D-Finanzierungsrunde satte 130 Millionen Euro abgestaubt. Bereits im Herbst des vergangenen Jahres hatte die junge Firma über eine Serie-C-Finanzierung gut 100 Millionen Euro eingesammelt. Mit diesem stattlichen Finanzpolster sollen nun zahlreiche Wirkstoffe aus der umfangreichen Produkt-Pipeline in Richtung klinische Studien beschleunigt werden.

ATAI Life Sciences entwickelt unter anderem Medikamente zur Behandlung psychischer Erkrankungen wie Depressionen oder Angstzustände. Am weitesten fortgeschritten ist ein Arzneimittel gegen behandlungsresistente und schwere Depressionen auf der Basis von Psilocybin. Bekannt ist dieses Indolalkaloid vor allem aus Psilocybin-haltigen Pil-



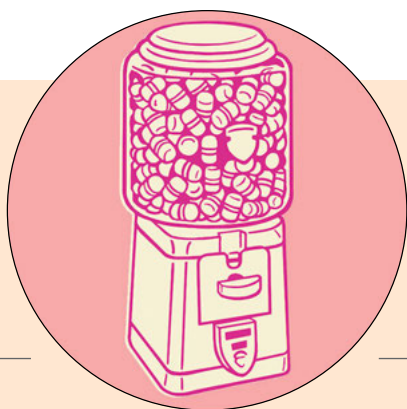
Foto: AdobeStock / Cristina Conti

zen. Der Verzehr sogenannter *Magic Mushrooms* kann zu Halluzinationen und psychischen Zuständen führen.

Das Abbauprodukt des Psilocybins, Psilocin, dockt hochaffin an bestimmten Serotonin-Rezeptoren im Gehirn an und aktiviert diese. Die Folge: Das Gehirn fühlt sich an wie in Zuckerwatte gepackt. Gleichzeitig sorgt der Wirkstoff für eine Art Gehirn-Neustart, sodass Patienten aus dem Depressions-Teufelskreis ausbrechen können. Erste Studien waren erfolgreich.

Zu den ATAI-Investoren gehören neben den bereits bekannten Thiel Capital von Paypal-Mitgründer Peter Thiel sowie der Apeiron Investment Group, einer Holding des ATAI-Gründers Christian Angermayer, auch diverse neue Geldgeber.

-SM-



Wirkstoff des Monats Baloxavir

Die Grippe fiel dieses Jahr praktisch aus. Vielleicht nahm deshalb nur die Fachwelt von der Zulassung eines neuen Medikaments gegen Influenza durch die Europäische Arzneimittelagentur EMA Notiz. Jedenfalls steht jetzt mit Baloxavir (Xofluga®) ein neuer Wirkstoff zur Verfügung, der die Vermehrung der Influenzaviren verhindern und die Genesung unkomplizierter Erkrankter beschleunigen kann. Die virostatistische Wirkung des kleinen Moleküls S-033188 wurde ursprünglich von Mitarbeitern der japanischen Firma Shionogi Seiyaku entdeckt – und anschließend gemeinsam mit Roche zu Baloxavir weiterentwickelt und vermarktet.

Baloxavir hemmt die Cap-abhängige Endonuklease-Aktivität des Polymerase Acidic Proteins (PA). Dieses Enzym ist eine von drei Untereinheiten der viralen RNA-Polymerase (RdRp), die die RNA-Genome und Transkripte der Influenzaviren produziert. Für den Start seiner Transkription nutzt das Virus Primer, die es von mRNAs der Wirtszelle abschneidet. Für diesen frechen Diebstahl – als Cap Snatching bezeichnet – ist das virale PA-Protein zuständig (Nature 458: 914-8). Mutationen am N-Terminus von PA inhibieren den gesamten Enzymkomplex (J. Virol. 80: 7789-98) – womit sich das Enzym als Zielscheibe für Inhibitoren exponiert.

2016 stellten die japanischen Forscher den Inhibitor S-033188 auf einer Konferenz vor. Nur zwei Jahre danach wurden bereits

die Ergebnisse einer Phase-2-Studie mit dem daraus entwickelten Wirkstoff publiziert (New Engl. J. Med. 379: 913-23). In der Phase 3 der sogenannten CAPSTONE-2-Studie reduzierte der Wirkstoff die Dauer der Symptome bei Risikopatienten, die seit höchstens 48 Stunden mit den Erregern H3N2, H1N1, Influenza B oder gemischten Viren infiziert waren und bis dahin geringe Symptome hatten, von 102 auf 72 Stunden (Lancet Infect. Dis. 20:1204-14). In vitro ist Baloxavir überdies auch gegen die Influenzastämme H7N9 und H5N1 wirksam, die gegen Oseltamivir (Tamiflu) resistent sind.

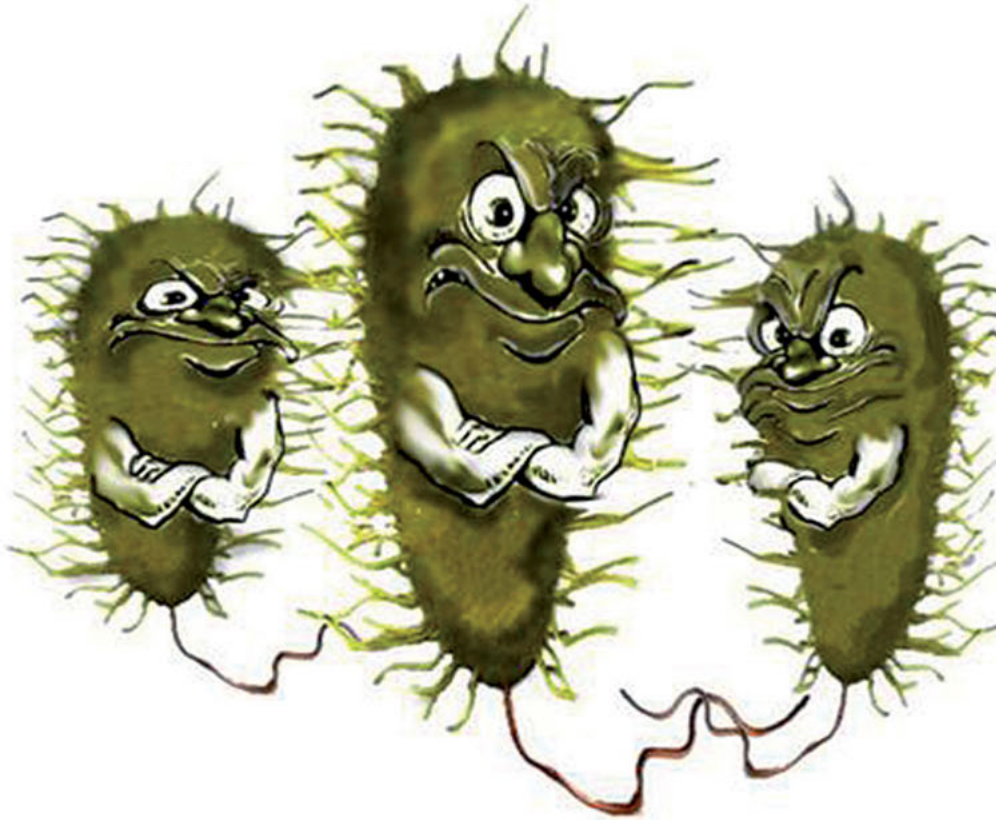
Baloxavir hat zudem auch einen prophylaktischen Effekt: Einer BLOCKSTONE genannten Studie zufolge erkrankten nur 1,9 Prozent der therapierten Haushaltsangehörigen einer infizierten Person so schwer, dass sie klinisch behandelt werden mussten. In der Placebogruppe waren es 13 Prozent (New Engl. J. Med. 383: 309-20).

Natürlich finden Viren immer ein Schlupfloch, so auch in diesem Fall. Bei behandelten und genesenen Personen fanden Forscher eine Mutation der Aminosäure 38 im PA-Protein, die die Bindung des Inhibitors schwächt (Sci. Rep. 8: 9633). Die gute Nachricht jedoch ist: Sie beeinträchtigt auch die Aktivität des Enzyms (P.N.A.S. 117: 8593-8601).

Karin Hollricher

NEUE ANTIBIOTIKA –
AMR ACTION FUND

Die Zeit drängt!



Illustr.: I.K. Afifi

Die Entwicklung neuer Antibiotika ist zeitaufwendig und – vor allem – kostspielig. Investoren zieren sich daher oft, forschenden Biotech-Unternehmen unter die Arme zu greifen. Der Grund: Es lohnt sich nicht. Helfen soll nun ein neues Förderinstrument – der AMR Action Fund.

Jedes Jahr sterben weltweit 700.000 Menschen an Infektionen mit Krankheitserregern, gegen die kein Medikament mehr wirkt. Das sagt die Weltgesundheitsorganisation WHO, und die Zahlen steigen Jahr für Jahr. Prognosen zeichnen ein düsteres Bild und gehen bis 2050 von mehr als zehn Millionen Todesopfern pro Jahr aus. Das Schreckgespenst hat einen Namen: Multiresistente Keime. Dabei handelt es sich um Bakterien, die Antibiotika-Mechanismen erfolgreich umschiffen und gegen die – im wahrsten Wortsinn – kein Kraut gewachsen ist.

Der vermutlich bekannteste und berüchtigtste Keim ist MRSA – Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* –, dessen Name ehrfürchtig auf Krankenhausgängen geflüstert wird. Denn MRSA ist neben Methicillin auch gegen weitere Antibiotika aus der Gruppe der β -Lactame resistent – und zu allem Überfluss auch gegen andere Antibiotika-Klassen. Deshalb spricht man immer häufiger auch von MRSA als multiresistentem *Staphylococcus aureus*. Ganz unabhängig davon, wie man das Kind nun nennt, ist die Prognose für einen Patienten mit MRSA eher schlecht. Und MRSA ist nicht allein auf weiter Flur.

Deshalb wurde im Juli 2020 – inmitten der Corona-Pandemie – der international aktive *AMR Action Fund* gegründet. AMR steht für *Antimicrobial Resistance*. Bis zu vier neue Antibiotika möchte die Initiative bis 2030 in den Markt hieven, unterstützt unter anderem von der WHO. Initiiert hat den Fonds der Pharmaverband IFPMA (*International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations*); so ist es auch wenig erstaunlich, dass zu den Unterstützern – und Investoren – das *Who is Who* der globalen Pharmaszene zählt: Bayer, Amgen, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Pfizer, Merck oder Novartis – 25 Pharma-Riesen beteiligen sich bereits am Fonds, ebenso wie die Europäische Investitionsbank (EIB) und Stiftungen wie etwa der britische Wellcome Trust als Forschungsförderer rund um Medizin und Gesundheit. Just im Februar 2021 gesellte sich auch die Boehringer Ingelheim Stiftung zum illustren Kreis der Investoren und stellte 50 Millionen US-Dollar zur Verfügung. Damit kann der *AMR Action Fund* inzwischen auf mehr als eine Milliarde US-Dollar zurückgreifen.

Fokus auf klinischen Studien

Gefördert werden sollen vor allem kleinere Biotech-Unternehmen, die mit der Finanzierung klinischer Studien an ihre Grenzen stoßen. Basis dafür, wer am Ende den einen oder anderen Euro bekommt, ist die Liste priorisierter bakterieller Erreger der WHO und des *Center for Disease Control* (CDC). Darauf tummeln sich an vorderster Front etwa

Pseudomonas aeruginosa, *Acinetobacter baumannii* sowie Enterobacteriaceae, da diese bei der Entwicklung von Resistenzen besonders kreativ und effizient zu sein scheinen. Unter „Priority 2“ finden sich weitere fiese Keime wie der bereits erwähnte *Staphylococcus aureus*, aber auch *Helicobacter pylori* oder *Enterococcus faecium*. Wer auch immer diesen Krankheitserregern den Garaus machen möchte und dafür in neuartige antibakterielle Medikamente investiert, soll nach dem Wunsch des *AMR Action Fund* Hilfe erhalten – und das nicht nur in Form von Geld. Denn wenn man sich die Liste der Unterstützer anschaut, wird klar, dass dort eine Menge Know-how, Technik und Netzwerke darauf warten, von den Biotech-Firmen genutzt zu werden.

Insgesamt gibt es zahlreiche Antibiotika-Klassen, von denen die Penicilline sicherlich zu den bekanntesten gehören. 1943 kam der erste Wirkstoff aus dieser Gruppe auf den Markt, war damit aber nicht der erste „Bakterienkiller“. Bereits mehr als 30 Jahre zuvor wurde die Arsenverbindung Arsphenamin gegen den Erreger der Syphilis eingesetzt. In den 1940er-, 50er- und 60er-Jahren sprossen dann neue Verbindungen aus dem Boden wie *E.-coli*-Kolonien auf der Agarplatte, darunter zum Beispiel die Tetracycline, Aminoglykoside oder Cephalosporine. Seit den 1970er-Jahren ist es ruhiger geworden. Hervorzuheben sind vielleicht noch die Carbapeneme, die um 1985 auf den Markt kamen und bis heute als Reserve-Antibiotika gelten.

Kleine Änderung, großer Effekt

Natürlich wurden auch später neue Antibiotika entwickelt, die zu einer der Klassen gehören. Meist handelte es sich um verbesserte Wirkstoffe vor allem aus den Klassen der Makrolide, Cephalosporine und Fluorchinolone, die einerseits wirksam gegen Bakterien waren und andererseits im Wettrüsten „Wirkstoff versus Resistenz“ die Nasenspitze wieder einen Millimeter vor die Bakterien schoben.

Nicht immer muss man das Rad neu erfinden, denn die Wirkstoffe an sich sind gut. Manchmal reichen kleinste Modifizierungen, um die Abwehr der Bakterien erneut zu überlisten. Nach diesem Prinzip forscht auch das Schweizer Start-up Juvabis an einem neuen Aminoglykosid-Antibiotikum mit dem Kürzel EBL-1003. Dieser Wirkstoff wartet mit einer im Vergleich zu anderen Aminoglykosiden für die Humanmedizin neuartigen Molekülstruktur auf, wodurch existierende Resistenzen gegen diese Antibiotika-Klasse umgangen werden.

„Dennoch – EBL-1003 ist immer noch ein Aminoglykosid“, sagt Juvabis-CEO Sven Hobbie beinahe entschuldigend. Das jedoch bringt durchaus Vorteile mit sich. „Wir fokussie-

ren uns auf Wirkstoff-Klassen, die klinisch bereits validiert sind, und versuchen, diese besser zu machen“, erklärt er. Der Molekularbiologe ist Mitgründer der jungen Firma, die sich seit 2015 als Spin-off der ETH und Universität Zürich dieser Antibiotika-Klasse widmet.

Viel, aber dennoch nicht genug

Bereits während seiner Doktorarbeit an der ETH Zürich beschäftigte sich Hobbie mit bakteriellen Ribosomen als *Drug Targets*. Und er ist dabei geblieben. Denn EBL-1003 und dessen Basis – Apramycin – hemmen wie alle Aminoglykosid-Antibiotika die Proteinsynthese, indem sie sich bakterielle Ribosome greifen und aus dem Takt bringen. Die Folge sind fehlerhafte mRNAs und nachfolgend Proteine, die nicht mehr funktionsfähig sind. Da alle Bakterien ständig Proteine synthetisieren, treffen Aminoglykosid-Antibiotika sowohl sich teilende als auch sich nicht teilende Erreger. Ein Keim, der normalerweise empfindlich auf Aminoglykosid-Antibiotika reagiert, ist *Pseudomonas aeruginosa*, der bei Menschen mit zystischer Fibrose zu schweren Lungenentzündungen führen kann.

Apramycin selbst ist zwar schon lange bekannt, allerdings bisher nur in der Veterinärmedizin zugelassen. Schweine oder Hühner profitieren von der Breitspektrum-Aktivität, die sich auch gegen *Acinetobacter baumannii* und andere gramnegative Bakterien richtet. „Apramycin und EBL-1003 sind tatsächlich dasselbe Molekül, allerdings ist EBL-1003 die kristalline und damit hochreine Form“, erklärt Hobbie. „Dadurch ist es deutlich verträglicher als der Naturstoff Apramycin.“ Aminoglykoside neigen nämlich dazu, Nieren zu schädigen. Die geringere Toxizität von EBL-1003 ermöglicht einen deutlich effizienteren Einsatz auch beim Menschen.

Im November 2020 schloss Juvabis eine klinische Phase-1-Studie ab, alle gesunden Probanden vertrugen den Wirkstoff gut. Nun könnte es mit Volldampf in die weitere klinische Testung gehen. Aber: „Wir mussten das Team vorübergehend reduzieren, weil wir aktuell relativ knapp bei Kasse sind“, sagt der Geschäftsführer. Damit schrumpfte die Juvabis-Belegschaft auf nunmehr vier Mitarbeiter.

Hobbie fiel es schwer, Mitarbeiter zu entlassen. Denn er weiß, dass in einem Start-up alle immer mit viel Engagement dabei sind. Trotzdem will er nicht jammern, wie er sagt. „Wir sind überhaupt erst so weit gekommen, weil wir umfangreich gefördert wurden.“ Und zwar von dem Projekt ENABLE (*European gramnegative Anti-Bacterial Engine*), welches wiederum vom EU-Forschungsförderinstrument IMI (*Innovative Medicines Initiative*) unterstützt wird. Trotzdem wäre der *AMR*

Action Fund jetzt der perfekte Übergang gewesen, um nahtlos und in voller Stärke in die Phase 2 zu starten. „Jetzt verzögert sich erst einmal alles, denn ohne frisches Kapital können wir die anstehenden klinischen Studien nicht finanzieren“, sagt Hobbie.

Ewiges Katz- und Maus-Spiel

Etwas weiter sind die Forscher von Allegra Therapeutics (Lörrach und Saint-Louis/Frankreich), einem 2013 gegründeten biopharmazeutischen Unternehmen. Bereits von Anfang an dabei ist Iain Buchanan, Biochemiker mit reichlich Erfahrung in der pharmazeutischen Industrie und speziell mit Antibiotika. Jetzt hat er als Mitglied des *Supervisory Board* ein wachsames Auge auf Wissenschaft und Zahlen.

Allecras Kombinationstherapie Cefepim/Enmetazobactam hat bereits erfolgreich die Phase 3 der klinischen Testungen abgeschlossen. Noch in diesem Jahr möchte Allegra die Marktzulassung beantragen. Cefepim ist ein Cephalosporin der vierten Generation, ein Breitspektrum-Antibiotikum, welches ebenfalls gegen das gramnegative Stäbchen *Pseudomonas aeruginosa* wirkt. Mit seinem β -Lactam-Ring ähnelt Cefepim – wie alle β -Lactam-Antibiotika – strukturell D-Analyl-D-Alanin, einem Substrat der bakteriellen D-Alanin-Transpeptidase. Die wiederum ist essentiell für den Aufbau der Zellwand. Als Substratanaloga hemmen β -Lactam-Antibiotika das Enzym irreversibel. Das überlebt auch das fieseste Bakterium nicht – so es denn eine Zellwand hat. Außer den Cephalosporinen gehören zum Beispiel auch die Penicilline und die Carbapeneme zu den β -Lactam-Antibiotika.

Wegen ihres breiten Wirkspektrums werden Cefepim und Co. entsprechend häufig eingesetzt. Das hat Spuren hinterlassen. Denn einige Bakterien haben aufgerüstet und exprimieren β -Lactamasen. Diese zerschnippeln den Lactam-Ring, wodurch β -Lactam-Antibiotika nutzlos werden. Deshalb haben findige Forscher Inhibitoren der β -Lactamasen entwickelt. Bei gleichzeitiger Gabe halten diese dem β -Lactam-Antibiotikum die lästigen Lactamasen vom Hals. Ein solcher Serin- β -Lactamase-Inhibitor ist Enmetazobactam. „Enmetazobactam schützt gewissermaßen die Aktivität von Cefepim und verhindert, dass der Wirkstoff degradiert wird“, sagt Buchanan.

Genauer gesagt ist Enmetazobactam ein Inhibitor der *Extended-Spectrum β -Lactamasen* (ESBL). Diese ESBLs tummeln sich besonders häufig in Enterobacteriaceae, beispielsweise *Klebsiella pneumoniae* oder dem alten Bekannten *Escherichia coli*, und machen antimikrobiellen Therapien das Leben schwer. Laut CDC sind ESBLs inzwischen die vorherrschenden β -Lactamasen und vermutlich die

bakterielle Antwort auf die β -Lactame der neueren Generationen.

„Es ist ein ewiges Katz- und Maus-Spiel zwischen dem Chemiker und den Bakterien“, sagt Buchanan und fügt hinzu: „Letztendlich werden die Bakterien immer gewinnen.“ Sie haben einfach den längeren Atem. Dennoch ist Buchanan optimistisch. „Wir entwickeln ständig neue Wirkstoffe, und das auch mit Erfolg. Dafür sind aber solche Programme wie der *AMR Action Fund* essentiell, um kleinere Firmen zu unterstützen“, sagt er. Denn wenn gleich Allegra schon ein beträchtliches Stück des Weges zur Zulassung geschafft hat, fallen noch weitere Gebühren an, werden weitere Studien gefordert oder Anwendungserweiterungen untersucht. Dafür hofft die Firma auf ein Stück vom Fonds-Kuchen, denn: „Die Arbeit ist noch lange nicht zu Ende.“

Auch bei anderen Medikamentenklassen kostet die Entwicklung neuer Wirkstoffe einen

res mehr wirkt. Denn es ist nur eine Frage der Zeit – und der Häufigkeit des Einsatzes –, bis die Bakterien auch gegen neue Antibiotika wieder eine Resistenz entwickeln.

Der Anreiz fehlt

Der Gedanke ist also: Neue, noch wirksame Antibiotika möglichst sparsam einsetzen, um immer noch ein Ass im Ärmel zu haben. Aus ökonomischer Sicht ist das allerdings wenig wünschenswert. Welcher Geldgeber investiert freiwillig Millionen in die Entwicklung eines Wirkstoffs, der anschließend möglichst gar nicht oder nur selten eingesetzt wird? „Große Pharmafirmen und Geldgeber sind in der Regel keine Altruisten, sondern investieren in Dinge, die gute Aussichten auf Gewinn versprechen“, sagt auch Juvabis-CEO Hobbie. Kurz gesagt: Die Entwicklung neuer Antibiotika lohnt sich nicht. Das ist ein enormes Dilemma.

Illustr.: AMR Action Fund



AMR Action Fund: Geld und Botschaft zugleich...

Haufen Geld. Besonders die klinischen Studien schlagen gut und gerne mit mehreren Hundert Millionen Euro zu Buche. Dennoch scheint die Antibiotika-Branche besonders unter Geldmangel zu ächzen. Die Rede ist sogar von einer Antibiotika-Krise. Aber warum ist das so? Warum finden sich keine solventen Investoren, die neue Antibiotikum-Kandidaten auf ihrem Weg auf den Markt begleiten?

Für Pharma kaum lohnend

Das liegt an einem Paradoxon, das speziell die Antibiotika betrifft. Neue Wirkstoffe gegen multiresistente Keime werden dringend benötigt, denn die Zahl der noch nicht von Resistenzen betroffenen Antibiotika ist inzwischen verschwindend gering. Gleichzeitig soll solch ein potenzielles neues Bollwerk gegen „Problemkeime“ natürlich nur in absoluten Notfällen eingesetzt werden – also als Reserve der Reserve und wenn wirklich nichts ande-

Trotzdem gibt es Firmen, die sich an das Abenteuer Antibiotikum-Entwicklung wagen. Dazu gehören natürlich auch die Großen, die solche Projekte mitschleifen oder querfinanzieren, wie es so schön heißt – zum Beispiel AstraZeneca, Roche oder Sanofi. Und dann sind da die kleinen und mittelgroßen Unternehmen, wie Juvabis oder Allegra, deren Antibiotikum manchmal sogar das einzige Produkt in der Pipeline ist. Weltweit gehören etwa fünfzig Firmen in dieser Gruppe. Alle gemeinsam sorgen dafür, dass sich aktuell knapp sechzig neue Wirkstoffe oder Wirkstoff-Kombinationen in der klinischen Entwicklung ab Phase 2 befinden – und entsprechend mehr in früheren Stadien.

Dabei sind die frühen Stadien meist nicht das Problem, denn dort greifen Förderinstrumente wie die europäische IML, der US-amerikanische CARB-X (*Combating Antibiotic-Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator*) oder die *Biomedical Advanced Research and*

Developmental Authority (BARDA). Sie kreieren sogenannte „Stoß-Anreize“ (*Push Incentives*) für die Geförderten – das heißt, sie stellen vielversprechenden Ideen Geld und Infrastruktur zur Verfügung und schaffen damit ein perfektes Forschungsumfeld auch für kleine Biotechs. Am Ende der Entwicklung wiederum, wenn es um die letzten klinischen Studien und die Marktzulassung geht, zerrn potenzielle Käufer (*Pull Incentives*) am Produkt – zumindest theoretisch. Denn bei den Antibiotika fehlt dieser Anreiz.

Gökhan Batur sieht einen Grund dafür nicht nur in der mangelnden Zahlungsbereitschaft der Investoren, sondern beispielsweise auch in den Fallpauschalen im Gesundheitssystem: „Wenn ein Krankenhaus für eine Patientin oder einen Patienten einen fixen Betrag pro Tag bekommt, unabhängig vom tatsächlich geleisteten Aufwand, dann greifen die Entscheider im Zweifelsfall womöglich auch

OMPTAs (*Outer Membran Protein Targeting Antibiotics*). Dafür haben sie mehrere Tausend natürlich vorkommende wie auch synthetische makrozyklische Peptide gescreent. „Auf diese Weise haben wir einen Wirkstoff gefunden, der spezifisch gegen *Pseudomonas aeruginosa* wirkt“, sagt Daniel Obrecht. Der Chemiker hat Polyphor 1996 mitgegründet und ist als CSO für die Forschung und Entwicklung in der Firma zuständig. Weitere chemische Modifizierungen lieferten schließlich das entsprechende Produkt POL7080, oder Murepavadin.

Im Gegensatz zu grampositiven Bakterien, deren Zellwand aus einer inneren Membran und einer dicken Peptidoglykanschicht besteht, sind gramnegative Bakterien von einer zusätzlichen, äußeren Membran umgeben. In diese eingelagert sind Lipopolysaccharide (LPS), die für die Integrität der Zellmembran wichtig sind und das Bakterium vor chemischen Einflüssen schützen – zum Beispiel gegen Antibiotika. Damit Lipopolysaccharide ordentlich eingebaut werden können, werden sie zunächst in der Bakterienzelle synthetisiert und dann etwa über den Lipopolysaccharid-Transporter D (LptD) an die Membranoberfläche gebracht.

Genau diesen greift Polyphors erstes OMPTA Murepavadin an. Das zyklische Peptid aus 14 Aminosäuren basiert auf dem antimikrobiellen Peptid Protegrin-1. Protegrin-1 formt eine Pore in der Zellmembran der Bakterien und induziert dadurch den Zelltod. Murepavadin – als

Weiterentwicklung dieses Peptids – bildet eine zyklische β -Hairpin-Struktur. Diese blockiert das Transportprotein LptD, sodass die Lipopolysaccharide nicht mehr korrekt in die äußere Membran eingebaut werden können. Die Zelle stirbt daraufhin ab.

Speziell und breit

Das Besondere daran: Murepavadin muss dazu nicht einmal in die bakterielle Zelle hinein. „Das ist ein enormer Vorteil gegenüber vielen anderen Antibiotika, vor allem mit Blick auf mögliche Resistenzen“, sagt Obrecht. In entsprechenden Experimenten schlug sich Murepavadin vielversprechend. Damit könnte dieses OMPTA eine neue Waffe gegen *Pseudomonas-aeruginosa*-induzierte Lungenentzündung bei zystischer Fibrose werden.

Natürlich sind auch Breitspektrum-Antibiotika weiterhin wichtig. „Wenn eine Patientin oder ein Patient mit einer schweren Infektion

ins Krankenhaus kommt, dann kann nicht gewartet werden, bis der Erreger identifiziert ist“, sagt Batur. Denn mit jeder Stunde steigt das Risiko, an einer solchen Infektion zu versterben. „Deshalb muss man solche Patienten zunächst mit möglichst breit wirkenden Antibiotika bombardieren“, ergänzt er. Erst wenn der Erreger entlarvt ist, kann man ihm mit einem spezifischen Antibiotikum zu Leibe rücken.

Klares Signal an die Länder

Inzwischen sind überdies noch weitere OMPTAs in der Polyphor-Pipeline. Finanziert wird die Forschung unter anderem vom bereits erwähnten US-amerikanischen Förderinstrument CARB-X. Inhalierbares Murepavadin ist aktuell in der klinischen Phase 1, die anderen Projekte stehen noch davor. Bislang können alle Projekte mit externen Fördermitteln finanziert werden.

Trotzdem wird bei Polyphor der *AMR Action Fund* mit Interesse beobachtet. „Der Fonds hat das Potenzial, die Lücke zwischen *Push* und *Pull Incentives* zu überbrücken, indem er sich auf Wirkstoffe in den kostspieligen klinischen Phasen 2 und 3 konzentriert“, sagt Batur. Gleichzeitig sei der Fonds aber auch ein klares Signal der Pharmaindustrie an die Regierungen der Länder: „Seht her, wir finanzieren Forschung, die für das Gemeinwohl wichtig ist. Nun ist es an euch, den entsprechenden Bedarf, also *Pull Incentives*, zu schaffen.“ Eine solche Forderung formulieren auch die Köpfe hinter dem *AMR Action Fund*. So soll der Fonds „eine Allianz aus Industrie- und Nicht-Industrie-Partnern zusammenbringen [...] in der Hoffnung, Regierungen den Anstoß zum Umsetzen von Marktformen zu geben, die wieder nachhaltige Investitionen in die Antibiotika-Pipeline ermöglichen.“

„Eigentlich sind sich alle einig, dass es so nicht weitergehen kann“, ergänzt Sven Hobbie mit Blick auf die prekäre Situation Antibiotika-entwickelnder Biotech-Firmen. „Wir fahren auf Sicht. Das ist extrem schwierig, und damit spreche ich nicht nur für uns, sondern für die gesamte Industrie.“ Inwieweit der *AMR Action Fund* der Branche Erleichterung verschafft, wird sich in den kommenden Jahren zeigen. Bislang sind noch keine Gelder verteilt. Ursprünglich sollte damit bereits Ende 2020 begonnen werden, nun ist bereits das zweite Quartal 2021 im Gespräch. Auf die *Laborjournal*-Anfrage zum aktuellen Zeitplan hüllte sich das Team hinter dem *AMR Action Fund* in Schweigen (*Stand: 17.03.21*). Dabei wissen doch alle, die in irgendeiner Weise mit Antibiotika und resistenten Bakterien zu tun haben: Die Zeit drängt.

Sigrid März



... im Kampf gegen multiresistente Bakterien.

mal zum günstigeren Antibiotikum statt zum neuen, wirksameren“, ist er überzeugt. Batur ist seit 2019 beim Schweizer Biotech-Unternehmen Polyphor (Allschwil bei Basel) beschäftigt, seit 2020 als CEO. Vorher hat er 15 Jahre lang bei Merck (USA) gearbeitet, die letzten acht Jahre in der Antibiotika-Entwicklung. Die Problematik ist für ihn also nicht neu. Eine Möglichkeit wäre es, sagt er, die *Pull Incentives* zu erhöhen, zum Beispiel mithilfe des Staates. Dann könnten zusätzliche Prämien auf Antibiotika, vorbei an den Fallpauschalen, die Entscheidung für neue Antibiotika erleichtern – und damit vielen Menschen das Leben retten.

Neue Wirkstoff-Klassen gefragt

Auch Batur's Firma Polyphor arbeitet an neuartigen Antibiotika. Mit der Hilfe ihrer Macrocyclic-Plattform haben die Schweizer eine völlig neue Klasse von Antibiotika gegen gramnegative Bakterien entwickelt, die

FIRMENPORTRAIT ARCTOS MEDICAL, BERN

Es werde Licht

Das Berner Start-up ARCTOS medical peppt mithilfe von Optogenetik Bipolarzellen in der Netzhaut auf, damit diese die Funktion defekter Photorezeptoren übernehmen. Das hehre Ziel: Blinde wieder sehend machen.

Was wir bisher nur aus dem Neuen Testament der Bibel kennen, scheint in greifbare Nähe zu rücken. Menschen, die wegen degenerierter Stäbchen und Zapfen nichts mehr oder nur noch sehr wenig sehen können, sollen bald wieder Hell und Dunkel unterscheiden, ja sogar Strukturen erkennen können – und das alles mittels eines optogenetischen Kniffs. Daran arbeiten Sonja Kleinlogel und ihr Team von ARCTOS medical. Aber der Reihe nach ...

Die gebürtige Bernerin Kleinlogel studierte Biochemie an den Universitäten Bern und Basel. Früh merkte sie jedoch, dass eigentlich die Neurophysiologie „ihr Ding“ ist, sodass sie bereits ihre Diplomarbeit über metabotrope – also den Stoffwechsel regulierende – Glutamat-Rezeptoren schrieb.

Jahr reichten sie und ihr Mann Michiel van Wyk ein erstes Patent ein: Lichtsensitive chimäre G-Protein-gekoppelte Rezeptor-Proteine – genauer: ein durch Licht steuerbarer metabotroper Glutamat-Rezeptor 6 (mGluR6). Das war gleichzeitig die Geburt von ARCTOS medical.

Zumindest theoretisch, denn die Firma an sich, mit dem heutigen Namen und allem Drum und Dran, entwickelte sich von da ab erstmal langsam. „Auf einem ornithologischen Spaziergang lernte ich Thomas Seebeck von der Uni Bern kennen“, erinnert sich Kleinlogel. Man kam ins Gespräch, fachsimpelte – bis Seebeck sagte, dass er „da einen kenne“. Und so saß Sonja Kleinlogel ein paar Tage später im Büro von Walter Inäbni, Inhaber und Geschäftsführer des Schweizer Medizintechn-

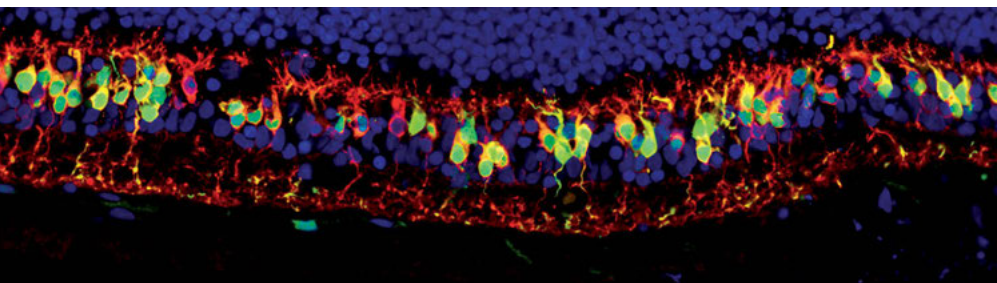
ser Team um Mitarbeiter von uniQure erweitert. Diese niederländische Firma war bereits in den 1990er-Jahren als Pionier der Gentherapie mit Adeno-assoziierten Viren unterwegs.“

Bald war die Truppe somit auf neun Mitarbeiter angewachsen. Nötiges Kapital für erste klinische Studien folgte in einer Finanzierungsrunde im Dezember 2019, in welcher der Novartis Venture Fund sowie NanoDimension Venture insgesamt acht Millionen Schweizer Franken investierten. Kleinlogel, die bis dahin noch als CEO fungierte, gab die Geschäftsführung an Kostas Kaloulis ab und überwacht seitdem als *Scientific Advisor* die wissenschaftlichen Geschicke der Firma. Und noch etwas tat sich: Aus Haag-Streit Medtech wurde die ARCTOS medical AG.

ARCTOS medicals „Baby“ heißt ARC004 und ist eine optogenetische Gentherapie zur Behandlung von degenerativen Erkrankungen der Photorezeptoren in der Netzhaut, die zu teilweiser oder vollständiger Erblindung führen. Dazu gehören etwa die altersbedingte Makuladegeneration oder die erbliche Erkrankung Retinopathia pigmentosa (früher: Retinitis pigmentosa). Bei beiden Erkrankungen sterben Stäbchen und Zapfen nach und nach ab, während andere retinale Zellen weiterhin intakt sind. Bisher zugelassene Medikamente können – wenn es gut läuft – die Erblindung herauszögern, sie aber weder verhindern, geschweige denn rückgängig machen.

Tageslicht muss reichen

Erste Versuche, das zu ändern, gehen zurück in die frühen 2000er-Jahre. Der Neurobiologe Zhuo-Hua Pan, Professor für Anatomie und Zellbiologie an der *Wayne State University School of Medicine*, war in der Lage, Zellen der Netzhaut zu künstlichen Photorezeptor-Zellen umzuprogrammieren. Dafür nutzte er das Channelrhodopsin-2 (ChR2) aus Grünalgen, das als lichtgesteuerter Kanal Ganglienzellen lichtsensitiv machte. Die Ganglienzellen wiederum machten das, was sie immer taten: Sie leiteten den Reiz weiter und meldeten „Licht“. Das US-Unternehmen RetroSense Therapeutics übernahm die klinische Testung des Ansatzes, wurde allerdings 2016 vom irischen Pharmaunternehmen Allergan aufgekauft, welches wiederum vier Jahre später vom US-Pharmariesen AbbVie übernommen wurde. Da verliert sich die Spur.



Netzhaut nach Opto-mGluR6-Gentherapie, die Bipolarzellen (grün) lichtempfindlich – und damit „sehend“ – macht.

Fotos (2): Uni Bern / zvg

Im Jahr 2000 zog es sie in die Ferne – und in die Welt des Sehens. In ihrer Doktorarbeit studierte sie Fangschreckenkrebe am *Vision, Touch and Hearing Research Center* der Universität von Queensland in Australien: „Das sind schon extrem coole Krebe, mit riesigen Augen und drei Pseudopupillen. Wir Menschen haben nur drei Farbrezeptoren, die Krebe zwölf“, schwärmt Kleinlogel auch heute noch. Und so blieb sie nach erfolgreicher Dissertation dort noch für einen dreijährigen Postdoc im Labor von Justin Marshall.

Ein folgenreicher Spaziergang

Zurück in Europa heuerte Kleinlogel beim Optogenetik-Pionier Ernst Bamberg am Max-Planck-Institut für Biophysik in Frankfurt an. Gemeinsam erforschten sie Kanalrhodopsine, also lichtsensitive Ionenkanäle aus Algen.

Mit diesem Gesamtpaket an Hintergrundwissen – Augen, metabotrope Glutamat-Rezeptoren und Optogenetik – kehrte Kleinlogel 2012 nach Bern zurück. Noch im selben

Herstellers Haag-Streit mit Schwerpunkten in Ophthalmologie und Optometrie. Inäbni erkannte das Potenzial der Forschung von Kleinlogel und ihrem Team. Und er wusste, dass die Kommission für Technologie und Innovation (seit 2018: Innosuisse) als Innovationsförderagentur der Schweiz eine Million Schweizer Franken für wissenschaftsbasierte Projekte und Start-ups zur Verfügung stellte. Voraussetzung: Die Idee wurde gemeinsam von Academia und Industrie umgesetzt. Also gründeten Sonja Kleinlogel, Michiel van Wyk sowie Walter Inäbni als Investor ein Spin-off der Uni Bern – die Haag-Streit Medtech. Es vergingen sechs Jahre intensiver Forschung, in der Kleinlogel die Forschungsgruppe *Translational Optogenetics* am Institut für Physiologie der Universität Bern leitete, sich „nebenbei“ habilitierte und zahlreiche Auszeichnungen für ihre Arbeit einsammelte. 2018 war klar, dass die Idee zu groß für das Uni-Labor war und es somit Zeit wurde, den Schritt in Richtung Anwendung und Klinik zu wagen. Dafür holte sich Kleinlogel Hilfe: „Wir haben un-

Die Pariser von GenSight Biologics sind hingegen mit einem ähnlichen Ansatz aktuell in der klinischen Phase 1/2. Auch bei ihrem Konstrukt GS030 handelt es sich um ein photoaktivierbares Kanalrhodopsin, das die retinalen Ganglienzellen lichtempfindlich machen soll. Allerdings schreibt GenSight auf seiner Webseite, dass auch nach erfolgreicher Gentherapie „ein Sehen unter normalen Tageslichtbedingungen ohne weitere Eingriffe wahrscheinlich nicht möglich“ sein wird. Da liegt das Manko der Kanalrhodopsine: Sie sind nicht sensitiv genug.

Bei klassischen optogenetischen Ansätzen ist das nicht dramatisch, denn auf sensorische Neuronen in Zellkulturen kann der Experimentator mit ordentlich Licht draufballern, in der Regel mit einem Laser. Selbst Neurone im Gehirn kann man über Lichtleiter gut mit reichlich Photonen beschießen. Beim Auge ist das jedoch eher nicht förderlich – und vor allem nicht alltagstauglich. Die Photorezeptoren – so sie denn funktionieren – sind sehr sensitiv und kommen mit sehr wenig Licht aus, um ihre Arbeit zu erledigen. Optimalerweise sollte also auch den modifizierten Retinazellen Tageslicht ausreichen.

Rezeptor mit Licht-Antenne

Um das Prinzip zu veranschaulichen, verfolgen wir einmal den Weg des Lichts durch das menschliche Auge: Photonen passieren Hornhaut, Linse, Glaskörper und zahlreiche Neuroenschichten in der Retina, bevor sie auf die Rhodopsine der Photorezeptoren – Stäbchen und Zapfen – treffen. Dort sorgt ein eintreffendes Lichtsignal dafür, dass die Photorezeptorzellen die Ausschüttung des Neurotransmitters Glutamat drosseln. Das wiederum messen unter anderem Bipolarzellen, die das Signal weiter über die Ganglienzellen Richtung Sehnerv und damit zum Gehirn schicken. Die Bipolarzellen sind allerdings ein wenig *tricky*, denn es gibt OFF- und ON-Bipolarzellen. Letztere werden aktiviert, wenn sie wenig Glutamat von den Photorezeptoren erhalten, also wenn Licht auf die Netzhaut fällt – während es beim OFF-Typus genau andersherum ist.

Wenn eine Gentherapie nun also sowohl die OFF- als auch die ON-Bipolarzellen träge, würde dies zu Chaos in der Netzhaut führen. „Neuronale Netzwerke sind wahnsinnig kompliziert“, fasst Kleinlogel daher treffend zusammen. Aber mit einem Kniff umgeht ARCTOS die Problematik: Kleinlogel und ihr Team haben sich den metabotropen Glutamatrezeptor (mGLUR) 6 vorgeknöpft, einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor (GPCR), der ausschließlich auf ON-Bipolarzellen exprimiert wird.

Damit sind wir wieder bei ARC004. „Wir haben eine lichtensitive Antenne an den

Glutamatrezeptor gebastelt“, erklärt Kleinlogel. „Das heißt, die ON-Bipolarzellen selbst werden lichtsensitiv und übernehmen fortan die Aufgabe der verkümmerten Photorezeptoren.“ Das Ergebnis ist dann das gleiche, als wenn der Photorezeptor Glutamat ausschütten würde. „Wir schubsen die endogene Kaskade also einfach eine Stufe weiter unten an.“

Ein großer Vorteil ist, dass das Protein vollständig human ist – im Gegensatz zu den Algen-Kanalrhodopsinen. Das verspricht eine bessere Verträglichkeit und Funktionalität. Der chimäre Rezeptor Opto-mGluR6 besteht aus der lichtsensitiven Domäne des Photopigments Melanopsin sowie dem intrazellulären



Sonja Kleinlogel – Neurophysiologie ist „ihr Ding“.

Teil von mGluR6. Als Genfähre nutzen die ARCTOS-Forscher ein Adeno-assoziiertes Virus (AAV). „Alle viralen Gene sind entfernt. Was übrig bleibt, ist eine klebrige Virushülle, das Capsid, mit der man die DNA an seinen Zielort transportieren kann“, sagt Kleinlogel. Je nach Modifizierung der Oberflächenstrukturen binden die Viren-Taxis nur an bestimmte Zellen.

Ein weiteres Schmäckerl ist der hochspezifische Promotor. „Diese Sequenzen sind normalerweise riesengroß und passen nicht in ein Capsid“, sagt Kleinlogel. Vor allem nicht, wenn noch ein Gen mit muss. „Wir haben einen Promotor entwickelt, der bei einem Bruchteil der Sequenzlänge die volle Wirkung entfaltet.“ Zudem haben Kleinlogel und ihr Team die Lichtsensitivität ihrer optogenetischen Werkzeuge dermaßen verfeinert, dass sie auch auf normales Tageslicht reagieren.

Präklinische Versuche mit blinden Mäusen zeigen, dass deren Sehfähigkeit wieder hergestellt wird. Die behandelten Tiere erkennen tatsächlich Muster. Die Schweizer Forscher

hoffen also, dass Menschen nach der Behandlung mit ARC004 nicht nur Hell und Dunkel unterscheiden können, sondern sogar Gesichter, grobe Umrisse oder heranfahrende Autos erkennen. Ob dem so ist, müssen nun die folgenden klinischen Studien zeigen.

Noch eine Barriere ...

Bislang müssen die AAV-Fähren mit ihrer kostbaren Fracht noch direkt hinter die Retina gespritzt werden. Dies geschieht unter Vollnarkose. Erreicht das Gen für den Design-Rezeptor die Bipolarzellen, bleibt die DNA dort als Episom, also ringförmige DNA-Einheit, neben der genomischen DNA in der Zelle – nach bisherigen Erkenntnissen laut Kleinlogel jahrelang oder sogar ein Leben lang. Eine einmalige Behandlung reicht also aus.

Dennoch wäre es natürlich wünschenswert, wenn eine Injektion in den Glaskörper des Auges möglich wäre. Denn das geht unter lokaler Betäubung und ambulant, also ruckzuck. Zudem ist die Gefahr geringer, die Netzhaut bei einem solchen vergleichsweise einfachen Eingriff zu beschädigen. Aktuell scheitern die Transport-Viren aber noch an der inneren Grenzmembran (ILM, *Inner Limiting Membrane*), die den Glaskörper von der Retina trennt. Diese Barriere zu umgehen, auch daran arbeiten Kleinlogel und ihr Team.

Aber nicht nur daran: Die Optogenetik-Spezialistin ist außerdem Teil des interdisziplinären Forschungsprojekts SOL (*Switchable rhodopsins in life sciences*). In den kommenden sechs Jahren sollen Zellaktivitäten im gesamten Körper mittels Lichtimpulsen steuerbar gemacht werden und damit neue Therapieformen ermöglichen. Dafür spendiert der Europäische Forschungsrat (ERC) zehn Millionen Euro. Mit dabei sind der Strukturbiologe und GPCR-Experte Gebhard Schertler vom Paul Scherrer Institut in Villigen/Schweiz, der Biophysiker Peter Hegemann von der Humboldt-Universität Berlin, der als einer der Mitbegründer der Optogenetik-Technologie gilt, sowie Rob Lucas, Neurobiologe von der *University of Manchester* (Großbritannien), der sich mit der funktionellen Charakterisierung neuartiger Opsine auskennt.

Diese geballte Expertise stürzt sich jetzt auf sämtliche G-Protein-gekoppelten Rezeptoren des menschlichen Körpers. „GPCRs sind modulatorische Rezeptoren, die man in fast jedem Zelltyp findet. Das macht sie zu perfekten Angriffspunkten für Medikamente“, sagt Kleinlogel. Das Ziel: Eine *Toolbox* mit lichtgesteuerten GPCRs, sogenannten OptoGPCRs, um physiologische Prozesse besser zu verstehen – und schlussendlich „Optopharmaka“ zu entwickeln.

Sigrid März



PRODUKTÜBERSICHT: GEL-DOKUMENTATIONS-SYSTEME

Vielseitige Bildermacher

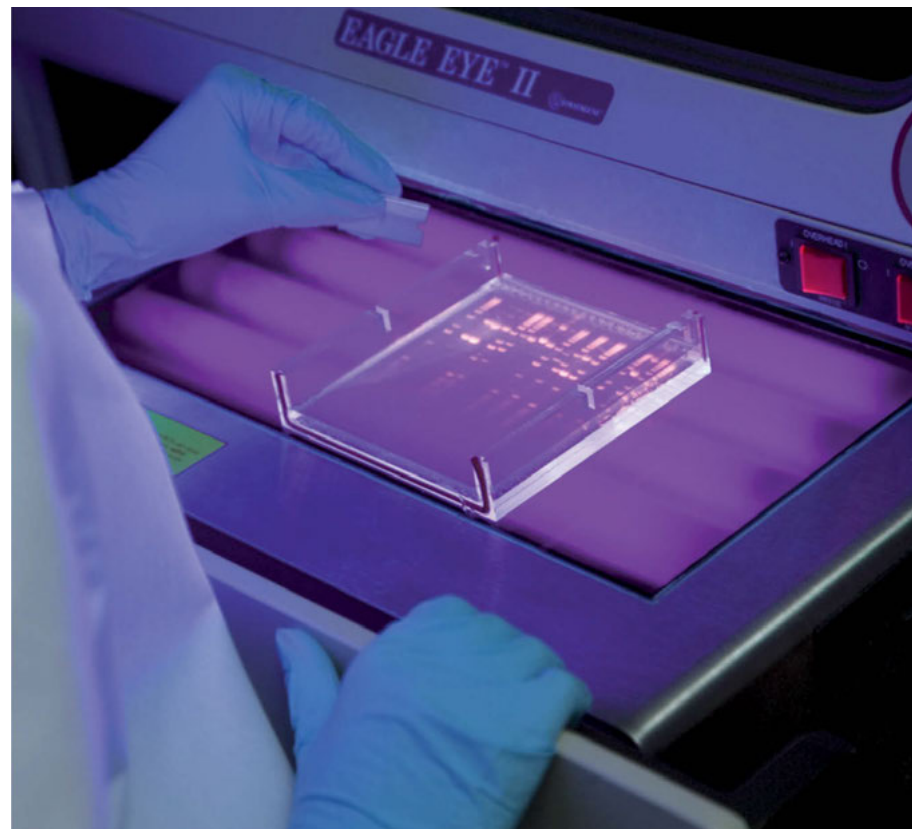
Aufnahmen von Gel- oder Western-Blot-Banden sind oft entscheidende Beweisstücke für durchgeführte Experimente. Umso wichtiger ist ein Imager, der glasklare, unverfälschte Bilder liefert.

Wenn das Nukleinsäure- oder Proteingel gelaufen ist oder die Proteine auf der Western-Blot-Membran angekommen sind, geht es mit Gel oder Blot zumeist schnurstracks zum Gel-Dokumentations-System, um die Banden auszuwerten und im analogen oder digitalen Laborbuch festzuhalten. Im einfachsten Fall reicht hierzu eine digitale Version der guten alten GelCam, die bis zum Ende der analogen Fotografie in vielen Laboren eingesetzt wurde. Die ursprüngliche, in die pyramidenförmige Dunkelhaube der GelCam integrierte Sofortbildkamera ersetzen die Hersteller durch eine digitale Kamera, die man an einen PC mit installierter Bildaufnahme-Software anschließen kann. Noch ein passender UV-Beleuchtungstisch alias UV-Transilluminator dazu und fertig ist ein einfaches und günstiges, aber grundsolides *Imaging*-System für die Dokumentation fluoreszenzgefärbter Nukleinsäuren oder Proteine in Agarose- beziehungsweise Acrylamid-Gelen.

Ergänzt mit einem Weißlicht-Transilluminator oder einer Weißlicht-Konvertierungsplatte, die das UV-Licht des Illuminators in weißes Licht umwandelt, funktionieren die digitalen Erben der GelCam auch mit Protein-Gelen, die mit Coomassie-Brilliant-Blau oder Silber gefärbt sind – und wer Angst hat, dass die UV-Strahlen die aufgetrennte DNA schädigen, kann die Dunkelhaube auch auf einem Blaulicht-Illuminator platzieren, um zum Beispiel mit SYBR-Green gefärbte DNA-Banden aufzunehmen.

Alles an Bord

Wesentlich vielseitiger, schneller und auch um einiges schicker als Hauben-Systeme sind sogenannte *Stand-alone*-Geräte. Bei diesen sind alle benötigten Komponenten für die Aufnahme und Darstellung von Gelen oder Blots in einem Gehäuse integriert, das bequem auf dem Arbeitstisch Platz findet. Der Transilluminator ist zumeist in einem Schubfach am Boden der Dunkelkammer untergebracht, das über eine kleine Tür oder vertikale Klappe zugänglich ist. Bei be-



Nicht mehr ganz auf dem neuesten Stand. Bei modernen Gel-Dokumentations-Systemen ist meist ein UV-Schild in das Schubfach des eingebauten Transilluminators integriert, das den Experimentator beim Ausschneiden von Gel-Banden vor der UV-Strahlung schützt.

Foto: Dupont

sonders komfortablen Modellen fährt die an den Ladeschacht eines überdimensionierten CD-Spielers erinnernde Schublade nach einem kurzen Druck auf einen Touchscreen aus dem Gehäuse heraus. Danach muss man nur noch das Gel oder die Blotmembran auf die Glasplatte des Illuminators auflegen und den gewünschten Bildaufnahme-Modus aus einem Drop-Down-Menü auswählen. Die Aufnahme und Auswertung des Gels erledigt die Software des *Imagers* nach dem Einziehen des Illuminators in die Dunkelkammer mehr oder weniger von alleine.

Schon die Einsteigermodelle sind mit beinahe allem ausgestattet, was man für die alltägliche Analyse und Dokumentation von Gelen und Blots benötigt, oder können entspre-

chend nachgerüstet werden. Zur Grundausstattung gehören in der Regel austauschbare Transilluminatoren für UV-, Weiß- oder blaues LED-Licht, unterschiedliche Konverterplatten, zusätzliche LEDs in der Dunkelkammer für die Epi-Beleuchtung der Gele von oben mit weißem oder blauem Licht – und natürlich eine digitale Kamera, die scharfe und kontrastreiche Bilder liefert.

Die Basis-Geräte rüsten die Hersteller meist mit 5-MP/16-Bit-Kameras aus, die eine Auflösung von 5 Megapixeln erreichen und jedes Pixel mit 2^{16} oder 65.536 Graustufen darstellen können. Für die Vorzeige-Systeme, die oft mit zusätzlichen Nahinfrarot (NIR)-Lasern und farbigen RGB-LEDs für die Epi-Beleuchtung aufgemotzt werden, reichen diese ein-

facheren Kameras nicht aus. Hier sind meist gekühlte 9- oder 12-MP-Kameras eingebaut, die auch bei spezielleren Anwendungen eine maximale Bildqualität liefern, etwa bei der Visualisierung mehrfarbiger Western Blots mit NIR-Laserlicht und RGB-LEDs.

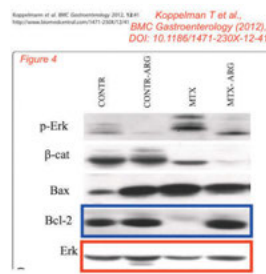
Noch sind in den meisten Gel-Dokumentations-Systemen Kameras mit Ladungsgekoppelten (CCD)-Sensoren installiert, die bereits Ende der Sechzigerjahre erfunden und seither kontinuierlich weiterentwickelt wurden. CCDs bestehen im Wesentlichen aus einem Silizium-Chip, auf dem ein sehr engmaschiges Gitter aus einzelnen Photodioden untergebracht ist, die jeweils ein Pixel bilden. Fallen Lichtquanten auf die Photodioden, erzeugen sie elektrische Ladungen beziehungsweise Photoelektronen, die zunächst wie in einem Eimer in den Pixeln gesammelt und danach zu festgelegten Zeitpunkten ausgelesen werden. Dazu wandern die Ladungspakete immer schön der Reihe nach Pixel für Pixel zu einem Sammelpunkt am Rand des Sensors. Dort wandelt ein Kondensator die Ladungen in elektrische Spannungen um, die in der Kamera schließlich ein Bild erzeugen.

Pixelgenaue Bilder

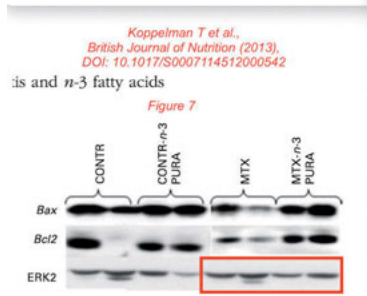
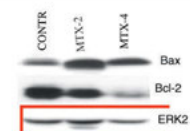
Das serielle Verschieben der Ladungspakete kostet Zeit und bremst die Aufnahme-geschwindigkeit von CCD-Kameras etwas aus. Die Umwandlung der Ladungspakete in eine Spannung läuft aber für alle Pixel gleich ab, wodurch CCD-Sensoren äußerst einheitliche beziehungsweise pixelgenaue Bilder erzeugen. Hinzu kommt, dass CCDs sehr lichtempfindlich und auch nicht allzu teuer sind.

Für die Hersteller von Gel-Dokumentations-Systemen gab es deshalb lange Zeit keinen Grund, auf sogenannte *Complementary Metal Oxide Semiconductor*, kurz CMOS, -Sensoren umzusteigen. Diese machen CCDs seit den Neunzigerjahren Konkurrenz und haben inzwischen das Rennen in der Unterhaltungselektronik klar für sich entschieden – in Smartphone, Tablet und Co. sind heute durch die Bank CMOS-Kameras eingebaut. Die großen Chip-Hersteller haben deshalb beschlossen, in Zukunft komplett auf CMOS-Sensoren zu setzen und die Produktion von CCD-Sensoren 2025 auslaufen zu lassen. Spätestens zu diesem Zeitpunkt könnte es für die Produzenten von Gel-Dokumentations-Systemen schwieriger werden, sogenannte *Scientific-Grade-CCDs* aufzutreiben, die für wissenschaftliche Kameras geeignet sind.

Bisher findet man aber nur ganz vereinzelt Instrumente, die CMOS-Sensoren für die Visualisierung von Gelen einsetzen. Zu diesen gehört der *Imager* eines britischen Herstellers, der sich aber nicht nur durch die CMOS-Sensoren von klassischen Kamera-basierten



Sukhotnik et al., *Pediatr Surg Intern*. DOI: 10.1007/s00383-012-3197-9
Figure 4
Pediatr Surg Int (2013) 29:179–184



Ben-Lulu S et al., *PLOS ONE* (2012). DOI: 10.1371/journal.pone.0045221
Figure 8A



Nur Zufall oder doch mit der Software des Gel-Dokumentations-Systems manipuliert? Die Rot beziehungsweise Blau umrandeten Banden der vier Western Blots sehen nahezu identisch aus, obwohl sie von verschiedenen Experimenten stammen.

Fotomontage: Elisabeth Bik

CCD-Systemen unterscheidet. Er ist ebenso flach und kompakt wie ein Gel-Scanner und kommt wie diese ohne Kamera aus. Die fluoreszierenden oder chemilumineszierenden Gel-Banden werden jedoch nicht mit *Photomultiplier*-Röhren detektiert, wie in typischen Gel-Scannern, sondern mit CMOS-Sensoren. Letztere sind in einem schmalen Linien-Sensor untergebracht, der linear in einem Abstand von wenigen Millimetern über die Oberfläche des Gels gleitet und dabei Lichtsignale einfängt, die von den Gel-Banden ausgehen.

CMOS-Sensoren funktionieren ganz ähnlich wie CCD-Sensoren – mit einem wesentlichen Unterschied: Die von den Photodioden erzeugten Ladungen werden direkt in jedem einzelnen Pixel in eine Spannung für die Bilderzeugung umgewandelt. Die Bildaufnahme verläuft hierdurch wesentlich schneller als in CCD-Sensoren. Da auch die Kosten von CMOS-Sensoren deutlich gesunken sind und die Entwickler es zudem geschafft haben, störendes Hintergrundrauschen zu reduzieren, spricht sehr vieles für ihren zukünftigen Einsatz in Gel-Dokumentations-Systemen.

Das beste System nützt aber nichts, wenn der Anwender die tolerierbaren Grenzen der Bildbearbeitung bewusst oder unbewusst überschreitet. Dass hier einiges im Argen liegt, lassen verschiedene Studien vermuten, die in den letzten Jahren veröffentlicht wurden. Jüngstes Beispiel ist eine Untersuchung des Systembiologen Enrico Bucci von der *Temple University* in Philadelphia (*Cell Death Dis.* 9: 400).

Bucci durchsuchte 1.364 Paper, die von 451 zufällig ausgesuchten biowissenschaftlichen Journalen stammten, mit einer speziellen Software auf manipulierte Abbildungen. Anschließend schaute er die Bilder nochmal

mit eigenen Augen genauer an, die das Computerprogramm als verdächtig einstufte. In 78 Veröffentlichungen stieß er auf mindestens eine frisierte Abbildung, der größte Teil davon (65) waren Bilder von Protein- oder Nukleinsäure-Gelen. Von 299 Papern mit mindestens einem Bild eines Gel-Elektrophorese-Experiments enthielten fast ein Viertel nicht akzeptable Abbildungen von Gelen. Bucci nahm diese ernüchternden Zahlen zum Anlass, in seiner italienischen Heimat die Agentur Resis zu gründen, die gefälschte Bilder und andere Unregelmäßigkeiten in wissenschaftlichen Publikationen aufspürt.

Absicht oder Unerfahrenheit?

Nicht immer sollte man jedoch gleich böse Absicht bei zweifelhaften Abbildungen von Gelen oder Blots unterstellen. In vielen Fällen dürfte der Grund auch Unerfahrenheit oder Überforderung durch die zumeist sehr umfangreichen Bildanalyse-Programme sein. Da genügt es manchmal schon, den Kontrast bei Gel-Banden etwas zu sehr anzuheben und schon läuft man Gefahr, die Abbildung zu manipulieren. Wie sich Fehler bei der Bildanalyse und -bearbeitung vermeiden lassen, erklären Kota Miura und Simon Nørrelykke vom *Nikon Imaging Center* der Universität Heidelberg beziehungsweise der ETH Zürich in einem lesenswerten *Commentary*-Artikel in der Februar-Ausgabe des *EMBO Journals* (40:e105889). Wenn man sich dann noch durch die *Manuals* und Software-Beschreibungen der Gel-Dokumentations-Systeme durchgekämpft hat, sollte bei der Analyse und Dokumentation von Gelen und Western Blots eigentlich nichts mehr schiefgehen.

Harald Zähringer

Gel-Dokumentations-Systeme

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	GEEIGNETE GELE, BLOTS	LICHT- QUELLEN	SONSTIGES, BESONDER- HEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Analytik Jena Jena www.analytik-jena.com Kontakt: Tel. +49 3641 77 7444 sales@analytik-jena.com	UVP GelStudio-Serie	DNA, RNA, Proteine	Overhead: Weiß-, Rot-, Grün- und Blau-LEDs; Basislichtquelle: Thin-Line-Transilluminator (302 nm)	Zwei unterschiedliche Größen Steuerung via Touchscreen oder externem Computer Hochsensitive Kamera und Optik	Auf Anfrage
	UVP ChemStudio-Serie	DNA, RNA, Proteine	Overhead: Weiß-, Rot-, Grün- und Blau-LEDs; Basislichtquelle: Thin-Line-Transilluminator (302 nm); Overhead optional: NIR, UV und eLITE	Imager für Chemilumineszenz, Fluoreszenz und Kolorimetrie Aufrüstbar für NIR/Multiplexing-Imaging-Applikationen 8-MP-Kamera	Auf Anfrage
	UVP GelSolo	DNA, RNA, Proteine	LED-Weißlicht- und Blau-licht-Auflicht; 1 UV-Transilluminator nach Wahl oder Blau-licht-Transilluminator	All-in-One-Design Hochauflösende 5,0-MP-Kamera Großer 11,6"-Touchscreen mit benutzerfreundlicher Software Weiße und blaue LED-Leuchten ermöglichen eine Vielzahl von Gel-Imaging-Anwendungen	Auf Anfrage
Bio-Rad Laboratories Feldkirchen www.bio-rad.com Kontakt: Tel. +49 89 31884 177 info.sales.LSG@bio-rad.com	ChemiDoc MP	Chemilumineszenz, Fluoreszenz, Multifluoreszenz, Multiplex, Western Blots, DNA-Gele, Protein-Gele, präparatives Arbeiten	Durchlicht: Weiß, Blau, UV; Auflicht mittels gefilterten LEDs: Weiß, Blau, Grün, Rot, Dunkelrot, NIR	Netzwerkfähiges Stand-Alone-System mit 2-Punkt-Touchscreen und 16-Bit-Kamera Unlimitierte Lizenzen für die Image-Lab-Software für PC und Mac sowie Auswertung inkludiert Manuelle Vorgabe oder automatische Berechnung von Belichtungszeiten	Auf Anfrage
	ChemiDoc	Chemilumineszenz, Fluoreszenz, Western Blots, DNA-Gele, Protein-Gele, präparatives Arbeiten	Durchlicht: Weiß, Blau, UV; Auflicht mittels Weiß-LEDs	Netzwerkfähiges Stand-Alone-System mit 2-Punkt-Touchscreen und 16-Bit-Kamera Unlimitierte Lizenzen für die Image-Lab-Software für PC und Mac sowie Auswertung inkludiert Manuelle Vorgabe oder automatische Berechnung von Belichtungszeiten	Auf Anfrage
	ChemiDoc XRS+	Chemilumineszenz, Western Blots, Fluoreszenz, DNA-Gele, Protein-Gele, präparatives Arbeiten	UV-Transilluminator mit optionaler Weiß- oder Blau-licht-Konvertierungsplatte, Weißes Auflicht	Optimiertes 16-Bit-System für Klein- bis Großformat-Gele und Blots (Maximale Probengröße bis 28 x 36 cm) Unlimitierte Lizenzen für die Image-Lab-Software für PC und Mac zur Bildaufnahme und Auswertung inkludiert Manuelle Vorgabe oder automatische Berechnung von Belichtungszeiten	Ab 13.000,-
	GelDoc GO Im	DNA-Gele, Protein-Gele, präparatives Arbeiten, kolorimetrische Western Blots	Durchlicht: Weiß, Blau, UV; Auflicht mittels Weiß-LEDs	Netzwerkfähiges Stand-Alone-System mit 2-Punkt-Touchscreen und 16-Bit-Kamera Unlimitierte Lizenzen für die Image-Lab-Software für PC und Mac sowie Auswertung inkludiert Manuelle Vorgabe oder automatische Berechnung von Belichtungszeiten	Ab 7.250,-
	GS-900 Calibrated Densitometer	Visualisierung von Protein-Gelen	Auf- und Durchlicht; LED-Anregung von 400-750 nm	Selbstkalibrierendes, planares 16-Bit-Scansystem Unlimitierte Lizenzen für die Image-Lab-Software für PC und Mac sowie Auswertung inkludiert Auflösung min. 36 Microns	Auf Anfrage
Royal Biotech Frankfurt am Main www.royalbiotech.com Kontakt: Tel. +49 69 97 461 374 info@royalbiotech.com	Bioolympics Digital Gel Documentation	EtBr-Gel, Coomassie-Blau, Gel-Silber-Gel, TLC-Platte, Röntgen-Film, Western-Blot-Membran	Weißlicht oder optional andere Wellenlängen, z.B. UV 365 nm, 254 nm, 306 nm. Mit oder ohne UV-Filter	15 x 8,5 cm großes LCD-Display Drahtlose Datenübertragung an PC oder Smartphone Passt zu allen UV-Transilluminator- oder Blau-Licht-Boxen	2.550,-
	Bioolympics Led 2x-Blue 470 nm	SYBR Green, SYBR Gold, SYBR Safe, Gel Green, Midori Green, SYBR Orange, SYBR Ruby, etc.	Blaue LED 470 nm	Vielseitiges System Großes Beobachtungsfeld Einfaches Ausschneiden von Banden Kombiniertes Langpass-/UV-Filter Click-lock-Türen	3.550,-
	Bioolympics Multi function Imaging System-9M	EtBr-Gel, Coomassie-Gel, etc., TLC-Platte, Röntgenfilm, Western Blot, etc.	Weißlicht (8W X2), verschiedene Filter, flexible Fluoreszenzbeleuchtung	Gekühlte CCD-Sensoren (-30 °C) 9-MP-CCD, Bildauflösung: 36 Megapixel Echtzeit-Elektrophorese Türen auf linker und rechter Seite erlauben einfachen Zugang zum Gel	19.899,-
	Bioolympics Led2x-Green 505 nm	EtBr, DsRed, DsRed, Alexa-Fluor532, Flamingo, Gel Green, Gel Red, SYPRO Red, YFP etc.	Blau-Grün-LED 505 nm	Vielseitiges System Großes Beobachtungsfeld Einfaches Ausschneiden von Banden Kombiniertes Langpass-/UV-Filter	3.550,-



Geldokumentation

Sichere DNA Detektion

durch Blau/Grüne LED Technologie

Made in Germany



SICHERES LICHT
für die Probe & Benutzer



EINFACHE BENUTZUNG
für optimale Bilder ohne Mühe



ALLE DNA FARBSTOFFE
für mehr Flexibilität

Was unsere Kunden sagen:



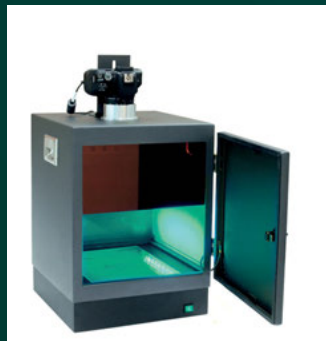
"Wir arbeiten nun seit einigen Monaten zu unserer großen Zufriedenheit mit dem FastGene® FAS-Digi Pro Geldokumentationssystem. DNA Proben sind sehr gut detektierbar und dank der mitgelieferten Software, sind leicht und schnell sehr gute Bilder gemacht."

Prof. Dr. Olivia Maseck | Synthetische Biologie | Universität Bremen

FastGene® Geldokumentationssysteme für jedes Budget



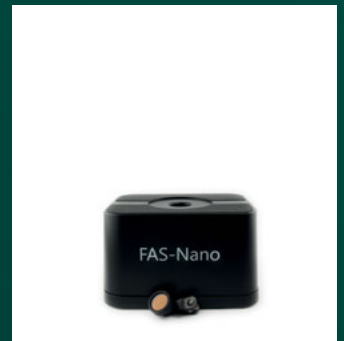
FAS V



FAS DIGI PRO
Made in Germany



FAS DIGI COMPACT
Made in Germany



FAS NANO

Gel-Dokumentations-Systeme

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	GEEIGNETE GELE, BLOTS	LICHT- QUELLEN	SONSTIGES, BESONDER- HEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Bio-Techne Wiesbaden www.bio-techne.com Kontakt: Petra Samenfeld Tel. +49 175 3277895 petra.samenfeld@ bio-techne.com	WES	SDS-PAGE, Western Blot	--	CCD-Kamera Automatischer Western Blot Hands-free, Blot-free, Gel-free Protein-Auftrennung: 2–440 kDa Probenvolumen: 3–5 µl CV unter 20%, Picogramm-Sensitivität	Auf Anfrage
	JESS	SDS-PAGE, Western Blot	--	s.o. Multiplexing mit Chemilumineszenz, IR-, NIR-Kanal Protein-Normalisierung in gleicher Kapillare möglich Chemi-Detektion auf kleinen Blotmembranen Mehrfachdetektion mit RePlex-Modul möglich	Auf Anfrage
Biozym Scientific Hessisch Oldendorf www.biozym.com Kontakt: Anja Röhren Tel. +49 5152 9020 support@biozym.com Hersteller: Lonza Kontakt: Detlev Frermann Hersteller: Azure Biosystems Hersteller: Azure Biosystems	FlashGel System	Auftrennung und Dokumentation von DNA- und RNA-Proben in systemspezifischen FlashGel-Kassetten	Blau-LEDs	Realtime-Auftrennung und Dokumentation in fünf Minuten Direkte Probenrückgewinnung ohne UV-Licht, ohne Ausschneiden der Banden oder Aufreinigung 5- bis 20-mal sensitiver als EtBr: Detektionslimit für DNA unter 0,1 ng und für Gesamt-RNA unter 10 ng	1.559,-
	Azure 200 Documentation Workstation	DNA- und RNA-Gele (Agarose; SBS), Membranen, Film, kolorimetrisch gefärbte Proben	UV-Tisch, Translichtanregung: 302 nm / 365 nm; Trans-Weißlicht; Epi-Blau-licht: 472nm	5,4-MP-Scientific-Grade-CCD-Kamera mit lichtstarkem Objektiv Kompatibel mit allen gängigen DNA-Farbstoffen 7-fach-Filterrad, UV-Licht-Sicherheitsabschaltung, UV-Tisch auf Schublade, Ausschneiden von Banden möglich Beobachtungsfeld: 20 x 15 cm Kompaktsystem mit On-Board-Computer (Windows 10), Netzwerkfähig Azure-Spot-Auswertesoftware inklusive Maße: 41 cm x 56 cm x 33 cm	Auf Anfrage
	Azure 600 Multidetektions Imaging System	Western Blot, Chemilumineszenz-Imaging, Weißlichtanwendungen/ Kolorimetrische Messungen, UV-/Blau-licht-Gel-Dokumentation	UV-Transilluminator mit zwei Wellenlängen: 302 nm / 365 nm; Tray für Weißlicht und separater Blot-Tray, Epi-Blau-licht, 6 LEDs (RGB), 4 x Laser-Detektion, je 2 pro Wellenlänge, 7-fach Filterrad mit 6 Standard-Filtern	9,1-MP-CCD-Kamera, gekühlt auf minus 20°C absolut Binning Mode: 1x1, 2x2, 3x3, 4x4, 6x6 und 8x8 Motorisiertes (f/0,95) Festwinkeleobjektiv mit Autofokus (50 mm) Bildauflösung über 420 DPI (60 µm Auflösung) für Gelapplikationen und über 620 DPI (40 µm Auflösung) für Chemi- und Fluoreszenzapplikationen Integrierter Windows-10-Enterprise-PC mit Full-HD-13,3-Zoll-Touch-Monitor Auswertesoftware für Quantifizierung	Auf Anfrage, ausstattungsabhängig
Corning Amsterdam, Niederlande www.corning.com Kontakt: Tel. +31 20 659 60 51 CSEurope@corning.com	Axygen Gel Documentation System GD-1000	DNA- und Protein-Gele	UV 302, UV 365, Epi-Weiß oder Epi-Blau	Automatische Belichtung Sofort einsatzfähig Langlebige Transilluminatoren mit zwei Wellenlängen 5,4-MP-Kamera Dunkelkammer mit UV-Trennschalter	5.200,47
	Axygen Gel Documentation System GDBL-1000	DNA- und Protein-Gele	UV 302, UV 365, Epi-Weiß oder Epi-Blau	s.o. Eingebautes Epi-Blau-licht Windows-8-Tablet inklusive Konnektivität über Bluetooth möglich	8.520,37
Cytects Münster www.cytects.com Kontakt: F.-J. Wischmann Tel. +49 2534 977360 info@cytects.com	E-Cube	DNA-/RNA-Agarose-Gele	Blau λ= 470 nm	All-in-One Gel-Elektrophorese- und Dokumentations-System	4.860,-
Dyeagnostic Halle www.dyeagnostics.com Kontakt: Martin Groth Tel. +49 345 2799 6413 sales@dyeagnostics.com	Orca Analyzer	Kompatibel mit allen 1D-Gelen, Fluoreszenz-Detektion sowie VIS-Färbungen	LED (rot, grün oder blau), optional: Weißlicht-Transilluminator	Automatische Detektion und Auswertung von Fluoreszenz-Velum-Gelen Optionale Detektion und Auswertung konventionell gefärbter Gele (Silber und Coomassie) Optionale Datenanbindung an EDV-Labormanagement	36.900,-
	Octopus compact SPL	Protein- und DNA-Gele, Western Blots	LED, modular (RGB+IR), optional: Weißlicht-Transilluminator; optional: UV-Transilluminator	Sensitive Detektion von Chemilumineszenz (ECL) durch hochempfindlichen CCD-Chip Multiplex-Fluoreszenz-Detektion bis zu 4 Farben (RGB + NIR) 100 Prozent homogene Ausleuchtung von Oberflächen mit einer Diagonale von ca. 22 cm	Ab 17.900,-

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT-NAME	GEEIGNETE GELE, BLOTS	LICHT-QUELLEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Dyeagnostic Kontakt siehe Seite 54	Octoplus QPLEX	Protein- und DNA-Gele, Western Blots	LED, modular (RGB+IR), optional: Weißlicht-Transilluminator; optional: UV-Transilluminator	4-Farben (RGB + NIR) Multiplex-Fluoreszenz-Detektion 100 % homogene Fluoreszenz- und Chemilumineszenz-Detektion von Gelen/Western Blots bis zu einer Breite von 25 cm und einer Tiefe von 20 cm Einfache Bedienung	Ab 23.900,-
Herolab Laborgeräte Wiesloch www.herolab.de Kontakt: Iris Sauer Tel. +49 62 22 5802 15 Iris.Sauer@herolab.de	MiniDoc plus	DNA-/RNA-Gele, Protein-Gele	UV (High Contrast)-, Weißlicht- oder Blaulicht-Transilluminator; Epi-Weißlicht und Epi-Blaulicht	Kompaktes System, standardmäßig mit Epi-Blaulicht und Epi-Weißlicht UV-Timer/ Dauer-UV-Licht	Ab 5.000,-
	Easy Doc plus	DNA-/RNA-Gele, Protein-Gele	UV (High Contrast)-, Weißlicht- oder Blaulicht-Transilluminator; Epi-Weißlicht, optional Epi-Blaulicht oder UV-Licht	Hoher Kontrast Blende mit Brennweite von f 1:1,0 Gele bis Größe 22 x 28 cm	Ab 6.900,-
	HeroDoc plus	DNA-/RNA-Gele, Protein-Gele	UV (High Contrast)-Transilluminator, Epi-Weißlicht und Epi-Blaulicht	Fokus, Zoom und Blende Motor-gesteuert Gele bis Größe 22 x 28 cm Easy-Win-Software für Bildaufnahme und Analyse	Ab 8.700,-
	ChemoLum 8300	DNA-/RNA-Gele, Protein-Gele, Western Blots	UV(High Contrast)-, Weißlicht- oder Blaulicht-Transilluminator; auch mit Epi-UV oder RGB (LEDs)	Herausragende Sensitivität Sehr lichtstarkes Festwinkelobjektiv mit Brennweite f 1:0,8 Proben bis 24 x 30 cm	Ab 25.000,-



Intas Gel-Dokumentationssysteme
Produktion - Entwicklung - Konstruktion
„Made in Germany“



GEL STICK Touch
THE SMARTEST STATE OF THE ART GELDOCUMENTATION



Gel-, ECL-, Fluorescence- und Pflanzen-Imaging-Systeme



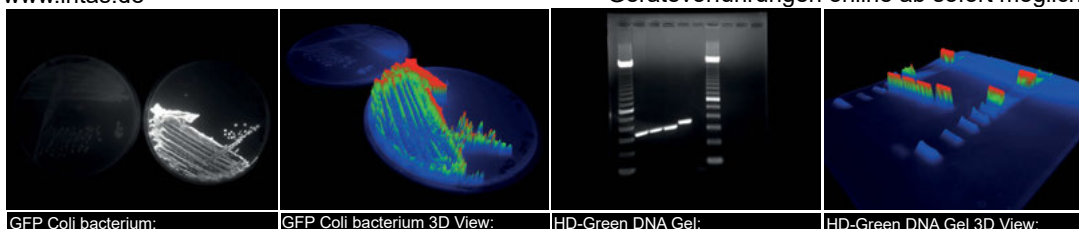
mit dem Intas GelStick Touch erstellen Sie innerhalb weniger Sekunden Bilder Ihrer Proben in einer noch nie dagewesenen Qualität. Der motorisierte Autofokus liefert in unter einer Sekunde gestochen scharfe Bilder.

- Kamera 5MP 12/16Bit
- Motorisiertes Zoom-Objektiv
- 15.6" oder 21.5" Touchscreen
- EPI-Blue-LED-Cubes 477nm
- UV- o. LED-Transilluminator

Ab 6.400,00€ + MwSt.

www.intas.de

Gerätevorführungen online ab sofort möglich!



GFP Coli bacterium:

GFP Coli bacterium 3D View:

HD-Green DNA Gel:

HD-Green DNA Gel 3D View:

Gel-Dokumentations-Systeme

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	GEEIGNETE GELE, BLOTS	LICHT- QUELLEN	SONSTIGES, BESONDER- HEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Intas Science Imaging Instruments Göttingen www.intas.de Kontakt: Tel. +49 551 505050 info@intas.de	iDoc Imager	DNA-/RNA-Gele	Transillumination mit UV- oder Blau/Grün-LED	Einsteigermodell Klein und kompakt Stand-Alone-System	Ab 4.900,-
	Gel iX	DNA-/RNA-Gele; Coomassie/Silber-Färbung	Transillumination mit UV-, Blau- Blau/Grün- und Weißlicht	Robust, vielfältig und leicht zu bedienen Modular ausbaubar	Ab 4.900,-
	Gel Jet	DNA-/RNA-Gele; Coomassie/Silber-Färbung	Transillumination mit UV-, Blau-, Blau/Grün- und Weißlicht; Fluoreszenz mit UV/VIS/NIR	Voll automatisiert/manuell bedienbar Sensitive 5-MP-Kamera Ultrascharfer Autofokus	Ab 5.900,-
	Gel Stick Touch	DNA-/RNA-Gele; Coomassie/Silber-Färbung	Transillumination mit UV-, Blau-, Blau/Grün- und Weißlicht; Fluoreszenz mit UV/VIS/NIR	Voll automatisiert Stand-Alone-System Sensitive 5-MP-Kamera	Ab 6.400,-
	ChemoStar Touch	Western Blots, DNA-/RNA-Gele, Coomassie/Silber-Färbung, Chemilumineszenz, Biolumineszenz, Fluoreszenz	Transillumination mit UV-, Blau-, Blau/Grün- und Weißlicht; Fluoreszenz mit UV/VIS/NIR	Extrem sensitiv Fluoreszenz-Multiplexing Kameras bis 9,2 Megapixel	Ab 14.900,-
	ChemoStar Plus	Western Blots, DNA-/RNA-Gele, Coomassie/Silber-Färbung, Chemilumineszenz, Biolumineszenz, Fluoreszenz	Transillumination mit UV-, Blau-, Blau/Grün- und Weißlicht; Fluoreszenz mit UV/VIS/NIR	Extrem sensitiv Fluoreszenz-Multiplexing Kameras bis 9,2 Megapixel	Ab 13.900,-
	ChemoStar XL	Western Blots, DNA-/RNA-Gele, Coomassie/Silber-Färbung, Chemilumineszenz, Biolumineszenz, Fluoreszenz	Transillumination mit UV-, Blau-, Blau/Grün- und Weißlicht; Fluoreszenz mit UV/VIS/NIR	Extrem sensitiv Fluoreszenz-Multiplexing Proben bis 25 x 30 cm Größe	Ab 20.900,-
	B5000	Scannersystem (Densitometer) für feuchte Acrylamidgelen und andere kolorimetrische Proben	Auflicht- und Durchlichteinheit	GLP/GMP-konform 16-Bit Graustufen 48-Bit-Farbe	Ab 3.100,-
	F1000	Scannersystem für Agarose-Gele mit Nukleinsäuren	Blaue LED-Fluoreszenz	Gestochen scharf Filtersichtschutz zum Ausschneiden Ein-Knopf-Automatik	Ab 2.900,-
LI-COR Biosciences Bad Homburg www.licor.com Kontakt: Tel. +49 6172 1717771 bio-eu@licor.com	C-DiGit Chemiluminescent Western Blot Scanner	Western Blots (Chemilumineszenz)	Scanner	CCD-Kamera Dynamikumfang über 4 Größenordnungen (Logs) Keine Sättigung, keine multiplen Expositionen Handlich (etwa die Größe eines Laborbuches nur etwas dicker)	5.450,-
	Odyssey Fc Imaging System	Western Blots (Chemilumineszenz und Nahinfrarot-Fluoreszenz), Coomassie-Protein-Gel-dokumentation, DNA-Gel-Dokumentation	2 Laserdioden (685 nm und 785 nm), diffuses Licht (520 nm)	CCD-Kamera Dynamikumfang über 6 Logs Sensitive, quantitative Western-Blot-Analysen Sehr gutes Signal-zu-Hintergrund-Verhältnis, Reproduzierbarkeit, Normalisierung Auswertungssoftware Empiria-Studio-Software als perfekte Ergänzung	Ab etwa 25.000,-
	Odyssey CLx Imaging System	Western Blots (Nahinfrarot-Fluoreszenz), Coomassie-Protein-Gel-Dokumentation, DNA-Gel-Dokumentation (Syto 60), In-Cell Westerns, On-Cell Westerns, Protein Arrays, EMSA/Gel Shift Assays, Tissue Section Imaging, Whole Organ Imaging, Small Animal Imaging	Laserdioden (685 nm und 785 nm)	Detektion mit Avalanche-Photodioden Dynamikumfang über 6 Logs Sensitive, quantitative Western-Blot-Analysen, sehr gutes Signal-zu-Hintergrund-Verhältnis Reproduzierbarkeit, Normalisierung Auswertungssoftware Empiria-Studio-Software als perfekte Ergänzung	Konfigurationsabhängig
	D-DiGit DNA Gel Scanner	Dokumentation und Analyse von DNA-Gelen	Blaues LED-Licht	CCD-Kamera Sichere und sensitive Detektion Bestens geeignet für viele sichere DNA-Farbstoffe wie SYBR- oder Green-View-Stains	3.490,-

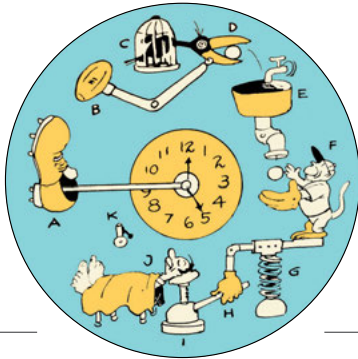
Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	GEEIGNETE GELE, BLOTS	LICHT- QUELLEN	SONSTIGES, BESONDER- HEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Nippon Genetics Europe Düren www.nippongenetics.eu/ geldok Kontakt: Oliver Schwarz Tel. +49 2421 554960 info@nippongenetics.de	FastGene FAS-Nano	DNA/RNA, Agarose-Gele	Blau-/Grün-LED-Aufflicht	Sicheres Blau/Grün-Licht (kein UV), für alle DNA-/RNA-Farbstoffe geeignet Kombinierbar mit dem eigenen Smartphone Kostengünstige Lösung – ideal für Praktika	Auf Anfrage
	FastGene FAS-Digi Compact	DNA/RNA, Agarose-Gele	Blau-/Grün-LED-Durchlicht	Sicheres Blau/Grün-Licht (kein UV), für alle DNA-/RNA-Farbstoffe geeignet Platzsparendes Stand-Alone-System Aufrüstbar zur FastGene FAS-Digi Pro	Auf Anfrage
	FastGene FAS-Digi Pro	DNA/RNA, Agarose-Gele, Proteingele	Blau-/Grün-LED-Durchlicht; weißes Durchlicht	Sicheres Blau/Grün-Licht (kein UV) Für alle DNA-/RNA-Farbstoffe geeignet Sensitive Detektion schwacher Banden Einfach bedienbare Bildaufnahmesoftware, PC optional	Auf Anfrage
	FastGene FAS-V	DNA/RNA, Agarose-Gele, Protein-Gele, kolorimetrische Blots	Blau-/Grün-LED-Durchlicht; weißes Durchlicht; weißes Aufflicht	Sicheres Blau/Grün-Licht (kein UV) Für alle DNA-/RNA-Farbstoffe geeignet CCD-Sensor Komplette Ausstattung	Auf Anfrage
Serva Electrophoresis Heidelberg www.serva.de Kontakt: Marc Seidler Tel. +49 6221 13840 44 tech.serv@serva.de	BIO-5000 Plus VIS Gelscanner	Kolorimetrisch gefärbte Gele und Blots bis zu einer Größe von 216 mm x 254 mm	Weißlicht-LED-Flachbett-scanner	Wasserdichte Halterungen zum Scannen von Elektrophoresegelele im Durchlichtmodus Scannen von Blotmembranen in Reflexivmodus Kurze Aufwärmphase, hohe Bildqualität	3.400,-
	Fluoreszenz-Gelscanner	Fluoreszenzgefärbte Gele bis zu einer Größe von 130 mm x 180 mm	Blaulicht-LED-Flachbett-scanner	Anregung Blaue LED: 460–490 nm Filter: >520 nm Platzsparend und schnell	3.400,-
	Digitales Imaging- und Analyse-System III, basic	Kolorimetrisch und fluoreszenzgefärbte Gele und Blots bis zu einer Größe von 220 mm x 280 mm	Ohne Lichtquelle; Optional: UV-, Weißlicht- oder Blau-LED-Tisch, Epi-Weißlicht	Dunkelkabinett mit SLR-Kamera und UV-Filter Auf die Schublade können handelsübliche Leuchttische (UV/WL/RGB) installiert werden Aufflicht-Weißlicht, UV-Konverterplatten und Auswertesoftware LabImage 1D verfügbar	3.995,-
	Serva BlueCube 300	DNA-Agarose-Gele, EtBr-gefärbt, bis zu einer Größe von 180 mm x 140 mm	UV-Tisch (312 nm)	Kleiner und kompakter Standfuß Magnetischer UV-Schutzschirm für das Ausschneiden der DNA-Banden Auswertesoftware inklusive	3.400,-
	Serva Blau-Weißlicht-Tisch	Für kolorimetrisch und fluoreszenzgefärbte Gele und Blots bis zu einer Größe von 180 mm x 120 mm	Blau-LED- und Weißlicht-Konverterplatte	Automatisches Abschalten nach fünf Minuten Papp-Dunkelkammer für Bilder per Smartphone enthalten Mobil einsetzbar mit optionaler PowerBank-Stromversorgung	625,-
Thermo Fisher Scientific Life Technologies Darmstadt www.thermofisher.com Kontakt: Tel. +49 00 800 5345 5345 Eurotech@thermofisher.com oder Fisher Scientific Schwerte www.thermofisher.com Kontakt: Tel. +49 2304 932 890 info.germany@thermofisher.com	iBright FL1500 Imaging System Invitrogen	Protein-Gele, Nukleinsäure-Gele, Western Blots, durchscheinende Objekte, undurchsichtige Objekte, GFP-Expression in Multiwell-Platten	Grüne LED (470-550 nm), Transilluminator, weiße Epi-LED, Epi-Nah-IR-LED, 12 Filter (6x Anregung, 6x Emission)	Automatisches Öffnen/Schließen mit automatischer Probendrehung (bis zu 10°) 1-8x (1-2x mechanisch + 1-4x digital) 21-CFR-Part-11-Konformität verfügbar Viele Pake-toptionen verfügbar	Auf Anfrage
	iBright CL1500 Imaging System Invitrogen	Protein-Gele, Nukleinsäure-Gele, Western Blots, durchscheinende Objekte, undurchsichtige Objekte	Grüne LED (470-550 nm) Transilluminator, weiße Epi-LED, Epi-Nah-IR-LED, 4 Filter (2x Anregung, 2x Emission)	Automatisches Öffnen/Schließen mit automatischer Probendrehung (bis zu 10°) 1-8x (1-2x mechanisch + 1-4x digital) Aufrüstbar zu FL1500-Imager	Auf Anfrage
	iBright CL750 Imaging System Invitrogen	Protein-Gele, Nukleinsäure-Gele, Kolorimetrisch gefärbte Membran (eingeschränkt), Chemilumineszenz-Western Blots, durchscheinende Objekte	Grüne LED (470-550 nm) Transilluminator, 2 Filter (0 Anregung, 2 Emission)	Manueller Betrieb 1-2x, digital (digitaler Zoom reduziert die effektive Auflösung des gezoomten Bildes)	Auf Anfrage
	Invitrogen E-Gel Power Snap Electrophoresis System	Mit allen vorgefertigten E-Gel-Agarose-Gelen mit niedrigem Durchsatz kompatibel	Blaue LED (CWL: 465 nm, FWHM: 20 nm), Array aus 12 Hochleistungs-LEDs, die bei 465 +/- 10 nm emittieren	All-in-One-System Trennung der DNA in 10 Minuten mit trockenen vorgefertigten E-Gel-Agarose-Gelen Konzipiert für den effizienten und komfortablen Einsatz auf dem Labortisch	Preis siehe Webseite

Gel-Dokumentations-Systeme

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	GEEIGNETE GELE, BLOTS	LICHT- QUELLEN	SONSTIGES, BESONDER- HEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Thermo Fisher Scientific Kontakt siehe Seite 547	E-Gel Imager	Filter in Orange (Ethidiumbromid und SYBR Safe); Grüner Filter (Fluorescein, SYBR Gold, SYBR Grün); Rot-Filter (Qdot 625)	UV-Licht (312 nm), Blaues Licht (470 nm)	Auf F/1.4 verbessertes Objektiv Optischer Zoom 6–12 mm Sichtfeld: 11 x 14 cm Weitere Filter erhältlich	Preis siehe Webseite
Vilber Lourmat Deutschland Eberhardzell www.vilber.de Kontakt: Michael Kersting Tel. +49 7355 931 380 info@vilber.de	Fusion FX Edge	Gele, Blots, Mikrotiterplatten, Gewebeschnitte, Slides, Pflanzen, Agarplatten	2-fach-Laser-Positionierungssystem; RGB-Einheit zur Farbmessung, 10 Durchlicht-Pads (UV und LED) verfügbar; 9 Auflichtquellen von UVA bis NIR und Emissionsfilter von 450 bis 850 nm	Hohe Sensitivität und exzellente Bildqualität Flexible Systemarchitektur für jeden Bedarf Bewährt auch im IQ/OQ/CFR21-Umfeld Vollständig automatisierbare, individuell anpassbare und nachträglich aufrüstbare Imaging-Plattform Vollständig auszieh- und wechselbare Durchlicht-Pads	Ab 28.640,-
	Fusion Solo	Lumineszenz (z.B. Blots, MTP); je nach gewählter Baureihe und Ausstattung auch Durchlicht-Gele und Auflicht-Proteinfluoreszenz	10 Durchlichtquellen (UV und LED); Auflichtquellen von Fusion FX sind nachrüstbar	HSR-Kameratechnik mit f/0.7-Optik des Fusion FX Zwei Baureihen in zahlreichen Ausführungen Verschiedene Aufrüstooptionen	Ab 19.450,-
	Infinity CX5	DNA-, RNA- und Proteine mit Farbstoffen sowie Coomassie und Silberfärbung; aufrüstbar für Western Blots	10 Durchlicht-Pads (UV und LED) verfügbar	Motorisiert und automatisiert zum One-Click-Imaging Kameratechnik „Made in Germany“ Aufrüstooption für Blots/Chemilumineszenz Vollständig auszieh- und wechselbare Durchlicht-Pads	Ab 10.385,-
	Quantum CX5	DNA-, RNA- und Proteine mit Farbstoffen sowie Coomassie und Silberfärbung; optional auch Dünnschicht- bzw. GFP-Imaging möglich	10 Durchlicht-Pads (UV und LED) verfügbar; Epi-UV254/365 und Epi-480 nm optional verfügbar	Motorisiert und automatisiert zum One-Click-Imaging Bewährt auch im IQ/OQ/CFR21-Umfeld Kameratechnik „Made in Germany“ Vollständig auszieh- und wechselbare Durchlicht-Pads	Ab 7.085,-
	Bio-Print CX4	DNA, RNA und Proteine mit Farbstoffen sowie Coomassie und Silberfärbung	Standard- oder Super-Bright-UV	Motorisiert und automatisiert zum One-Click-Imaging Kameratechnik „Made in Germany“	Ab 6.480,-
	E-Box CX5	DNA, RNA und Proteine mit Farbstoffen sowie Coomassie und Silberfärbung	10 Durchlicht-Pads (UV und LED) verfügbar	Platzsparend, vollautomatisch, vollintegriert Höhenverstellbares Display Integrierter Industrie-PC und Kameratechnik „Made in Germany“ Vollständig auszieh- und wechselbare Durchlicht-Pads	Ab 7.445,-
	Doc-Print CX3	Gel-Dokumentation (DNA, RNA) mit gängigen Farbstoffen	UV- oder LED-Tisch	Touchbedienung mit integriertem Computer Datenübertragung via USB-Laufwerk oder Ausdruck Kompakt mit Dunkelhaube	Ab 4.900,-
VWR International Darmstadt www.avantorsciences.com Kontakt: Thomas Feulner Tel. +49 151 1456 1196 thomas.feulner@avantorsciences.com	VWR Smart5	Ethidiumbromid, SYBR Safe- oder Gel-Green-DNA-Gele, mit Coomassie-Blau gefärbte Protein-Gele	UV-, Blau- oder Weißlicht	5-MP-CCD-Kamera Sichtbarer Bereich von 20x24 cm Motorgetriebenes Zoomobjektiv f1.2 Epi-Weißlicht	4.995,-
	Chemilumineszenzsystem, VWR Chemi only	Chemilumineszenz (Western Blot)	--	Quanteneffizienz 73% bei 425 nm Kleine Grundfläche Für höchste Empfindlichkeit konfiguriert	9.465,-
	VWR Imager ChemiPremium	Fluoreszenz- und Chemilumineszenz, Coomassie-Blau, Silber, Ethidiumbromid, SYBR Gold, SYBR Green, etc.	Weißes Epi-Licht (Auflicht); RGB-Epi-Licht als Option; Unterschiedliche Transilluminatoren	Modulares System, nach individuellen Anwenderbedürfnissen konfigurierbar 16-Bit-Technologie Motorisierte Optik- und Beleuchtungs-Optionen	Ab 12.125,-



Neue Produkte

3D-ZELLKULTUR

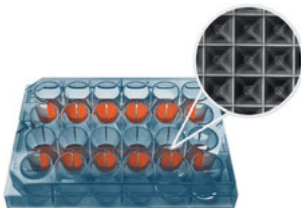
Sphäroid-Kulturplatte

Name und Hersteller:

Sphericalplate 5 D von Kugelmeiers

Vertrieb: tebu-bio

Technik: 24-Well-Platte aus Cycloolefin-Copolymeren (COC): 12 Wells (A1-A6 und C1-C6) enthalten je 750 *Microwells* zur Sphäroid-Anzucht (insgesamt 9.000). In den verbleibenden 12 Wells können die Zellen bei Bedarf auch zweidimensional kultiviert werden. In Langzeitkulturen dienen die nicht-funktionalisierten Wells zum Beispiel als Reservoir für einen Evaporationspuffer.



Vorteile: Mit der Plattformtechnologie lassen sich standardisierte, einheitliche, größenkontrollierte Sphäroide im großen Maßstab herstellen – von Hunderten im Labor bis zu Millionen für den klinischen Einsatz. 9.000 standardisierte Sphäroide können in nur einem Durchgang auf einer einzelnen Platte erzeugt werden. Hierdurch ist die nahtlose Übersetzung in klinische oder diagnostische Anwendungen möglich.

Mehr Informationen:

Tel. +49 69 801013-0
www.tebu-bio.com

KÜHLEN

Kühlwasserwächter

Name und Hersteller:

Aquastop II von Carl Roth

Technik: Wird die eingestellte Mindestströmung unterschritten, schließt das Magnetventil den Kühlwasserzulauf. Der angeschlossene Verbraucher, etwa eine Heizhaube, wird hierauf abgeschaltet. Bei Überschreiten der maximalen Temperaturgrenze bleibt das Magnetventil offen. Die Apparatur wird weiterhin gekühlt, der Verbraucher wird abgeschaltet.

Vorteile: Zur Ausstattung gehört ein zweizeiliges LED-Display, das Durchfluss und Temperatur anzeigt, sowie eine LED für die Schaltzustands- und Alarmanzeige. Die Alarm-Grenzen sind frei wählbar. Wird der Grenzwert verletzt, warnt ein akustischer Vor-Alarm vor der endgültigen Abschaltung.

Mehr Informationen:

Tel. +49 721 5606-0
www.carlroth.de



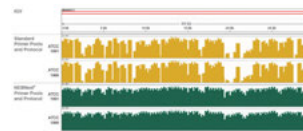
SEQUENZIERUNG

Library-Prep-Kits

Name und Hersteller:

NEBNext ARTIC Library Prep Kits von New England Biolabs

Technik: Die Kits ermöglichen die Herstellung von *Libraries* für die SARS-CoV-2-Sequenzierung auf Illumina- oder Oxford-Nanopore-Technologies-Plattformen. Sie basieren auf dem ARTIC-Ansatz für Amplikon-Sequenzierung des gesamten Virusgenoms.



Vorteile: Der ausbalancierte *Primer-Pool* gewährleistet eine verbesserte und gleichmäßige Abdeckung des Genoms. Einfache und optimierte Protokollabläufe mit nur wenigen Pipettierschritten sowie spezielle Enzymformulierungen ermöglichen einen kurzen, ressourcenschonenden Workflow bei konstanten RT- und PCR-Einstellungen. Hierdurch entfallen zeit- sowie materialintensive RNA-Titrations- und Amplikon-Normalisierungsschritte (Illumina-kompatible Kits).

Mehr Informationen:

Tel. +49 69 305-23140
www.neb-online.de

PIPETTIEREN

Pipettenmanager

Name und Hersteller:

VisioNize von Eppendorf

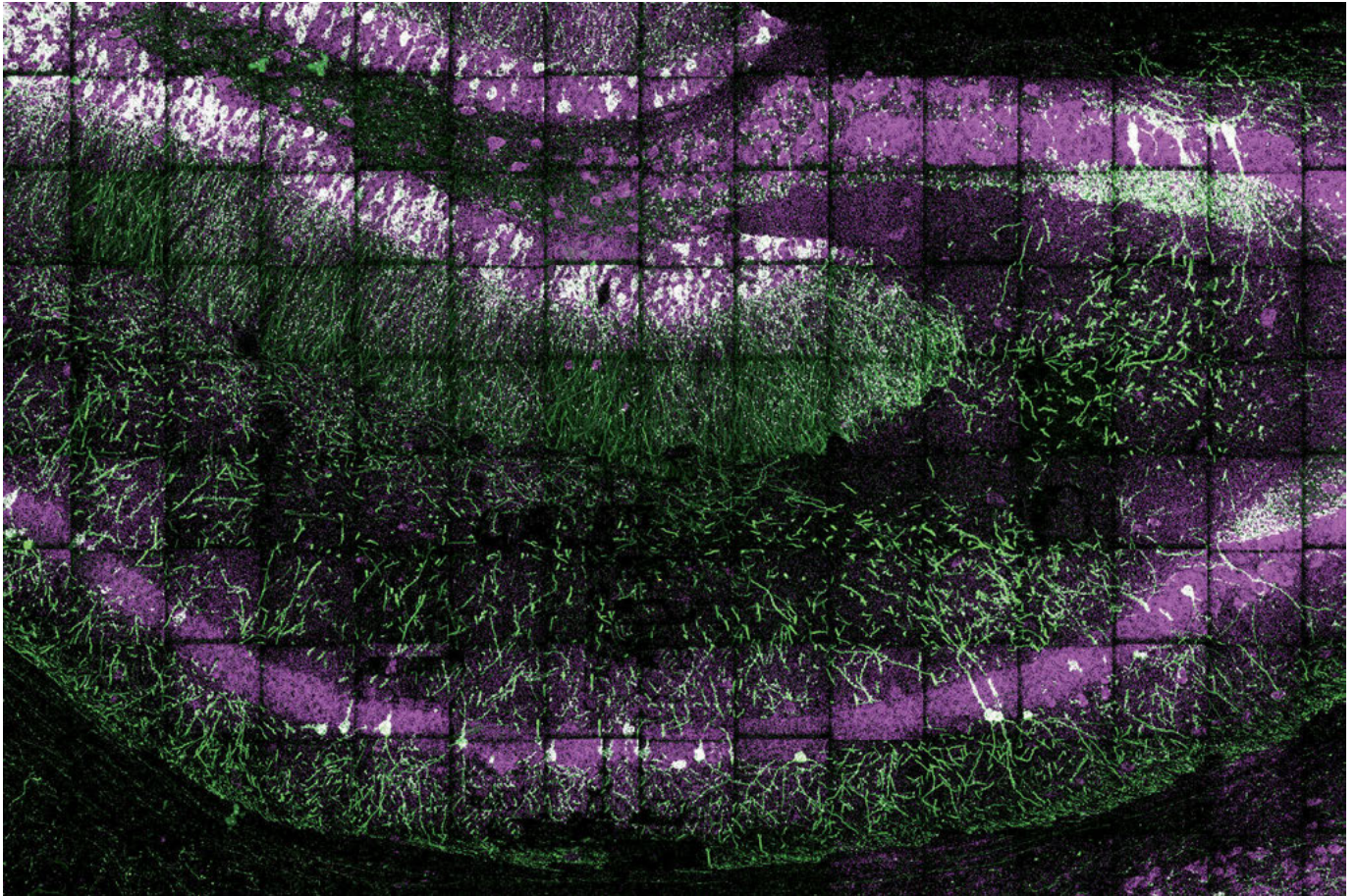
Technik: Der Pipettenmanager fungiert als *Control Panel*, das mit den angeschlossenen elektronischen Pipetten von Eppendorf kommuniziert. Die eingestellten Volumina werden an alle Pipetten übertragen.

Vorteile: Die integrierte Software enthält hilfreiche Anleitungen, mit denen genaues Arbeiten mit unterschiedlichen Flüssigkeitstypen gewährleistet ist. Um parallel im Team zu arbeiten, können neben elektronischen Pipetten auch herkömmliche Tablets angeschlossen werden.

Mehr Informationen:

Tel. +49 2232 418-0
www.eppendorf.com





Neue Techniken revolutionieren die räumlich aufgelöste Transkriptomik. Auf diesem Schnitt durch die Hippocampus-Region eines Mausgehirns wurden im Netzwerk der Neuronen (grün) Areale mit aktiven Genen (lila) mithilfe der Expansions-Sequenzierung lokalisiert.

Foto: MIT and Harvard Medical School

Methoden-Special: Einzelzell-Analyse

Exakt verortete Transkripte

In den letzten zehn Jahren machte die Einzelzell-Analyse erstaunliche Fortschritte. Ihr neuester Coup ist die räumlich aufgelöste Transkriptomik, die Nature Methods zur Methode des Jahres 2020 kürte. Mit immer raffinierteren Techniken versuchen Forscher, Transkripte genau zu lokalisieren.

Die Einzelzell-Sequenzierung (scRNA-seq) ist fast schon wieder von gestern. Mit der ortsaufgelösten Transkriptomik (*Spatially Resolved Transcriptomics*) können Forscher inzwischen tausende Transkripte in Zellen lokalisieren und mikroskopisch abbilden, mitunter sogar subzellulär. Die räumliche Platzierung der genetischen Aktivität im histologischen Kontext und gleichzeitige Quantifizierung der Transkripte liefert entscheidende biologische Informationen – etwa über die Entwicklung von Zellen, Organen und Organismen, über Zellidentitäten, deren Funktionen sowie über interzelluläre Kommunikation.

Wie gelingt es aber, einzelne Transkripte mit einem konfokalen Mikroskop zu lo-

kalisieren, dessen optische Auflösung dafür bei Weitem nicht ausreicht? Sämtliche Technologien für die ortsaufgelöste Transkriptomik lassen sich im Wesentlichen in zwei Gruppen einteilen: Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH)-Methoden für RNA-Moleküle, deren Sequenz man bereits kennt; oder ungezielte (*untargeted*) Hochdurchsatz-RNA-Sequenzierungs-Techniken.

Da fast immer ein konfokales Mikroskop im Spiel ist, ist die Auflösung der RNA-Lokalisierung physikalisch auf die halbe Wellenlänge des verwendeten Lichts begrenzt. FISH-basierte Technologien erlauben eine zelluläre, meist sogar subzelluläre Darstellung der RNAs. Kombiniert man sie mit der Expansionsmikro-

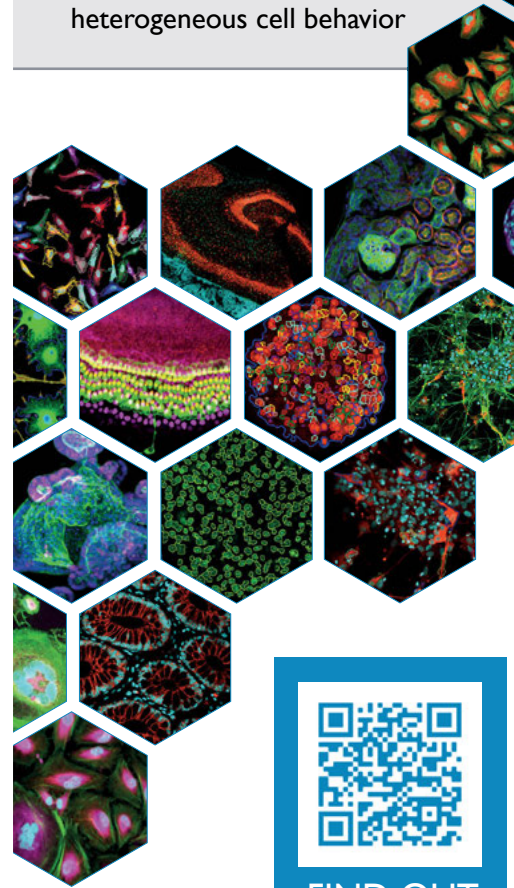
skopie, bei der das Gewebe vor der Untersuchung mit Polymeren aufgebläht wird, lässt sich die Auflösung weiter steigern. Mit den Vertretern der Hochdurchsatz-Sequenzierung erreicht man den Beschreibungen der Forscher zufolge eine „fast-zelluläre“ Auflösung.

Wie immer hat jede Technologie Vor- und Nachteile. Bevor man sie im eigenen Labor etabliert, sollte man sich daher Gedanken über die wichtigsten Kriterien machen: Wie viele und welche Gene will ich nachweisen? Wie viele Zellen will ich analysieren. Auch die Kosten können durchaus eine Rolle spielen.

„Will man die Transkription weniger Gene in vielen Zellen verfolgen, benutzt man FISH-Technologien“, erklärt Evan Macosko



- Quantitative data on single-cell level
- Long-term imaging and tracking of adherent cells
- Label-free characterization of heterogeneous cell behavior



FIND OUT
MORE ON
looking-at-cells.com!

vom *Broad Institute* in Cambridge (USA), einer der Hochburgen der Technologie-Entwicklung, „Will man aber die Aktivität tausender Gene beobachten, setzt man Sequenz-basierte Methoden ein, wie Slide-Seq.“

Konkret: Hat man es mit höchstens zehn Genen in maximal 100 Zellen zu tun, ist man mit seqFISH gut bedient. Um mehr Gene in mehr Zellen zu analysieren, ist MERFISH (*Multiplexed Error-Robust Fluorescence In Situ Hybridization*) in seinen bisher sechs Varianten, seqFISH+ oder FISSEQ (*Fluorescent In Situ Sequencing*) zu empfehlen. Den aktuell höchsten Durchsatz versprechen Slide-seq und HDST (*High-Density Spatial Transcriptomics*). Damit lassen sich 10.000 und mehr mRNAs in 10.000 oder 100.000 Zellen identifizieren und lokalisieren.

Schauen wir uns an einigen Beispielen an, wie die Technologien prinzipiell funktionieren. Zunächst die FISH-Vertreter. Um einzelne RNA-Moleküle durch *In-situ*-Hybridisierung mikroskopisch darzustellen, reicht ein Oligonukleotid (Oligo) mit einem daran gebundenen Fluorophor als Probe nicht aus. Man braucht ein stärkeres Signal. Bei ersten Versuchen verwendete man einfach mehrere, entlang der gesamten RNA bindende Oligos, die mit jeweils mehreren Farbstoffen markiert waren. Standard der smFISH (*Single-molecule Fluorescence In Situ Hybridization*) getauften Technologie waren fünf Proben mit jeweils fünf Fluorophoren. Obwohl die Oligos 50 Basenpaare lang waren, kamen sich die Fluorophore gegenseitig in die Quere – sowohl sterisch wie auch durch gegenseitige Löschung der Fluoreszenz (*self-quenching*).

Verstärktes FISH-Signal

Um das FISH-Signal zu amplifizieren, entwickelte man zwei prinzipiell verschiedene Varianten. Bei RNAscope dient ein längeres RNA-spezifisches Oligo als Basis für markierte Oligos, die man in einer zweiten Runde anhybridisiert. Die seqFISH-Technologie verwendet mehrere, kürzere Proben mit nur jeweils einem Fluorophor, die sequenziell hybridisiert werden (*Nat. Methods* 5: 877-9).

smHCR (*Single-molecule Hybridization Chain Reaction*) ist eine Sandwich-Technologie und Fortentwicklung von seqFISH. Hier werden an jedes Sequenz-spezifische Oligo gleich mehrere Fluorophor-Träger ange-dockt (*Development* 143: 2862-7). Limitierend ist die Anzahl der Fluorophore: Ihre Abstrahlung muss sich ausreichend unterscheiden, um sie mit dem Mikroskop auseinanderhalten zu können. Gleichzeitig kann man nur mit vier bis fünf Farbstoffen arbeiten.

Multiplex-Werkzeuge entstanden erst mit der Einführung von Farbcodes. Dabei wird jede RNA-Spezies nicht mit einer einzigen Fluor-

reszenzfarbe identifiziert, sondern durch eine Farbkombination. Die hierfür nötigen längeren Proben sind im mittleren Abschnitt komplexer zu individuellen RNAs. Die überhängenden Flanken enthalten hingegen mehrere unterschiedliche Sequenzen, die verschiedenfarbig markierte Auslese-Oligos binden können. Zunächst werden alle Proben an ihre spezifischen mRNAs anhybridisiert (mehrere Proben pro RNA-Molekül) und danach Runde für Runde jeweils ein Set farbmarkierter Auslese-Oligos getestet.

Binärer Code

Angenommen eine RNA zeigt in den Hybridisierungs-Runden mit drei verschiedenfarbig markierten Auslese-Oligos den Farbcode „Rot-keinSignal-keinSignal“, weil nur ein Auslese-Oligo an das RNA-spezifische Oligo bindet. Eine andere hybridisiert hingegen mit zwei Oligotypen aus denen der Farbcode „Rot-keinSignal-Grün“ resultiert. Formal entsteht hierdurch ein binärer Code für jeden Farbkanal: RNA, die in diesem Beispiel nur mit rot-markierten Oligos gelabelt wird, erhält nach drei Runden den Code 100, während RNA, die mit Rot und Grün markiert wurde, den Code 101 bekommt. Mit drei Farben lassen sich auf diese Weise $2^3 = 8$ Farbkombinationen erreichen. Mit einem 16-stelligen Farbcode könnte man mehr als 65.000 individuelle Transkripte identifizieren. Im echten Laborleben beschränken sich die Forscher aber eher auf fünf- oder sechs-stellige Barcodes (*Science* 348 (6233): aaa6090).

In der Abkürzung MERFISH steht „ER“ für *Error-Robust*. Die Auslese-Oligos sind so gewählt, dass sich die binären Codes für individuelle RNA-Spezies an mindestens zwei Positionen voneinander unterscheiden. In der jüngsten Version, MERFISH6, wird dieses Prinzip mit einer drastischen Amplifikation der Auslese-Oligos kombiniert. Die Signalstärke wurde um den Faktor 30 gesteigert. Das hat den Vorteil, dass man weniger Proben an jede einzelne RNA binden muss und somit auch kürzere Moleküle detektieren kann. Über 10.000 verschiedene Transkripte konnten damit in einer Zelle identifiziert werden (*Sci. Rep.* 9: 7721).

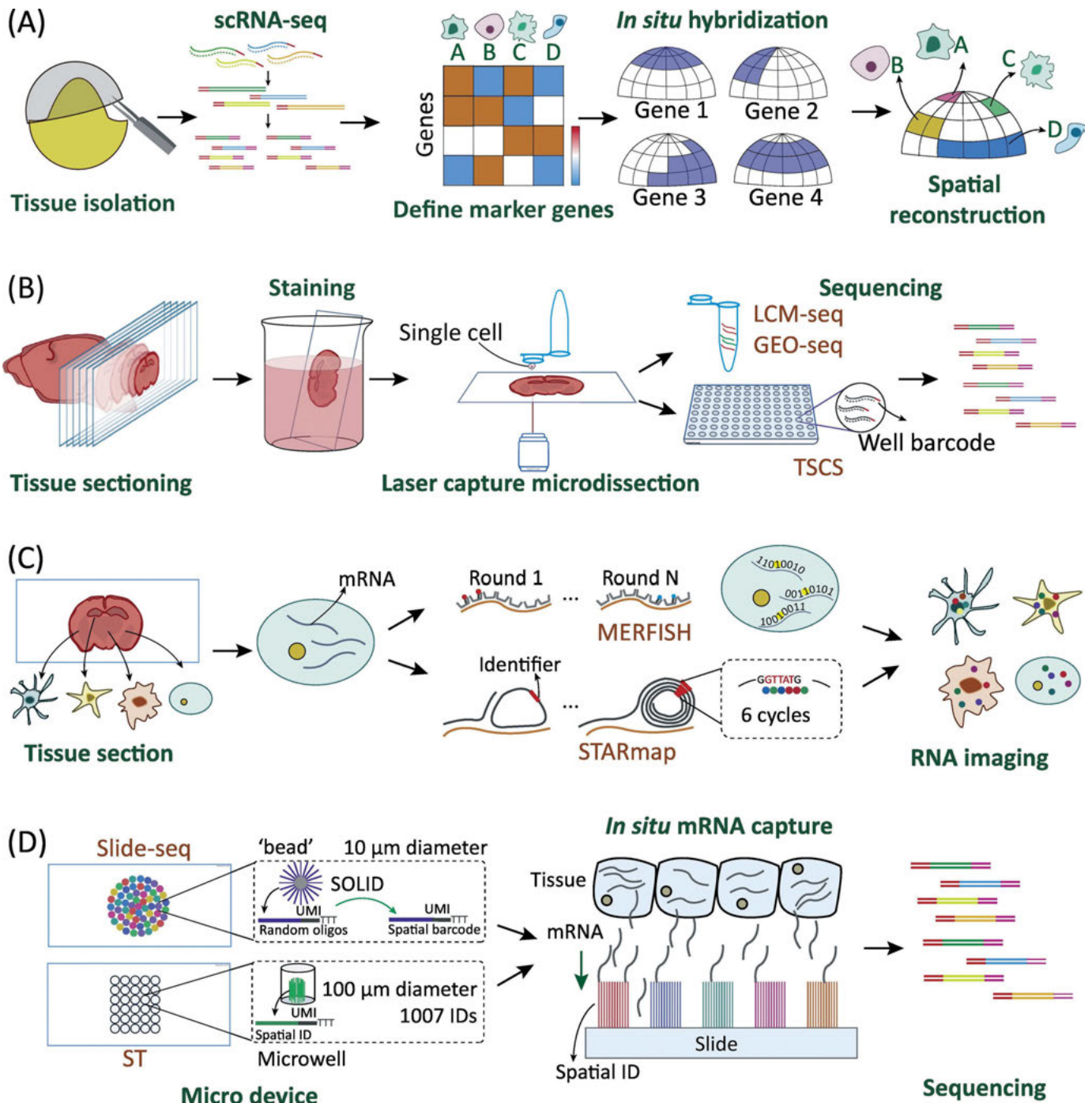
seqFISH+ funktioniert prinzipiell ähnlich wie MERFISH und ist ebenso leistungsstark (*Nature* 568: 235-9).

FISH und verwandte Technologien kann man für die räumlich aufgelöste Transkriptomik nur verwenden, wenn man die Sequenzen der zu analysierenden RNAs bereits kennt. Ist dies nicht der Fall, oder will man möglichst alle RNA-Spezies einer Zelle erwischen, muss man eines der Verfahren mit Hochdurchsatz-Sequenzierung einsetzen, wie beispielsweise Slide-Seq (*Nat. Biotechnol.* 39: 313-9).

Für Slide-Seq verankert man kleine Kügelchen (*Beads*) so auf einem Glasplättchen,

CENiBRA
life science solutions

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



Die verschiedenen Techniken der räumlich aufgelösten Transkriptomik explodieren derzeit geradezu und es wird zunehmend schwierig, den Überblick zu behalten. Zu klassischen Verfahren, die zum Beispiel auf der Laser-Capture-Mikrodissektion basieren (B), kamen in den vergangenen Jahren immer neue FISH-basierte Methoden hinzu, wie zum Beispiel MERFISH (C). Aber auch die ungezielten Hochdurchsatz-Sequenzier-Verfahren (D) erhielten Zuwachs, etwa mit Slide-Seq, ZipSeq oder ExSeq.

Illustr.: Liao et al.

dass sie dicht an dicht liegen und nur eine Lage bilden. Die *Beads* sind mit Oligos bestückt, die wie bei der Sequenzierung der Transkripte einzelner, isolierter Zellen aus vier Komponenten bestehen: Einem polyA-Ende, um mRNAs zu binden (nicht-codierende RNAs fallen also durch das Raster); einem Primer, um die cDNA-Synthese von der mRNA zu starten; ID-Sequenzen, die alle an ein Kügelchen gebundenen Oligos genau diesem zuordnen, sowie UMI-Sequenzen, die jedes der an ein Kü-

gelchen gebundenen Oligos individuell markieren. Damit lassen sich sämtliche cDNAs, die man von jeweils einem Oligo gewinnt, exakt der daran gebundenen mRNA zuordnen.

Genauere Positionierung

Die Position jedes Kügelchens wird anhand seines Barcodes bestimmt – dann kann das Experiment beginnen. Auf die *Bead*-Schicht platziert man den Dünnschnitt eines

gefrorenen Gewebes. „Man muss das Gewebe auf den *Beads* nicht fixieren, denn sie sind so unglaublich klebrig, dass sie mit den Zellen förmlich verschmelzen“, erklärt Macosko. „Deshalb kann man das Glasplättchen samt Gewebe mit Hybridisierungspuffer inkubieren, ohne dass die Nukleinsäuren verschwimmen, bevor sie gebunden haben.“

Anschließend folgt die cDNA-Synthese auf dem Glasplättchen in einem Eppendorfgefäß. Jedes Kügelchen hat einen Durchmesser von

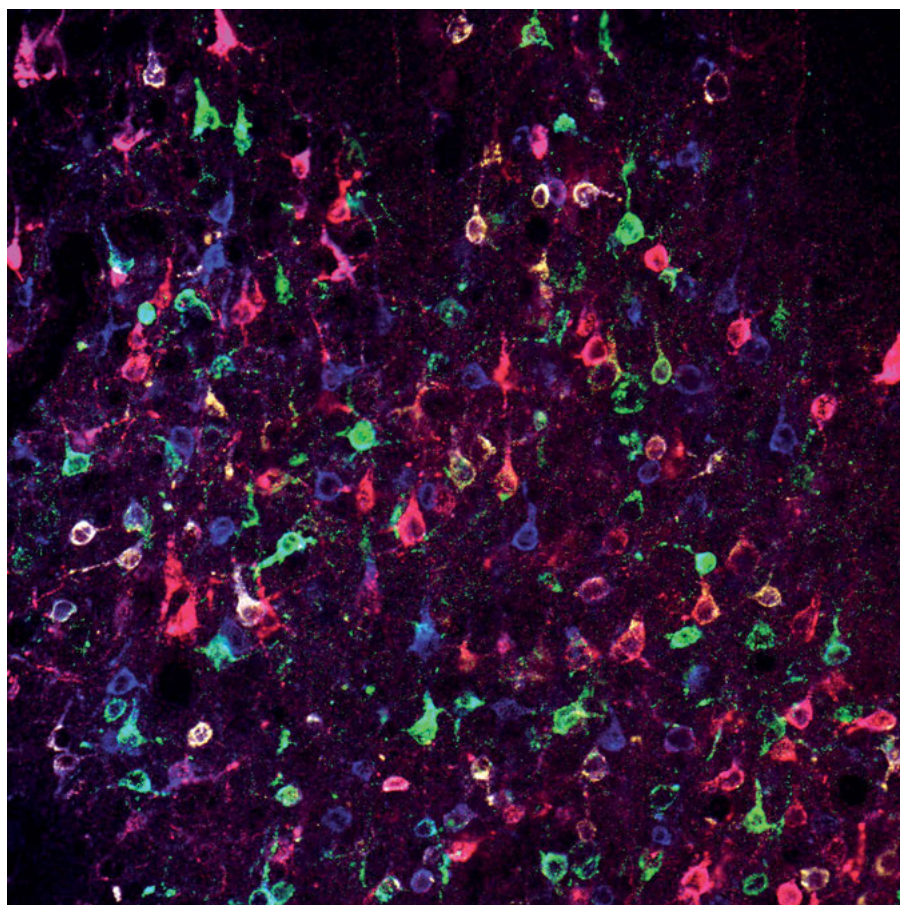
zehn Mikrometern, deckt also in etwa die Fläche einer Zelle ab. Bestenfalls binden also alle mRNAs von nur einer Zelle an ein einziges Kügelchen. Man kann aber nicht ausschließen, dass sich daran auch Transkripte einer benachbarten Zelle anlagern. Für ihre Slide-SeqV2-Version verbesserten die Forscher die Bestückung der Kügelchen mit Oligos und die Synthese des zweiten DNA-Strangs. Ein Experiment dauere jetzt nur noch maximal zwei Tage, freut sich Macosko.

Nach ähnlichen Prinzipien funktionieren auch die Plattform Visium der Firma 10xGenomics und das *High-Definition Spatial Transcriptomics* (HDST)-Verfahren von Fredrik Salmén, Patrik Ståhl, Joakim Lundeberg und Kollegen vom *KTH Royal Institute of Technology* in Stockholm (*Nat. Protoc.* 13: 2501-34). Die Stockholmer waren tatsächlich die Ersten, die eine Methode zur orts aufgelösten Darstellung der Transkriptome einzelner Zellen entwickelten und den Begriff *Spatial Transcriptomics* in die Welt setzten (*Science* 353: 78-82). Selbst an Pflanzen, deren Zellen dank einer Zellwand deutlich stabiler sind als diejenigen von Tieren, lassen sich die Transkriptome einzelner Zellen orts aufgelöst darstellen (*Nat. Protoc.* 13: 2425-46).

UV-empfindlicher Linker

Etwas anders funktioniert der „GeoMx Digital Spatial Profiler“ der Firma NanoString. Hier verschmelzen Hybridisierung und ungerichtete Sequenzierung miteinander. Dabei setzt man markierte Oligos ein, die einen durch UV-Licht schneidbaren Linker enthalten. Auf einer Seite des Linkers sitzt eine zur RNA komplementäre Sequenz, auf der anderen befindet sich ein Code zur Identifizierung des Konstrukts. Zu jeder spezifischen RNA-Sequenz gibt es also einen spezifischen ID-Code.

Der Gewebeschnitt wird mit den Oligos hybridisiert, anschließend wäscht man nicht-gebundene Moleküle ab. Danach wählt man unter dem Mikroskop eine interessante Region



Um einzelne Nervenzellen im Gehirn identifizieren zu können, werden sie mit einem genetischen Barcode versehen, der mit der FISSEQ-Technik sequenziert wird.

Foto: Wyss Institute

aus und belichtet sie. Der Ausschnitt kann sich auf eine Zelle beschränken, aber auch deutlich größer sein. Durch die Belichtung werden die ID-Codes freigesetzt und danach eingesammelt. Eine cDNA-Synthese ist nicht nötig, denn man kann über die Codes herausfinden, von welchen RNAs sie stammen. Der „GeoMx Whole Transcriptome Atlas“ von NanoString enthält Oligos für mehr als 18.000 Gene. Die Technik funktioniert auch mit Formalin fixierten und in Paraffin eingebetteten Proben.

Mit Licht arbeitet auch die ZipSeq-Methode, die Forscher der *University of California* in San Francisco entwickelten (*Nat. Methods* 17: 833-43). ZipSeq kennzeichnet die zu untersuchenden Zellen quasi nach Bedarf. Dafür werden sie auf ihrer Oberfläche mit Lipiden oder Antikörpern markiert, die jeweils ein Oligo mit einem Primer für die cDNA-Synthese enthalten. In einer zweiten Hybridisierung werden Barcode-Oligos mit poly(A)-Sequenzen für das Einsammeln von mRNAs angeheftet. Dies ist

WORK FASTER & SMARTER


Miniaturized and high-throughput single-cell sequencing

Molecular diagnostics, NGS, single-cell RNA sequencing library prep, single-cell analysis and synthetic biology workflows have never been easier.

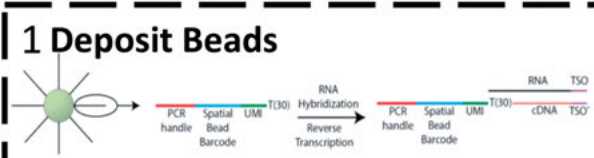


SCDC Workshop: Spatial Single Cell Analysis 2021 - Session 1 of 2

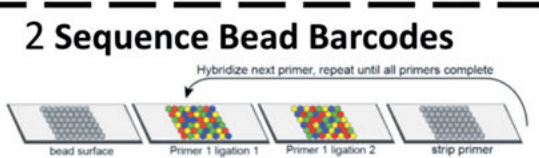
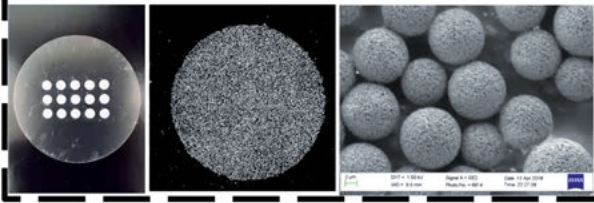

Slide-seq workflow decouples barcoding from downstream analysis



1 Deposit Beads

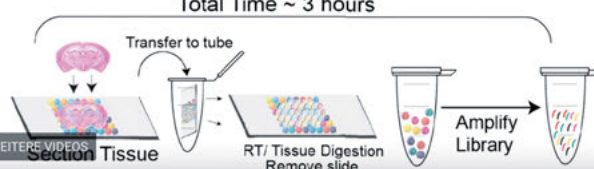


2 Sequence Bead Barcodes

3 Slice tissue onto puck

Total Time ~ 3 hours



Wer genauer wissen will, wie die räumlich aufgelöste Transkriptomik mit Slide-Seq funktioniert, sollte sich den Vortrag von Evan Macosko im virtuellen Workshop „Spatial Single Cell Analysis“ anschauen. Zu finden auf der Webseite des Single-Cell-Omics-Netzwerks (www.singlecell.de).

Video: Single Cell Omics Germany.

aber erst möglich, wenn man durch UV-Licht eine Blockade auf dem ersten Oligo entfernt hat. Über das Licht wählt man die Zellen aus, die man analysieren will, anschließend werden sie vereinzelt, um Transkriptome aus ihnen zu generieren.

Bei diesem Verfahren verschmilzt die räumliche Einzelzell-Transkriptomik mit Tropfen-basierten scRNA-Methoden. Man kann viele Zellen oder Regionen sukzessive belichten, denn die daraus generierten Sequenzen lassen sich später über den Code eindeutig zuordnen. Die Auflösung ist zurzeit aber noch nicht gut genug, um einzelne Zellen isoliert zu untersuchen. Doch die Forscher glauben, dass ZipSeq das Potenzial zur echten Einzelzell-Transkriptomik hat. Mit dieser ersten Variante, die sowohl *in vitro* wie *ex vivo* funktioniert, überprüften sie die Transkriptome von verwundetem Gewebe, von Tumoren und von Lymphknoten. In allen Fällen, so schreiben sie, hätten sie neue Expressions-Muster entdeckt und mit den jeweiligen histologischen Strukturen assoziieren können.

Hochdurchsatz mit Nanobällen

Eine weitere gängige Technik ist die Sequenzierung der lokalen Transkriptome mittels DNA-Nanobällen. Die *Nanoball*-Sequenzierung wurde als Hochdurchsatz-Verfahren vor gut zehn Jahren für die Genomanalyse eingeführt. Die RNA wird über eine cDNA-Synthese

nach dem *Rolling-Circle*-Prinzip direkt auf den Zellen amplifiziert, wobei sich die cDNAs wie ein Wollknäuel aufwickeln. Jedes Amplikon enthält viele Kopien einer einzelnen RNA.

Diese Methode wurde von George Churchs Arbeitsgruppe in Boston weiterentwickelt und FISSEQ getauft (*Nat. Protoc.* 10: 442-58). Vor gerade mal zwei Monaten folgte dann ein Knaller: Church und 40 weitere Autoren (die meisten von Instituten in Boston und Cambridge) beschrieben, wie sie FISSEQ optimiert und in Kombination mit der Expansionsmikroskopie benutzt hatten (ExSeq), um individuelle RNA-Moleküle mit einer Auflösung von vermutlich einigen Hundert Nanometern darzustellen (*Science* 371 (481): eaax2656). Leider schreiben die Autoren in ihrem Paper immer nur „*Nanoscale*“ und machen keine exakten Angaben zu den Dimensionen. Jedenfalls konnten sie mit ihrer Methode die normalerweise sehr dicht gepackten Transkripte räumlich voneinander trennen und einzeln sequenzieren.

Die Experimente von Church und Co. beschränkten sich aber nicht nur auf ein Beispiel oder einen Organismus. Die Gruppe testete die Methode umfassend an verschiedenen Untersuchungsobjekten. Dazu zählten Gehirne von Mäusen, *Caenorhabditis elegans*, Embryonen von *Drosophila melanogaster*, HeLa-Zellkulturen und Brustkrebs-Biopsien.

Mit der ungezielten Sequenzierung identifizierten die Forscher im Mausgehirn neben

reifen mRNAs auch Transkripte mit Introns sowie lange nicht-codierende RNAs. In dem aufgeblähten Gewebe sahen sie, dass bestimmte RNAs sich eher in den Dornfortsätzen von Neuronen, andere eher in benachbarten Dendriten aufhalten. „Thus ExSeq enables highly multiplexed mapping of RNAs, from nanoscale to system scale“, resümieren die Autoren in ihrem jüngst erschienenen Artikel (*Science* 371 (6528): eaax2656).

Aufblähen und sequenzieren

Allerdings waren sie nicht die Ersten, die Expansionsmikroskopie benutzten, um die Lokalisierung der Transkripte einfacher zu machen. Forscher vom *CalTech* in Pasadena und der Universität Harvard hatten schon 2019 mit seqFISH+ vorgemacht, wie sich Expansionsmikroskopie sinnvoll mit der Transkriptom-Analyse kombinieren lässt. Sie wiesen damit 24.000 RNA-Spezies in einer einzelnen Zelle nach (*Nature* 568: 235-9).

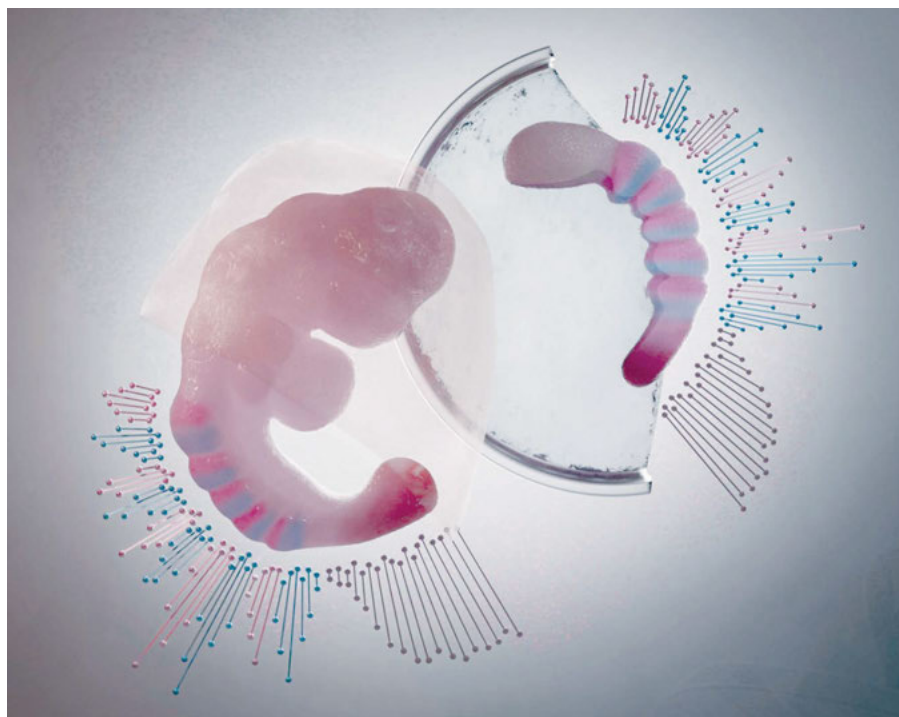
Mit DNA-Nanobällen experimentieren auch Forscher in China – kein Wunder, denn das *Beijing Genomics Institute* kaufte 2013 die Firma Complete Genomics, welche die Technologie entwickelt hatte. In einem in *bioRxiv* im Januar abgelegten Manuskript berichten sie über Stereo-Seq (doi: 10.1101/2021.01.17.427004). Die Forschenden expandierten den Barcode-Pool auf 425 Varianten(!), bestückten damit die an Nanobällen

fixierten Primer und positionierten sie auf einem mit winzigen Löchern strukturierten Silizium-Chip. Jeder Ball hat einen Durchmesser von 220 Nanometer, der Abstand zwischen den Zentren zweier Bälle beträgt je nach Chip-Design 500 oder 715 Nanometer. Die Chinesen sequenzierten die Barcodes der fixierten Bälle, legten das zu untersuchende Gewebe darauf ab, ließen cDNA synthetisieren, sequenzierten diese und ordneten die Sequenzen über die Barcodes einer Position auf dem Chip zu.

In ihrem Artikel schreiben die chinesischen Forscher, sie hätten Chips von bis zu 200 Quadratmillimetern hergestellt und damit die Transkriptome der Zellen eines halben Mausgehirns analysiert. Unglaublich, wie rasant die Entwicklung voranschreitet. Womöglich lassen sich in wenigen Jahren alle Omiken an einzelnen, lokalisierten Zellen am lebenden Objekt durchführen und die Daten miteinander kombinieren.

Mit der Beschreibung der Technologien, die für die *Spatially Resolved Transcriptomics* eingesetzt werden, könnte man mehrere *Laborjournal*-Ausgaben füllen. Detailliertere Informationen, die über diesen Überblick hinausgehen, finden Sie in einem fast druckfrischen Review in *Trends in Biotechnology* (39 (1): 43-58) sowie auf der tollen Webseite (www.singlecell.de), die von Fabian Theis (Helmholtz Zentrum München), Nikolaus Rajewsky (MDC Berlin) und Jörn Walter (Universität des Saarlandes, Saarbrücken) ins Leben gerufen wurde. Unter dem Datum 10. Februar findet man den virtuellen Workshop „Spatial Single Cell Analysis“ mit Vorträgen führender Entwickler verschiedener Technologien. Alle 14 Tage wird ein Online-Vortrag angeboten. Außerdem ist die Webseite vollgepackt mit Informationen zu verschiedenen *Single-Cell*-Omiken.

Technologie ist aber das eine, Biologie das andere. Was also liefern die vielen Transkriptom-Daten an neuen Erkenntnissen? Die Genexpression der einzelnen Zelle definiert



Besonders vielversprechend ist die räumlich aufgelöste Transkriptomik für Entwicklungsbiologen. Ein niederländisch-britisches Team verglich mit ihr zum Beispiel die Lokalisation aktiver Gene in einem Mausembryo und einer Embryo-artigen Struktur (Gastruloid).

Foto: Nurina Taberner

ihren Status, ihre Eigenschaften, ihre Identität. Darum verwendete man die Daten zunächst zur Zell-Typologie und entdeckte bisher unbekannte Zelltypen beispielsweise in der Lunge, den Gastrula-Stadien der Maus und im Gehirn. Bereits bekannte Zellen ortete man auch an unvermuteten Stellen. Auf diese Weise entstanden viele Zell-Atlanten, etwa von verschiedenen Organen mehrerer Modellorganismen, von Organen des Menschen und auch von Organoiden sowie von hämatopoetischen Stammzellnischen und soliden Tumoren.

Besonders die Entwicklungsbiologie dürfte von der *Spatially Resolved Transcriptomics* profitieren, denn die individuelle Genexpression steuert die Zukunft jeder einzelnen Zel-

le und dies beeinflusst auch die Entwicklung der Nachbarschaft. Die Lokalisierung wichtiger Kontrollgene und deren Transkripte ist also essenziell, um zu verstehen, welchen Weg eine Zelle bei der Entwicklung von der befruchteten Eizelle zum erwachsenen Organismus einschlagen wird. Das ist eine gleichzeitig sehr verlockende wie auch, der großen Zahlen wegen, extrem komplexe Aufgabe. Der Traum von einem Ontogenie-Atlas, der die Geschichte, den aktiven Status und die Zukunft der Zellen eines Organismus beschreibt, könnte mithilfe der orts aufgelösten Transkriptomik aber tatsächlich wahr werden.


Karin Hollricher

Freie Mitarbeiter gesucht

Sie möchten gerne Texte für unseren Methodenteil schreiben? Riechen Sie rein in die Welt des Journalismus.


E-Mail an: hz@laborjournal.de





FLEXCELL
PROFESSIONAL CORPORATION

Cell Stretching Bioreactors for Life Science Research



Study the effects of tension, compression and shear stress on 2D and 3D cell cultures. Also for high-throughput applications and real-time observations with either an upright or inverted microscope.

Used in over 1300 laboratories worldwide, and cited in over 4000 research publications such as "Journal of Cell Biology", "Nature", "PNAS".

Your Flexcell® distributor for Europe and the Middle East:
Dunn Labortechnik GmbH · Thelenberg 6 · D-53567 Asbach
 Tel. +49 (0) 26 83 / 4 30 94 · info@dunnlab.de · www.dunnlab.de



NEULICH AN DER BENCH (203): OPTOGENETIK IN PFLANZEN

Grüne Optogenetik

Lichtsensitive Proteine revolutionierten in den letzten zwanzig Jahren die Erforschung zellulärer Prozesse in Prokaryoten, Pilzen und vielzelligen Tieren. In Pflanzen verhinderten fehlende Chromophore jedoch ihren Siegeszug. Zumindest bisher.

Welche Eigenschaften sollte die perfekte Untersuchungsmethode haben? Bei Biowissenschaftlern dürften „nicht-invasiv“, „atoxisch“ und „hochaufgelöst“ ganz oben auf der Wunschliste stehen. Bringen Messverfahren diese Ideale mit, tragen sie das Potenzial in sich, ganze Wissenschaftszweige umzukrempeln. Genau das geschah während der letzten zwanzig Jahren in den Neurowissenschaften. Optogenetische Methoden, mit denen sich molekulargenetisch modifizierte Zellen mit Licht steuern lassen, revolutionierten hier die experimentelle Herangehensweise.

Nature Methods kürte die Optogenetik 2010 zur „Methode des Jahres“. Der *Brain Prize* veredelte sie 2013 zur „Methode des Jahrzehnts“. Im Herbst 2020 wurde den Optogenetik-Pionieren Peter Hegemann von der Humboldt-Universität zu Berlin, Gero Miesenböck von der *University of Oxford* und Georg Nagel von der Universität Würzburg der mit 1,2 Millionen US-Dollar dotierte *Shaw Prize* in Lebenswissenschaften und Medizin verliehen.

Was genau war dem Trio gelungen? Miesenböck sensibilisierte im Jahr 2002 Wirbeltierneuronen für Licht, indem er Rhodopsin aus *Drosophila* heterolog in Nervenzellkulturen exprimierte. Gleichzeitig entdeckten Hegemann und Nagel das Blaulicht-empfindliche Kanalrhodopsin ChR2 in phototaktischen Grünalgen der Gattung *Chlamydomonas* (*PNAS* 100 (24): 13940-45). Dieser Ionenkanal dient den Einzellern als sensorischer Photorezeptor bei schwachem Licht. Im Labor lässt sich mit ihm die elektrische Erregbarkeit von Nervenzellen unmittelbar kontrollieren.

Die Photozyklen von Rhodopsinen unterscheiden sich grundsätzlich. Zwar bestehen alle Rhodopsine aus sieben Transmembran-Helices, die ein Retinyl-Chromophor als protonierte Schiffische Base kovalent über einen Lysinrest binden. Während eukaryotische Rhodopsine aber Ionenkanäle indirekt über



Georg Nagels Team schleuste das lichtgesteuerte Kanalrhodopsin einer Alge zusammen mit einem Retinal-produzierenden Enzym aus einem Meeresbakterium in Tabakpflanzen ein. Mit diesem Trick konnten die Würzburger das Wachstum von Pollenschläuchen in den Pflanzen optogenetisch steuern.

Illustration: Universität Oxford

sekundäre Botenstoffe öffnen, bilden Kanalrhodopsine selbst eine Pore durch die Plasmamembran.

Bei den Sehpigmenten vielzelliger Tiere photoisomerisiert 11-*cis*-Retinal zu all-*trans*-Retinal. Das hierdurch aktivierte Rhodopsin zerfällt in Chromophor und Opsin, wodurch die Rezeptorzelle über eine mehrschrittige Reaktionskaskade hyperpolarisiert wird. Ohne weitere Belichtung konvertiert eine Retinal-Isomerase den Chromophor zurück in die 11-*cis*-Konfiguration, welche die Opsin-Komponente zu Rhodopsin regeneriert.

Bindet Retinal dagegen an Kanalrhodopsine, folgt es einem anderen Photozyklus. Georg Nagel, seit 2004 Professor für Molekulare Pflanzenphysiologie und Biophysik an der Universität Würzburg, fasst zusammen: „Mikrobielle Opsine binden kovalent an all-*trans*-Retinal, das bei Belichtung aber nicht aus 11-*cis*-Retinal entsteht, sondern zu 13-*cis*-Retinal isomerisiert. Seine kovalente Bindung zum Opsin bleibt dabei während des gesamten Photozyklus erhalten.“

In der 13-*cis*-Konfiguration öffnet sich der Ionenkanal, durch dessen 0,6 Nanometer weite Pore mono- und divalente Kationen wie Natrium, Kalium und Calcium ins Zytosol strömen und das Membranpotential innerhalb von Millisekunden ändern. Schließlich relaxiert 13-*cis*-Retinal zurück in den all-*trans*-Grundzustand. Das sich hierdurch schließende Kanalrhodopsin unterbricht danach den Ionenfluss.

Warum das für den Experimentator revolutionär ist, brachte Georg Nagel in einem *Laborjournal*-Essay auf den Punkt (*LJ* 7-8/2019: 61-63): „Diese einzigartige Eigenschaft von Kanalrhodopsinen bietet viele neue Möglichkeiten, lebende Zellen oder Organismen durch einzelne Lichtpulse nicht-invasiv zu beeinflussen.“ Schleust man Kanalrhodopsine durch virale Transfektion, Elektroporation oder per Genkanone in Neuronen ein, lässt sich die Aktivität neuronaler Kommunikationsnetzwerke elegant *in vitro* und *in vivo* steuern. Auf diese Weise kann man das Verhalten transgener Nematoden, Taufiegen, Zebrafische und Mäuse berührungslos kontrollieren.

Kanalproteine aus Algen

Mittlerweile tragen neben *Chlamydomonas* auch andere Algengattungen mit Kation-leitenden Kanalproteinen zum optogenetischen Werkzeugkasten bei (addgene.org/guides/optogenetics/). Darüber hinaus reagieren synthetische ChR-Chimären, die Transmembran-Helices unterschiedlichen Ursprungs enthalten, nicht mehr nur auf Blaulicht, sondern auf verschiedene Wellenlängen zwischen 450 und 650 Nanometern. Das Gleiche gilt für ChR-Varianten, die durch Punktmutationen modi-

fiziert wurden. Co-exprimiert erlauben es diese, Zellpopulationen gleichzeitig mit Lichtpulsen unterschiedlicher Farben zu kontrollieren. Sogenannte *Step-function*-Opsine öffnen sich bei einer Wellenlänge und schließen sich bei einer anderen.

Als Gegenspieler für Kationenkanäle fungieren Anion-selektive Kanalproteine, die meist Haloarchaen entstammen. Mit Grünlicht aktivierbare Chloridkanäle, wie etwa ACR1 der Cryptomonaden-Alge *Guillardia theta*, regen Neuronen nicht an, sondern inhibieren sie. Wer Neuronen an- oder abschalten will, kann also aus verschiedenen Opsinen auswählen, die einen Großteil des sichtbaren Wellenlängenspektrums abdecken.

Fundamentale Hürden

Während sich tierische Zellen mit optogenetischen Werkzeugen einfach steuern lassen, stehen diesen in Pflanzenzellen fundamentale Hürden im Weg. So besitzen höhere Pflanzen von Natur aus keine Enzyme für die Herstellung von Retinal. Der Chromophor ist aber essentiell für die Photoaktivität von Opsinen. Zwar rekonstituierten Nagels Institutskollegen Dirk Becker und Rainer Hedrich funktionsfähiges ChR2 in *Arabidopsis thaliana*, indem sie Mesophyllzellen in Medium mit all-*trans*-Retinal inkubierten (*PNAS* 117 (34): 20920-25). Weder Gesamtpflanzen noch Sämlinge können aus Kostengründen aber mit den notwendigen 100 μ M Chromophor „gefüttert“ werden.

Darüber hinaus lassen sich mikrobielle Rhodopsine nur schwach in Pflanzenzellen exprimieren und finden nur selten ihren Weg in die Plasmamembran. Vor allem benötigen Pflanzen natürlich Licht zur Energiegewinnung – optogenetische Werkzeuge werden hierdurch ungewollt daueraktiviert.

Die Arbeitsgruppe von Georg Nagel ließ sich hiervon jedoch nicht beeindrucken und fand für jedes dieser Probleme eine Lösung (*Nat. Plants* 7(2): 144-51). Pflanzen synthetisieren zwar kein Retinal, dafür aber dessen Vorstufen. Carotinoide wie α -, β - und γ -Carotin sowie β -Cryptoxanthin dienen ihnen als Lichtsammelpigmente, die Sonnenenergie an die Reaktionszentren der Photosynthese weiterleiten – oder wirken anti-oxidativ, indem sie durch Quenchen vor Sauerstoffradikalen schützen. Vor allem können sie aber in Retinal gespalten werden.

Um diese Spaltung zu erreichen, schleuste Nagels Arbeitsgruppe ein 2009 erstmals beschriebenes Enzym des unkultivierten marinen Bakteriums 66A03 in Pflanzenzellen ein (*J. Biol. Chem.* 284(23): 15781-93). Diese β -Carotin-15,15'-Dioxygenase (MbDio) wandelt Carotinoide in Gegenwart von Sauerstoff in all-*trans*-Retinal um, wenn etwaige Substra-



neofroxx.com

neofroxx

Ich wünsche mir ein grüneres und nachhaltigeres Labor!



te mindestens 35 Kohlenstoffatome und einen unsubstituierten β -Jonon-Ring aufweisen. Alle oben genannten Carotinoide kommen dafür in Frage.

Bereits der erste Versuch, MbDio transient in der Tabakpflanze *Nicotiana benthamiana* zu exprimieren, gelang. Mehrere Doktoranden um Nagels Postdoc Shiqiang Gao transformierten *Agrobacterium tumefaciens* mit einem MbDio-Expressionsplasmid, infiltrierten die Bodenbakterien in *N. benthamiana*-Blätter und verfolgten die MbDio-Expression mithilfe eines co-transformierten gelb fluoreszierenden Proteins (YFP). Nach der flüssigchromatographischen Aufreinigung des Blattmaterials fand die Arbeitsgruppe Spuren von Retinal in Massenspektrogrammen.

Da Pflanzen Carotinoide in Chloroplasten synthetisieren, nutzten die Pflanzenforscher daraufhin eine 2017 konstruierte Chloroplasten-Transit-Peptidsequenz RC2 (*Sci. Rep.* 7: 46231), verfrachteten ein RC2-MbDio-YFP-Konstrukt zielgerichtet in die Plastiden und konnten sich über Retinal-Konzentrationen von 140 Nanogramm pro Gramm Blattmaterial freuen.

Kai Konrad, der zweite Seniorautor des Projekts und Arbeitsgruppenleiter am Würzburger Lehrstuhl für Molekulare Pflanzenphysiologie und Biophysik, fasst zusammen: „*N. benthamiana*-Blätter sind in zellbiologi-

faciens, die ein RC2-MbDio-YFP-Konstrukt beherbergten, kultivierten die heranwachsenden Pflanzen unter Rotlichtbedingungen und fanden in ihren Chloroplasten ähnlich viel Retinal wie bei transients Expression.

Stabil transformierte Tabakpflanzen wuchsen ebenso gut wie ihr Wildtyp. MbDio beeinflusste weder die Konzentration an Carotinoid-Vorstufen, noch den Gehalt an Chlorophyll a und b. Offensichtlich störte das marine Enzym den Pflanzenmetabolismus nicht. Ermutigt von der erfolgreichen Chromophor-Produktion wandten sich die Pflanzenphysiologen dem eigentlichen optogenetischen Werkzeug zu. *Nicotiana* hatten sie natürlich mit Bedacht gewählt, erklärt Konrad: „Wir schätzen Tabak nicht nur wegen der Expressions-Protokolle. Seine Wurzelhaare und Pollenschläuche sind auch perfekte Modellsysteme, um den Zusammenhang zwischen Ionenkanal-Aktivität und Pflanzenwachstum zu untersuchen. Besonders die Rolle von Anionenkanälen interessiert uns.“

Monster-Konstrukt

Deshalb erweiterten Nagel *et al.* ihr RC2-MbDio-YFP-Konstrukt nacheinander um gleich fünf Bestandteile: den mit grünem Licht aktivierbaren Chloridkanal ACR1 aus *Guillardia theta* (GtACR1), einem selbst-schneidenden Pep-

die Überprüfung der Expression und Membranlokalisation. So brauchten wir *N. tabacum* nur einmal stabil transformieren, die Transformanden auf ihre YFP-Fluoreszenz screenen und homozygote Pflanzen identifizieren.“

Georg Nagel resümiert: „Dieses Zusammenspiel mehrerer Signalpeptide unterschiedlicher Spezies war nicht zu erwarten, ist aber sehr erfreulich. Oft bin ich erstaunt, wie viel Gemeinsamkeiten bei weit entfernten Organismen zu finden sind!“ So unterbindet P2A die Translation einer Glycin-Prolin-Peptidbindung an seinem eigenen C-Terminus. Entsprechend exprimierten transgene Tabakpflanzen zwei getrennte Proteine: MbDio mit der restlichen P2A-Sequenz als C-Terminus und LR-GtACR1 mit einem N-terminalen Prolin. Keiner der zusätzlichen Aminosäure-Reste störte die zelluläre Prozessierung oder Funktionalität ihrer Proteine.

Die Membranverankerung von GtACR1 erwies sich als größere Herausforderung. Die Kir2.1-Signalpeptide für ER-Export (E) und Membranlokalisation (T) verbesserten zwar die Expression von GtACR1-T-YFP-E-Plasmiden in *Xenopus*-Oozyten. Transformierten die Würzburger aber Tabakpflanzen, fanden sie keinerlei YFP-Fluoreszenz in deren Epidermiszellen. Die Co-Expression von MbDio und GtACR1 half ein wenig. Vervielfacht wurde die Oberflächenexpression von GtACR1 aber erst durch das



Georg Nagel (l.) hat für seine bahnbrechenden Arbeiten zur Optogenetik schon so manchen Preis eingeheimst. Kai Konrad untersucht mit seiner Arbeitsgruppe an der Universität Würzburg, wie von Ionengradienten ausgehende elektrische Felder das Wachstum von Pollenschläuchen steuern.

Fotos: Universität Würzburg

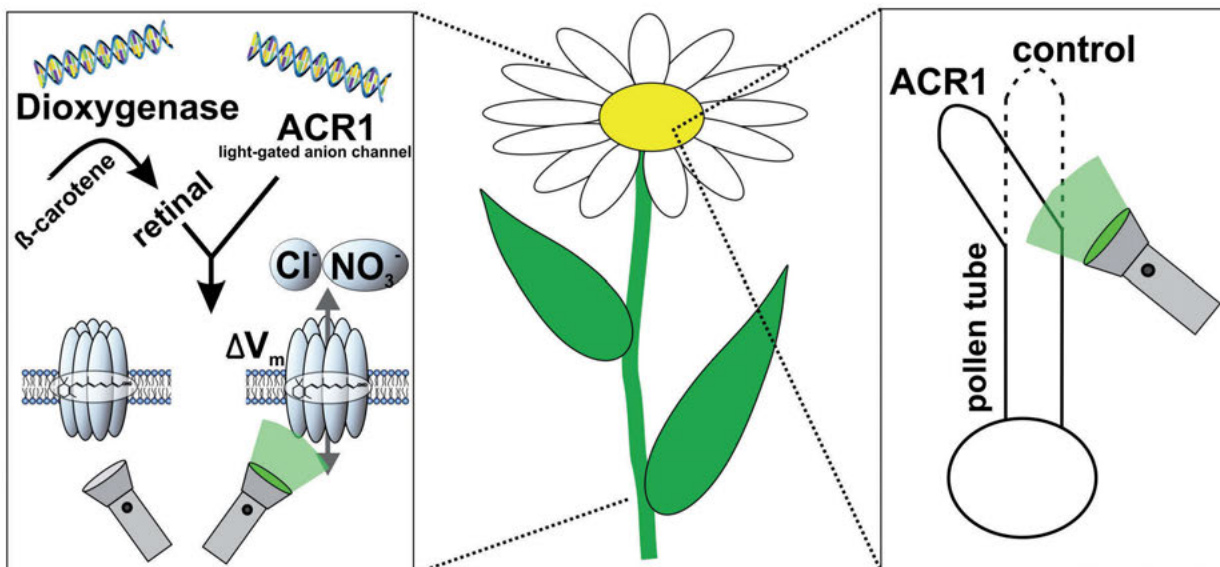


schen Pflanzenlaboren als transientes heterologes Expressions-System beliebt. Dank simpler Protokolle stellten wir schnell fest, dass sich tatsächlich Retinal *in vivo* produzieren ließ. Daraufhin wechselten wir zu *N. tabacum*, einem etablierten System für die stabile Expression von Fremdproteinen.“ Die Würzburger inokulierten Tabaksamen mit *Agrobacterium tume-*

tid (P2A) des Porzinen Teschovirus 1, zwei Signalpeptiden (E, T) des in Säugern verbreiteten Kaliumkanals Kir2.1 sowie einem chimären Oberflächenmarker humanen und bovinen Ursprungs (LR). Laut Konrad bietet die Monster-Fusion RC2-MbDio-P2A-LR-GtACR1-T-YFP-E große Vorteile gegenüber co-transformierten Plasmiden: „Separate Konstrukte erschweren

chimäre Signalpeptid Lucy-Rho (LR) aus dem N-Terminus des Oberflächenmarkers LRRC32 regulatorischer T-Zellen (Lucy) und dem N-Terminus bovinen Rhodopsins (Rho).

GtACR1 integrierte sich also endlich in die Plasmamembran epidermaler Blattzellen und MbDio synthetisierte Retinal in Chloroplasten. Doch funktionalisierte der Chromophor auch



Da sich Rhodopsine in Pflanzen schwer exprimieren lassen und Pflanzen zudem der Cofaktor all-trans-Retinal für die Umwandlung von Opsinen in licht-sensitive Rhodopsine fehlt, waren optogenetische Experimente in Pflanzen bisher nur eingeschränkt möglich. Georg Nagels und Kai Konrads Team von der Universität Würzburg exprimierte deshalb eine Dioxygenase aus einer Alge und ein Anionenkanalrhodopsin (ACR1) aus einem Meeresbakterium in Tabakpflanzen. Werden Pollenschläuche der manipulierten Pflanzen mit Licht bestrahlt, wachsen sie vom Licht weg.

Illustration: Kai Konrad

das Kanalrhodopsin? War der Cryptomonaden-Kanal imstande, Zellen höherer Pflanzen bei Belichtung zu depolarisieren?

Ließen die Pflanzen-Biophysiker transgene *N. tabacum*-Setzlinge nicht unter Rotlicht, sondern bei Tageslicht wachsen, verringerte sich deren Photosyntheserate und sie verwelkten. Gleichzeitig produzierten sie doppelt so viel epikutikuläres Wachs auf ihren Blättern. Strömten also Anionen durch Tageslicht-aktivierte GtACR1-Kanäle aus Epidermiszellen heraus, weshalb die Tabakpflanzen einen osmotisch getriebenen Wasserverlust durch mehr Oberflächenwachs zu unterbinden suchten?

Elektrophysiologische Messungen legten dies nahe. Im Ruhestand sperren pflanzliche Zellmembranen zehnmal mehr Anionen im Cytoplasma ein als in zwei bis fünf millimolarer Konzentration extrazellulär vorliegt. Entsprechend sind sie um bis zu 200 Millivolt hyperpolarisiert. Belichteten Nagels Mitarbeiter Mesophyllzellen transgener *N. tabacum*-Pflanzen fünf Sekunden mit grünem Licht, depolarisierte das deren Membranpotential um bis zu 120 Millivolt.

Tatsächlich erhöhten alle Wellenlängen zwischen 490 und 540 Nanometern das Membranpotential um mindestens 60 Millivolt. Tabakpflanzen, die nur MbDio exprimierten, reagierten dagegen kaum auf gleichartige Lichtpulse. GtACR1 verliebte sich seinen Chromophor also nicht nur ein, sondern quittierte dessen Photoisomerisierung ordnungsgemäß mit Porenöffnung und depolarisierten Membranpotentialen.

Dank der Pionierarbeit von Nagels und Konrads Kooperationsprojekt sind optogenetische Werkzeuge auch der Botanik zugänglich

lich. Sowohl die Chlorophylle in Lichtsammelkomplexen als auch Bilin- und Flavin-abhängige Phytochrome, Cryptochrome und Phototropine pflanzlicher Lichtrezeptoren weisen Absorptionsmaxima im blauen und roten Spektrum auf. Kanalrhodopsine, welche die dazwischenliegende, hundert Nanometer weite grün-gelbe Lücke nutzen, könnten unser pflanzenphysiologisches Verständnis also vervielfachen.

Einen ersten Machbarkeitsnachweis lieferten die Würzburger gleich mit. Kai Konrad erklärt: „Die mit am schnellsten wachsenden Pflanzenzellen sind männliche Gametophyten, sobald sie Pollenschläuche ausbilden. Ändern sich die Richtung oder die Geschwindigkeit ihres Wachstums, können wir das binnen Minuten quantifizieren. Außerdem wissen wir, dass ihr Spitzenwachstum an Ca^{2+} -abhängige Proteinkinasen gebunden ist, die ihrerseits Anionenkanäle kontrollieren. Bisher fehlte uns aber ein experimenteller Beweis, dass aktivierte lokale Anionenkanäle das Spitzenwachstum auch steuern.“

Licht-gesteuerte Pollen

Deshalb beschossen die Würzburger *N. tabacum*-Pollenkörner per Genkanone mit MbDio-GtACR1-YFP-Plasmiden. Illuminierten sie transgene Pollenschläuche danach für zehn Minuten mit Grünlicht, hörten sie auf zu wachsen. Schalteten sie das 532-Nanometer-Licht wieder ab, wuchsen die Pollenschläuche weiter. Laut elektrophysiologischer Messungen induzierte ihre Belichtung eine Membran-Depolarisation um fünfzig Millivolt und Photoströme von zwanzig Nanoampere. Offensichtlich

kontrollierte GtACR1 tatsächlich die Wachstumsdynamik der Pollenschläuche. Doch steuerte es das Spitzenwachstum auch räumlich?

Belichteten die Pflanzenphysiologen transgene Pollenschläuche asymmetrisch, wuchsen die Pflanzenzellen von der Aktivierungsseite weg. Wildtyp-Zellen ließen sich dagegen nicht von der Belichtung beirren. Damit war der Beweis erbracht: Der Efflux von Anionen und die nachfolgende Änderung des Membranpotentials lenken die Dynamik und Richtung wachsender Pollenschläuche.

Welcher der beiden Effekte ursächlich ist, brachten die bisherigen Experimente allerdings nicht zutage, erklärt Nagel: „Wir würden gerne auch andere Opsine, etwa depolarisierende Kationenkanäle, in Pollenschläuchen exprimieren. Noch ist uns das nicht gelungen.“ Konrad ergänzt: „Der limitierende Faktor sind aber nicht technische Hürden, sondern optogenetische Werkzeuge, die wir gerade erst für die Pflanzenforschung erschließen. Die Sequenzierung ganzer Genome in allen Domänen des Lebens identifiziert immer neue putative Opsine, die kloniert und elektrophysiologisch charakterisiert werden wollen. In Zukunft wird eine Palette lichtgesteuerter Ionenkanäle und Photoschalter unterschiedlicher Anregungsspektren, Leitfähigkeiten und Licht-Sensitivitäten zur Verfügung stehen. Das ist vergleichbar mit GFP, nach dessen Entdeckung eine Vielzahl ähnlicher Fluoreszenzproteine gefunden oder erzeugt wurde.“

Synthetische Biologie und Botanik rücken weiter zusammen.

Henrik Müller



Ich kenne da einen Trick...

Klare Abbildungen statt Bilderrätsel

Nicht nur manipulierte wissenschaftliche Abbildungen sind ein Problem. Auch unverständliche, schlecht dargestellte Bilder können schnell zu Fehlinformationen führen. Helena Jambor, wissenschaftliche Koordinatorin am Mildrid-Scheel-Nachwuchszentrum Dresden, erklärt, wie man sie vermeidet.

Bilder sind in der biomedizinischen Forschung weit verbreitet, um qualitative und quantitative Beobachtungen zu dokumentieren. Jedes Jahr werden mehr als 800.000 neue Publikationen auf PubMed indiziert, von denen fast 25 Prozent Bilddaten enthalten (*IEEE Transactions on Big Data* 4(1): 117-29)

Mit der steigenden Bilderzahl erhöht sich unweigerlich auch die Anzahl problematischer Abbildungen, die nicht den Standards der „Guten wissenschaftlichen Praxis“ genügen. Bekannt sind viele Fälle von Bildmanipulationen, über die auch *Laborjournal* immer wieder berichtete. Irreführende Bilder, die absichtlich oder unwissentlich, etwa durch unsachgemäße Bildbearbeitung entstehen, finden sich in etwa vier Prozent aller Publikationen (*mBio* 7(3): e00809-16; *J. Cell Biol.* 166(1): 11-5). Angestoßen von prominenten, aufsehenerregenden Fällen wurden von Wissenschaftlern und Editoren Richtlinien erarbeitet, die festlegen, wann ein Manuskript zurückgezogen werden muss.

Problematisch sind aber auch Bilder, die Daten zwar wahrheitsgemäß präsentieren, die für das Publikum jedoch nicht verständ-

lich sind. Eine internationale Gruppe, die von Tracey Weissgerber vom *Berlin Institute of Health* an der Charité und mir angeführt wurde, untersuchte die Bildqualität in Top-Journals der Physiologie, Zellbiologie und Pflanzenwissenschaften. Unser Team analysierte zum Beispiel, ob Maßstab, Farben sowie Bildausschnitte verständlich waren und auch erklärt wurden (*bioRxiv* doi: 10.1101/2020.10.08.327718).

Farbenblinde nicht vergessen

Etwa zehn Prozent der männlichen Bevölkerung sind rotgrünblind. Dennoch waren erstaunlicherweise 30 bis 50 Prozent der untersuchten Bilder und 20 Prozent der Bild-Annotationen für Farbenblinde nicht lesbar. Um Details eines Bildes zu zeigen, werden oft vergrößerte Ansichten in Boxen dargestellt, die im Ausgangsbild gekennzeichnet werden sollten. In ungefähr 35 Prozent der Fälle fehlte diese Kennzeichnung oder wurde nicht korrekt ausgeführt. Maßstabsinformationen sollten in wissenschaftlichen Bildern grundsätzlich enthalten sein, fehlten aber de facto bei der Hälfte der untersuchten Bilder oder waren

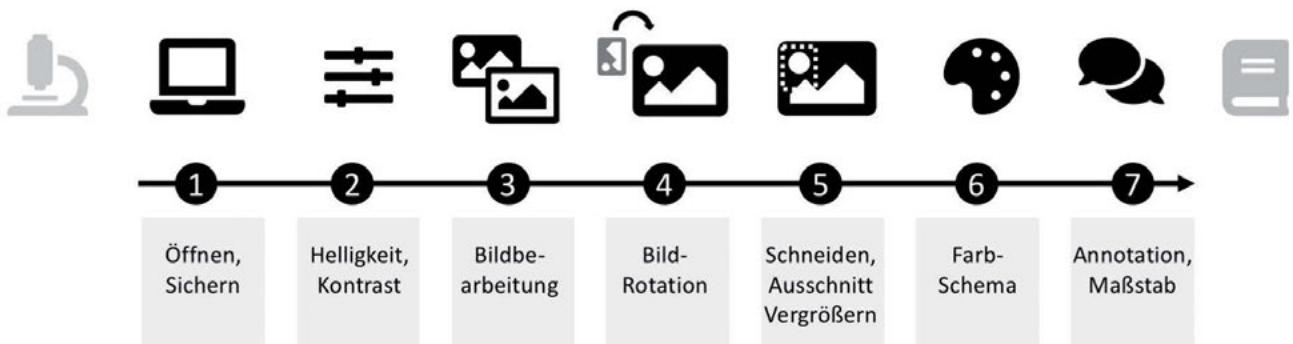
unvollständig. Zudem stellte sich heraus, dass Legenden und Methodenbeschreibungen von Bilddaten oft unvollständig sind, wodurch sich die Datenreproduzierbarkeit erheblich reduziert. Damit bestätigten sich auch die Ergebnisse einer US-amerikanischen Gruppe, die im letzten Jahr Abbildungen in 240 Publikationen untersuchte, die in acht verschiedenen Journals erschienen waren (*eLife* 9: e55133).

Wenn Bilder nicht eindeutig zu verstehen sind, sinkt nicht nur das Vertrauen der Betrachter in die Daten – die Forschungsergebnisse werden auch weniger wahrgenommen und geraten schneller in Vergessenheit.

Um die Bildqualität in wissenschaftlichen Publikationen zu erhöhen, entwickelte ich zusammen mit Christopher Schmied vom Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie im Forschungsverbund Berlin e.V. einen *Workflow* für die Integration von Abbildungen in Publikationen, der in Form von „*Cheat Sheets*“ für jeden Schritt eine schnelle Orientierung bietet (*F1000Research* 9: 1373).

Grundsätzlich sollte man immer ein Bild duplikat bearbeiten und nie das Original. Beim Öffnen muss man sicherstellen, dass Metada-

‘Gute Bilddaten Praxis’: Bearbeitung von Bildern vom Mikroskop zum Manuskript



Bei der Aufbereitung und Darstellung wissenschaftlicher Abbildungen sollte man sich an ein klar strukturiertes Schema halten.

Illustration: Helena Jambor

ten richtig eingelesen werden. Bei dem Bildbearbeitungsprogramm FIJI/ImageJ geschieht dies zum Beispiel mit dem Plugin Bio-Formats. Nach jeder Bearbeitung sollte man das Bild sichern und dabei folgende Punkte beachten: In TIFF-Dateien bleiben Informationen erhalten, können aber nicht in Grafiksoftware (zum Beispiel Inkscape, PowerPoint) dargestellt werden. Das PNG-Format fusioniert Informationen, sodass zum Beispiel Helligkeit und Kontrast nicht mehr geändert werden können. Die Bilder können aber für Präsentationen genutzt werden. JPEG sollte man wegen der Datenverluste bei der Komprimierung nur ausnahmsweise verwenden.

Bilder mit einem weiten Grauwert-Spektrum können beim ersten Öffnen, etwa mit dem Programm FIJI, schwarz erscheinen. Helligkeit und Kontrast muss man dann entsprechend anpassen. Um Daten in Bildern zu vergleichen, sollten feste Intensitätswerte verwendet werden. Lineare Intensitätsanpassungen sind vorzuziehen, dürfen aber keine Bildmerkmale verschwinden lassen (*Cheat Sheet* 10, 19, 25). Nichtlineare Anpassungen (Histogramm-Ausgleiche oder Gammakorrekturen) dürfen nur in Ausnahmen verwendet werden und müssen erklärt werden.

Mehr zu den Effekten von Intensitätsanpassungen findet man in einem ausführlichen *Review* zur Bearbeitung biowissenschaftlicher Bilder von Kota Miura und Simon Nørrelykke (*EMBO J.* 40: e105889).

Bildkorrekturen erklären

Oft ist eine detaillierte Bildverarbeitung notwendig: 3D-Darstellungen, *Movies* oder Volumenänderungen erfordern eine Projektion (*Rendering*). Bilder mit starkem Hintergrund-Signal (Rauschen) werden in der Regel mit Filtern und Dekonvolution korrigiert. Diese Schritte muss man im Methodenteil klar beschreiben.

Zur besseren Vergleichbarkeit muss man Bilder oft drehen, etwa um die anatomische Orientierung von Proben auszurichten. Bild-drehungen erfordern meist eine Neuverteilung und Interpolation der Intensitätswerte im festen Bildpixelraster. Ausnahme: Drehungen in Vielfachen von 90-Grad-Schritten können auch ohne Interpolation neu geordnet werden. Bildverlust zur Visualisierung ist vertretbar, allerdings kann dann keine Intensitätsquantifizierung mehr erfolgen.

Am Mikroskop werden große Bildfelder erfasst. Um den Leser auf das relevante Ergebnis zu fokussieren, ist vielfach eine Bildbeschneidung notwendig. Das Ausschneiden von Daten, welche die Interpretation des Experiments verändern würden, oder „Rosinenpicken“ von Daten ist nicht zulässig. Wenn ein Zoom-Bild neben dem Vollbild gezeigt wird, sollte des-

sen Ausgangsort im Original gekennzeichnet werden. Achtung: Die Bildgröße nicht in der Bildbearbeitungssoftware anpassen, da dies eine Interpolation der Pixel erfordert und die Bildqualität beeinträchtigen kann.

Fluoreszenzbilder erfassen die Wellenlänge (Kanal) in separaten Graustufenbildern. Mit Graustufen können Daten mit maximalem Kontrast dargestellt werden, sie erleichtern dem Leser deshalb das Erkennen von Details. Die Invertierung der Intensitäten, mit weißem Hintergrund und schwarz dargestellten Intensitäten, kommt der menschlichen Helligkeitswahrnehmung am nächsten. Verwenden Sie bei mehrfarbigen Bildern Farbkombinationen, die farbenblind-verträglich sind (Test: colororacle.org).

Maßstabsinformationen sind für wissenschaftliche Bilder unerlässlich. Ideal ist ein Balken mit Dimension auf oder neben dem Bild. Man sollte aber auch Farbschemata, verwendete Symbole und Boxen annotieren. Schriftgrößen sollten in der finalen Bildgröße noch lesbar sein. Mithilfe der Beschriftung und der Legende muss der Betrachter das Bild vollständig verstehen können.

Farbe designen

- Farbe oder nicht?**
- Foto der natürlichen Erscheinung, Farbe hilft.
 - Mikroskopbild mit bunter Färbung (z. B. Histologie), Farbe hilft.
 - Fluoreszenz-Mikroskopiebild, einfarbig: Graustufen ausreichend.
 - Fluoreszenz-Mikroskopiebild, mehrfarbig: farblind sichere Kombination verwenden.
 - Elektronenmikroskopiebild, Standard in Graustufen, Graustufen verwenden.

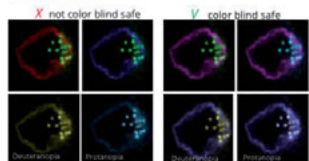
Welche Farbe? Die Sichtbarkeit hängt von der Farbhelligkeit und der Hintergrundfarbe ab.



Für einen Farbenblinden sind einige Farben nicht unterscheidbar, z.B. Rot und Grün, siehe rechts.

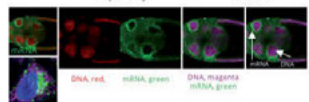


Wählen Sie eine farbenblind-sichere Kombination:



Farben erklären

Improved annotation: Channels shown separately, Color-blind safe scheme



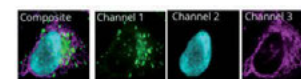
Ressourcen für Farbe Eigene Farbkanäle können in FIJI erstellt werden, sie werden als Lookup-Tables (LUT) bezeichnet.

TIPP Höchster Kontrast: dunkle Objekte auf hellem Hintergrund, und in Graustufen.

Farben anpassen: FIJI

Um die Farbe einzustellen, 'composite' Bild in separate Kanäle aufteilen:

Image > Color > Split



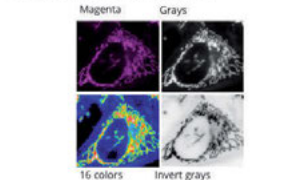
Farbschema ('Lookup Tables') anpassen:

Image > Lookup Tables...

[Farbe auswählen, z. B. Grautöne, Magenta, 16 Farben]

Farbe invertieren, für bessere Sichtbarkeit:

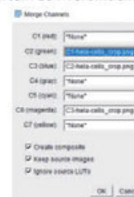
Edit > Invert... - Ctrl + Shift + I



Einzelkanäle mit definiertem LUT verbinden:

Image > Color > Merge Channels...

- Wähle 'Ignore source LUT' um benutzerdefiniertes LUTs zu nutzen
- Wähle 'Make composite' um Bit-tiefe beizubehalten



TIPP: Wechseln Sie bei zusammengesetzten Bildern zwischen den Einzelkanälen mit: **Image > Color > Channels Tool**

Erstellen eigener LUTs: **Image > Color > Edit LUT...**

TIPP Farbenblind-Test: Häufigste Form der Farbenblindheit: Deuteranopie. Testen Sie die allgemeine Sichtbarkeit in Graustufen oder "Monochromie". Erforderlich: RGB-Bild. **Image > Color > Stack to RGB...** **Image > Color > Simulate Color Blindness...**

Ausschnitt aus den Cheat Sheets zur Präsentation und Publikation wissenschaftlicher Bilddaten. Die kompletten Cheat Sheets können Sie unter <https://tinyurl.com/4vrupshf> herunterladen.

Bild: Helena Jambor

Verständliche Bilder in Publikationen sind wichtig für die Nachvollziehbarkeit und das Vertrauen in wissenschaftliche Daten. Dank genauer Beschreibungen, Annotationen und Maßstabsinformationen können wir heute noch Erkenntnisse aus antiken Bildern gewinnen. Dies sollten sich Biowissenschaftler zu Herzen nehmen, damit wissenschaftliche Abbildungen auch zukünftigen Forschergenerationen noch als wichtige Informationsquelle dienen können.

Helena Jambor, Mildred-Scheel-Nachwuchszentrum, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

Sie kennen auch einen guten Labortrick?

Für jeden abgedruckten Trick gibt's ein Laborjournal-T-Shirt. Bitte mailen Sie an: hz@laborjournal.de (Fotos von Trick & Trickleferant erwünscht!)

STEUERPFLICHT ODER NICHT?

Stipendiaten im Behördenschlingel

Kürzlich machte in der Frankfurter Allgemeinen Zeitung ein Gastwissenschaftler seinem Ärger Luft, weil er sein Stipendium nachträglich versteuern soll. Doch wie kann es so weit kommen? Schließlich gibt es Unterstützungsangebote.

Die Webseiten von Euraxess (euraxess.de) bieten ratsuchenden mobilen Wissenschaftlern umfangreiche Informationen zu Steuern, Doppelbesteuerungsabkommen für Ausländer in Deutschland sowie deutsche Wissenschaftler im Ausland, ob mit Stipendium oder Arbeitsvertrag – und das in den Sprachen Deutsch und Englisch. Euraxess stellt Informationen zu 42 Ländern bereit und verfügt über 600 Unterstützungszentren.

Auch die deutschen Universitäten stellen ihren internationalen Stipendiaten Beratungsangebote zur Verfügung, damit diese sich nicht im Behördenschlingel verirren. An der Universität Bielefeld bietet zum Beispiel das *Welcome Centre* ausführliche Informationen zu Steuern und Versicherungen, aber auch zu Behörden-

gängen, Kontoeröffnung und Wohnen. „Ihr Stipendiengeber kann Ihnen Auskunft geben, ob das von ihm gewährte Stipendium versteuert werden muss oder nicht“, rät die Webseite. Sollten immer noch Fragen offen sein, können sich internationale Wissenschaftler auch individuell durch das *Welcome Centre* beraten lassen. Derzeit erfolgt die Beratung vor allem auf digitalem Wege.

Kein Arbeitsentgelt

Auch an der Universität Mainz bietet das *Welcome Center* der Abteilung „Internationales“ eine erste Orientierung. Potenzielle Fragen in Zusammenhang mit einem Stipendium sollen von den jeweiligen Betreuern mit den Sti-

pendiaten möglichst schon im Vorfeld geklärt werden. Bei komplexen Fragestellungen geben die Fachabteilungen der Verwaltung Auskunft. Bei Anfragen zu Kindergeld oder Elternzeit bietet das Familienservicebüro der Universität Mainz Unterstützung.

„Da Stipendiaten keine Beschäftigten sind, unterliegen sie auch nicht den Pflichten, wie sie mit einem Dienst- oder Arbeitsvertrag typischerweise verbunden sind“, erläutert die Universität Mainz. Für ihre Krankenversicherung müssen Stipendiaten selbst sorgen. Da Stipendien kein Arbeitsentgelt darstellen, werden von der Universität auch keine Sozialversicherungsbeiträge abgeführt.

Auch die Freie Universität Berlin weist alle Stipendiaten darauf hin, dass sie kranken-

Und du dachtest, dass Stipendien grundsätzlich steuerfrei sind...

Foto: AdobeStock/insta_photos



versicherungspflichtig sind. Individuelle Steuerbelange müssen allerdings von den Stipendiaten selbst geklärt werden. „Stipendien unterhalb einer bestimmten Grenze, zum Beispiel viele Promotionsstipendien, unterliegen in der Regel nicht der Steuerpflicht“, berichtet eine Vertreterin der Universität. Doch verbindliche Auskünfte könne die Freie Universität angesichts der Vielfalt der Stipendien und der individuellen Situation der Stipendiaten auch hier nicht geben. Die Universität rät im Zweifelsfall zu Steuerberatern und Lohnsteuerhilfsvereinen.

Steuerberater fragen

Doktoranden, die von der Universität Heidelberg Stipendien und Zuschüsse durch die Graduiertenakademie erhalten, werden in Fragen, die zum Beispiel steuerliche Aspekte betreffen, direkt von deren Mitarbeiterinnen beraten, soweit ihre Expertise ausreicht. Andere Stipendiaten wie Nachwuchswissenschaftler berät die Graduiertenakademie ebenfalls auf Nachfrage. Über das Angebot dazu informiert die Graduiertenakademie auf ihren Webseiten, auf Willkommensveranstaltungen und in Orientierungspublikationen.

„Wenn in komplexeren Situationen ausreichende Informationen fehlen, erfolgt eine Rücksprache mit verschiedenen Ansprechpartnern in den Fachdezernaten im Dezernat Finanzen und im Dezernat Internationale Beziehungen“, so Helke Hillebrand, administrative Direktorin der Graduiertenakademie der Universität Heidelberg. „Darüber hinaus stattet die Graduiertenakademie die Ratsuchenden auch mit konkreten Fragen aus, die sie mit ihren Versicherern oder zuständigen Behörden vor Ort oder im Heimatland klären müssen. Sie übernimmt auch Teile dieser Klärungen per Telefon oder Mail – sofern es den Ratsuchenden Recht ist – und setzt sich direkt mit den individuellen externen Versicherern oder Behörden in Verbindung.“ Je nach Sachlage empfiehlt auch die Graduiertenakademie, einen Steuerberater hinzuzuziehen.

Finanzamt entscheidet

Die Abteilung „Personalentwicklung & Chancen“ der Max-Planck-Gesellschaft (MPG) erläutert: „Grundsätzlich sind die von der MPG vergebenen Stipendien steuerfrei. Eine endgültige Entscheidung dazu obliegt allerdings nicht der MPG, sondern den Finanzämtern.“ Eine individuelle Beratung zu steuerrechtlichen und sozialversicherungsrechtlichen Fragestellungen erfolgt seitens der MPG nicht.

Für ihre internationalen Gastwissenschaftler gibt die MPG die Broschüre „*Living and Working in Germany*“ heraus. Die Autoren der Bro-



Na, dann eben doch...

schüre stellen fest: „Nach den Bestimmungen des deutschen Sozialversicherungssystems sind Stipendiaten nicht über den Arbeitgeber in der gesetzlichen Kranken-, Arbeitslosen-, Renten- und Unfallversicherung versichert; [...]“ Zusätzlich gibt die MPG Merkblätter zu den Rahmenbedingungen des Stipendiums heraus. Individualfragen können Stipendiaten mit den Anlaufstellen am jeweiligen Max-Planck-Institut klären.

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) teilt uns mit, dass sie grundsätzlich die Förderung von sozialversicherungspflichtigen Beschäftigungsverhältnissen anstrebe. „So erhalten beispielsweise Promovierende heute in allen Wissenschaftsbereichen üblicherweise sozialversicherungspflichtige Stellen. Stipendiaten werden nur noch in wenigen Fällen in einzelnen Graduiertenkollegs vergeben“, berichtet eine Vertreterin. Darüber hinaus fördert die DFG Stipendien hauptsächlich im Rahmen des Walter-Benjamin-Programms für Auslandsaufenthalte.

Nicht alle Stipendien steuerfrei

„Den von ihr geförderten Stipendiatinnen und Stipendiaten gibt die DFG umfassend Auskunft zu den Förderbedingungen der DFG, zu den Leistungen, die das Stipendium beinhaltet sowie zur finanziellen Abwicklung während der Laufzeit des Stipendiums“, fügt die DFG-Vertreterin hinzu. Zur Klärung individueller steuerrechtlicher oder sozialversicherungsrechtlicher Fragen verweist auch die DFG die Stipendiaten an die zuständigen Finanzämter und gegebenenfalls an Steuerberatungsbüros oder zuständige Sozialkassen.

Wann Stipendien steuerfrei sind, beschreibt Paragraph 3 Nummer 44 des Einkommenssteuergesetzes. Sie müssen zum Beispiel aus öffentlichen Mitteln stammen, die Forschung oder die wissenschaftliche Ausbildung fördern, und dürfen die Stipendiaten nicht zu einer bestimmten

wissenschaftlichen Gegenleistung oder einer bestimmten Arbeitnehmereigenschaft verpflichten. Außerdem sollen sie den Betrag nicht übersteigen, wie er für die Erfüllung der Forschungsaufgabe oder die Bestreitung des Lebensunterhalts und die Deckung des Ausbildungsbedarfs nötig ist.

Nach Ansicht der Oberfinanzdirektion Frankfurt aus dem Jahr 2018 sind Heisenberg-Stipendien der DFG aufgrund ihrer Höhe demnach nicht steuerfrei. EXIST-Gründerstipendien fördern nicht Forschung oder wissenschaftliche Ausbildung und sind daher ebenfalls nicht steuerfrei. Stipendien der Carl-Zeiss-Stiftung sind nicht steuerfrei, da es sich nicht um eine gemeinnützige Stiftung handelt.

Bei den Stipendien des *European Research Councils* (ERC) sind die Gastinstitutionen Empfänger der finanziellen Zuwendungen. *Principal Investigators* unterliegen ebenso wie ihre Gastinstitution, mit der sie einen Arbeitsvertrag haben, dem jeweiligen nationalen Arbeits- und Steuerrecht. Die Gastinstitutionen sind daher am besten geeignet, Wissenschaftler in spezifischen Fragen zu Einkommenssteuer, Versicherung und Rente zu beraten, so der ERC. Dies falle nicht in den Aufgabenbereich der Exekutiv-Agentur des Europäischen Forschungsrats (ERCEA).

Ausländer haben's schwer

Im Falle von Mutterschafts- oder Vaterschaftsurlaub oder längerer Krankheit des *Principal Investigators* und deren Auswirkungen auf den ERC-Grant ist der verantwortliche Projektbeauftragte bei der ERCEA der Ansprechpartner für den *Principal Investigator*, um mögliche Optionen zu besprechen, wie beispielsweise eine Aussetzung des Grants oder eine Verlängerung.

Richtig aufwendig wird es für inländische Stipendiaten ausländischer Förderer, wenn die Steuerfreiheit des Stipendiums noch nicht geklärt ist. Gemäß Ausführungen der Oberfinanzdirektion Frankfurt aus dem Jahr 2018 müssen die Stipendiaten dann ihrem Wohnsitzfinanzamt geeignete Belege vorlegen, dass der Stipendiengabe die deutschen gemeinnützigkeitsrechtlichen Vorgaben erfüllt. Man kann sich vorstellen, dass ausländische Wissenschaftler, die kein Deutsch sprechen, vor einem solchen Behördengang eher zurückschrecken.

Da selbst einheimische Muttersprachler bezüglich der Details des deutschen Steuerrechts eher im Dunkeln tappen, empfiehlt es sich, professionelle Hilfe hinzuzuziehen, bevor das Finanzamt eine Hammer-Steuernachzahlung präsentiert. Das muss sein, auch wenn es extrem lästig ist. Euraxess bietet übrigens hierzu einen Link zu einer Datenbank mit Steuerberatern.

Bettina Dupont

IM INTERVIEW: ANDREAS KELLER, GEW

Gewerkschaft fordert „Stellen vor Stipendien“

In Zeiten von extremem akademischem Konkurrenzkampf, knauserigem Sozialstaat und Minirenten sind Stipendiaten gegenüber regulär Angestellten aufgrund mangelhafter sozialer Absicherung im Nachteil. Immerhin muss man Stipendien nicht zurückzahlen und genießt Freiheiten bei der Arbeitsgestaltung. Andreas Keller, Stellvertretender Vorsitzender und Vorstandsmitglied für Hochschule und Forschung der Gewerkschaft Erziehung und Wissenschaft (GEW), sieht das Stipendienwesen dennoch kritisch.

Laborjournal: Welche Hilfen gibt die GEW bezüglich Sozialversicherungspflicht von Stipendiaten?

Andreas Keller » Unser Ratgeber „Sozialversicherung für Promovierende“ ist bereits in zweiter Auflage erschienen und gibt zuverlässig Antwort auf alle Fragen rund um die Sozialversicherungspflicht von Stipendiatinnen und Stipendiaten. Darüber hinaus bieten wir GEW-Mitgliedern eine individuelle Rechtsberatung an und gewähren Rechtsschutz.

Worauf müssen Stipendiaten achten?

Keller » Wenn Stipendiatinnen und Stipendiaten in betriebliche Abläufe eingebunden sind, eine Anwesenheitspflicht haben, Gegenleistungen für das Stipendium zu erbringen sind und das Stipendium sogar aus Eigenmitteln des Arbeitgebers finanziert wird, spricht alles dafür, dass es sich nicht um ein Stipendium, sondern um ein Beschäftigungsverhältnis handelt. Werden dafür keine Sozialversicherungsbeiträge entrichtet, handelt es sich um nichts anderes als Schwarzarbeit. Die Sozialversicherungsträger können hinterzogene Beiträge nachfordern. Betroffene Beschäftigte können bei der Deutschen Rentenversicherung ein Statusfeststellungsverfahren einleiten. Das ist auch rückwirkend möglich. Führt das Verfahren zum Ergebnis, dass ein sozialversicherungspflichtiges Beschäftigungsverhältnis vorliegt, muss der Arbeitgeber die Beiträge nachentrichten.

Wie sieht es mit der Steuerpflicht für Stipendiaten aus?

Keller » Grundsätzlich sind Stipendien steuerfrei, wenn sie aus öffentlichen Mitteln kommen und die Stipendiatin oder der Stipendiat nicht zu einer konkreten Gegenleistung verpflichtet ist. Wenn eine Gegenleistung dennoch gefordert wird, muss das Stipendium gegebenenfalls versteuert werden. Eine Steuerpflicht kann auch eintreten, wenn das Stipendium eine bestimmte Höhe überschreitet, die über den Bedarf für die Erledigung der Aufga-

ben in Forschung und wissenschaftlicher Qualifizierung und die Deckung der Lebenshaltungskosten hinausgeht. Stipendiatinnen und Stipendiaten sollten im Zweifelsfall eine Steuerberaterin beziehungsweise -berater oder einen Lohnsteuerhilfeverein konsultieren.



Andreas Keller

Foto: GEW

Was empfehlen Sie Stipendiaten bezüglich Arbeitslosen-, Kranken- und Rentenversicherung?

Keller » Stipendiatinnen und Stipendiaten haben grundsätzlich Krankenkassenbeiträge zu entrichten, unabhängig davon, ob es sich beim Stipendium um steuerpflichtige Einnahmen handelt. Noch nicht abschließend geklärt ist, ob eine im Rahmen des Stipendiums separat ausgewiesene und zweckgebunden gewährte Forschungspauschale – teilweise auch „Büchergeld“ genannt – von den Krankenkassen als beitragspflichtige Einnahmen berücksichtigt werden darf. Darüber hinaus ist eine freiwillige Versicherung in der gesetzlichen Rentenversicherung möglich.

»Es ist nicht hinzunehmen, wenn Hochschulen Beschäftigungsverhältnisse verschleiern und als Stipendien deklarieren.«

Sind Stipendiaten versichert, wenn sie bei der Arbeit einen Unfall haben oder einen Schaden verursachen?

Keller » Die gesetzliche Unfallversicherung besteht in der Regel, wenn Stipendiatinnen und

Stipendiaten als Promotionsstudierende eingeschrieben sind oder sich als Promovierende oder andere Forschende mit Zustimmung der Hochschule oder Forschungseinrichtungen in deren Räumlichkeiten aufhalten.

Wie sieht es für Stipendiaten bezüglich Kindergeld, Elternzeit oder im Fall von längerer Krankheit aus?

Keller » Stipendiatinnen und Stipendiaten haben Anspruch auf Kindergeld, aber nicht auf Elternzeit. Viele Stipendienggeber, insbesondere die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Begabtenförderwerke, gewähren eine Verlängerung von Stipendien, wenn Kinder betreut werden. Das Gleiche gilt für Krankheitszeiten. Es gibt keinen Anspruch auf Fortzahlung des Stipendiums im Krankheitsfall, möglicherweise aber auf Krankengeld durch die Krankenkasse.

Was halten Sie generell von Stipendien für Wissenschaftler? Gibt es attraktivere Möglichkeiten, seine wissenschaftliche Arbeit zu finanzieren?

Keller » Die GEW vertritt den Standpunkt „Stellen vor Stipendien“. Forschung und wissenschaftliche Qualifizierung sollten grundsätzlich über tarifvertraglich geregelte und sozialversicherungspflichtige Stellen gefördert werden. In der Promotions-Phase – auf keinen Fall aber in der Postdoc-Phase oder danach – können Stipendien eine sinnvolle Ergänzung für Doktorandinnen und Doktoranden sein, für die eine Anstellung als wissenschaftliche Mitarbeiterin oder wissenschaftlicher Mitarbeiter nicht in Betracht kommt.

Der Grundsatz „Stellen vor Stipendien“ trägt dem Umstand Rechnung, dass die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler einen wichtigen Beitrag zur Forschung leisten, und gibt ihnen Sicherheit, insbesondere auch eine soziale Absicherung. Auch im Rahmen von Beschäftigungsverhältnissen kann Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern weitgehender Freiraum gewährt werden, also etwa die Promotion zum zentralen Inhalt des Arbeitsvertrags gemacht werden.

Im Übrigen ist es nicht hinzunehmen, wenn ausgerechnet öffentliche oder öffentlich finanzierte Hochschulen und Forschungseinrichtungen Beschäftigungsverhältnisse verschleiern und als Stipendien deklarieren, um Sozialversicherungsbeiträge zu hinterziehen sowie arbeitsrechtliche Standards und Mitbestimmungsrechte zu umgehen.

Interview: Bettina Dupont

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

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



Kongresse, Tagungen, Symposia

2021

14.4.–16.4. Online
Wellcome Genome Campus Scientific Conference: Genomics of Brain Disorders | Info: <https://coursesandconferences.wellcomeconnectingscience.org/our-events/conferences>

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://clinimmsoc.org/CIS/Meetings.htm>

15.4.–16.4. Online
7. Mitteldeutsche Laborkonferenz | Info: <https://mitteldeutsche-laborkonferenz.de>

21.4.–23.4. Online
From Research to Clinical Reality – 34th European Immunogenetics and Histocompatibility Conference (EFI 2011) | Info: www.efi2020.org.uk

22.4. Online
Leopoldina-Konferenz: 30 Jahre Embryonenschutzgesetz – Medizinischer Fortschritt, gesellschaftlicher Wandel und politischer Handlungsbedarf | Info: www.leopoldina.org/veranstaltungen

22.4.–23.4. Online
1st International Chica & Heinz Schaller (CHS) Virology e-Symposium | Info: <https://chsvirologysymposium.konfeo.com/en/groups>

28.4. Online
CONTACT 2021 – 20th Life Science Job Fair | Info: www.biocontact.info/contact2020

28.4. Online
International Akademie Fresenius Conference: QSAR and Read-Across in Toxicological Assessments | Info: www.akademie-fresenius.com/events

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

4.5.–7.5. Online
EMBO | EMBL Symposium: The Identity and Evolution of Cell Types | Info: www.embo-embl-symposia.org

5.5.–7.5. Online
Wellcome Genome Campus Scientific Conference: Applied Bioinformatics and Public Health Microbiology | Info: <https://coursesandconferences.wellcomeconnectingscience.org>

5.5.–7.5. Online
3D Cell Culture Conference 2021: Models, Applications & Translation | Info: <https://dechema.de/3DC2021.html>

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

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 Pharmaceuticals, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology | Info: www.worldmeeting.org

12.5.–14.5. Online
Wellcome Genome Campus Scientific Conference: Curating the Clinical Genome | Info: <https://coursesandconferences.wellcomeconnectingscience.org/our-events/conferences>

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

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

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

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

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

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

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

7.6.–9.6. Online
Wellcome Genome Campus Scientific Conference: Genomic Epidemiology of Malaria | Info: <https://coursesandconferences.wellcomeconnectingscience.org/our-events/conferences/>

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

10.6.–11.6. Berlin
Mineral Oil Contaminants in Food – Seminar by the German Society for Fat Science | Info: www.dgfett.de

LABOR JOURNAL



Inhalte
verantworten

Fakten
erkennen

Propaganda
entlarven

Sprache
beherrschen

Freie Presse

Wissen, wen man liest.

11.6.–13.6. Karlsruhe
Nationales Science-on-Stage-Festival | Info: www.science-on-stage.de/festival2020

14.6.–15.6. Online
Achema Pulse – Digitaler Live-Event für die internationale Achema-Community | Info: www.achema.de

16.6.–19.6. Online
15. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin mit 28. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) und Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit (DTG) | Info: www.kit-kongresse.de

17.6.–18.6. Tübingen
Tübingen Systems Neuroscience Symposium 2021 | Info: https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2021

20.6.–24.6. Online
Microbial Science Knows no Borders – World Microbe Forum | Info: www.worldmicrobeforum.org

1.7.–3.7. Online
13th Seoon Conference: Microbiota, Probiotics and Host | Info: www.dghm.org/startseite/fachgruppen/mikrobiota-probiotika-und-wirt

3.7.–8.7. Online
45th Congress of the Federation of European Biochemical Societies (FEBS) | Info: <https://2021.febscongress.org>

6.7.–9.7. Online
EMBO | EMBL Symposium: New Approaches and Concepts in Microbiology | Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2021/EES21-07

6.7.–15.7. Online
Virtual Continuing Education Symposium 4 of the British Society of Toxicological Pathology (BSTP): Respiratory System | Info: www.bstp.org.uk/events/ces-4-respiratory-system

7.7.–9.7. Online
Wellcome Genome Campus Scientific Conference: Nursing, Genomics and Healthcare | Info: <https://coursesandconferences.wellcomeconnectingscience.org/our-events/conferences>

12.7.–14.7. Online
9th Congress of European Microbiologists (FEMS2021) | Info: <https://fems2021.org>

24.7.–28.7. Wien (AT)
13th European Biophysics Conference of the European Biophysical Societies Association (EBSA) | Info: www.ebsa2021.org

25.7.–30.7. Ascona (CH)
ISOTT 2021 – International Society on Oxygen Transport to Tissue Meeting | Info: <https://isott2021.com>

27.7.–30.7. Magdeburg
4th Modelling Symposium: Introducing Deep Neural Networks | Info: www.noesseltlab.org/events-presentations/4th-modelling-symposium

6.8.–9.8. Konstanz
Genomics of Convergent Evolution: Discussing the Patterns and Processes of Repeated Speciation and Parallel Adaptation | Info: www.convergencesymposium.com

22.8.–26.8. Online
Microscopy Conference 2021 – Joint Meeting of Dreiländertagung and Multinational Congress on Microscopy | Info: www.microscopy-conference.de

22.8.–27.8. Greifswald
32nd European Congress of Arachnology (ECA 2021) | Info: <https://eca2020.de>

24.8.–26.8. Online
2nd Frankfurt Cancer Conference: From Molecular Research to Mechanism-based Cancer Therapy | Info: www.frankfurtcancerconference.org

27.8.–28.8. Hannover
17. HepNet Symposium – Die Deutsche Lebertagung 2021 | Info: www.g-f-v.org/node/1305

27.8.–31.8. Magdeburg
7th International Conference on Auditory Cortex (ICAC2021) | Info: <http://icac2020.de>

29.8.–2.9. Online
26th EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry (EFMC-ISMCM 2021) | Info: www.efmc-ismc.org

30.8.–31.8. Würzburg
Symposium on Insect Timing | Info: <https://dzg-meeting.de/de/symposia-workshops>

30.8.–4.9. Würzburg
113th Annual Meeting of the German Zoological Society | Info: <https://dzg-meeting.de>

1.9.–3.9. Online
Wellcome Genome Campus Scientific Conference: CRISPR and Beyond – Perturbations at Scale to Understand Genomes | Info: <https://coursesandconferences.wellcomeconnectingscience.org/our-events/conferences>

1.9.–4.9. Online
6th European Congress of Immunology (ECI 2021) | Info: <https://eci2021.org>

5.9.–8.9. Göttingen
ProkaGENOMICS 2021 – From Small Viruses to Complex Communities | Info: www.prokagenomics.org

6.9.–7.9. Düsseldorf
Structural Variant Discovery – Meeting 2021 des Biologisch-Medizinischen Forschungszentrums (BMFZ) | Info: <https://bmfz.hhu.de>

6.9.–8.9. Halle
German Conference on Bioinformatics (GCB) | Info: <https://gcb2021.de>

7.9.–9.9. Hannover
Labvolution 2021: Die ganze Welt des Labors – Messe | Info: www.labvolution.de

7.9.–10.9. Heidelberg
EMBL Conference: Protein Synthesis and Translational Control | Info: www.embl.de/training/events/2021

12.9.–14.9. Online
73. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) | Info: www.dghm-kongress.de

13.9.–14.9. Köln
2nd Cologne Conference on Food for Future | Info: www.food-for-future.eu

13.9.–15.9. Online
Wellcome Genome Campus Scientific Conference: Virus Genomics and Evolution | Info: <https://coursesandconferences.wellcomeconnectingscience.org/our-events/conferences>

13.9.–17.9. München
German Conference on Synthetic Biology (GCSB) – Engineering Living Systems | Info: <https://dechema.de/GCSB21.html>

15.9.–16.9. Online
28. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Immunogenetik (DGI) | Info: www.dgi-jahrestagung.de

15.9.–17.9. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: From Multomics to Mechanisms – Opportunities and Challenges in Data Integration | Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2021/EES21-09

20.9.–21.9. Stuttgart
Deutsche Biotechnologietage 2021 | Info: www.biotechnologietage.de

21.9. Braunschweig
Jahrestagung der Gesellschaft für Genetik | Info: www.gfgenetik.de/tagungen

21.9.–23.9. Basel (CH)
Ilmac 2021 – Industriemesse für Forschung, Entwicklung, Umwelt- & Verfahrenstechnik in Pharma, Chemie, Biotechnologie | Info: www.ilmac.ch

21.9.–24.9. Innsbruck (AT)
115. Jahrestagung der Anatomischen Gesellschaft | Info: www.115th-innsbruck.com

22.9.–24.9. Jena
16th Conference of the International Society for Tryptophan Research (ISTRY) | Info: www.istry2021.com

24.9.–25.9. Augsburg
20. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Akkreditierter Laboratorien (AAL) | Info: www.aal-tagung.de

24.9.–27.9. Seeon
11th International Kloster Seeon Meeting on Angiogenesis and 5th Young Investigators Meeting | Info: www.vwf.de

26.9.–28.9. Köln
CMMC Symposium – 25 Years of Progress in Molecular Medicine: From Basic Research to Clinical Application | Info: www.cmmc-uni-koeln.de/events/cmmc-symposium-2021

26.9.–29.9. Heidelberg
EMBL Conference: The Mobile Genome – Genetic and Physiological Impacts of Transposable Elements | Info: www.embl.de/training/events/2021/MGE21-01

27.9.–1.10. Leipzig
Jahrestagung 2021 der Deutschen Gesellschaft für Limnologie | Info: www.dgl-ev.de

28.9.–30.9. Online
Wellcome Genome Campus Scientific Conference: Organoids | Info: <https://coursesandconferences.wellcomeconnectingscience.org/event/organoids-advances-and-applications-virtual-conference-2021>

28.9.–1.10. München
Medical Biodefense Conference | Info: <https://conference.instmikrobiobw.de>

29.9.–3.10. Oldenburg
Jahresversammlung der Deutschen Ornithologen-Gesellschaft | Info: <http://www.do-g.de/veranstaltungen>

30.9.–2.10. Frankfurt/M.
100th Annual Meeting of the German Physiological Society: Remember the Past – Imagine the Future | Info: www.dpg2021.de

5.10.–9.10. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Seeing is Believing – Imaging the Molecular Processes of Life | Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2021

8.10.–9.10. Freiburg
Symposium: Neuronal Representation – From Synapses and Microcircuits to Behaviour | Info: <https://symposium-neurorep-2020.de>

Workshops

2021

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

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

30.5.–3.6. Online
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

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

24.6.–26.6. Potsdam
Translational Immunology School (TIS) | Info: <https://dgfi.org/akademie-fuer-immunologie/translational-school/>

28.6.–2.7. Online
EMBL/Wellcome Genome Campus Joint Course: Summer School Bioinformatics | Info: <https://coursesandconferences.wellcomeconnectingscience.org>

23.8.–27.8. Arolla (CH)
EMBO Workshop: Cell and Developmental Systems | Info: <https://meetings.embo.org/event/18-dev-sys>

29.8.–1.9. Heidelberg
EMBO Workshop: The Mobile Genome – Genetic and Physiological Impacts of Transposable Elements | Info: www.embl.org/events

1.9.–4.9. Berlin
From Target to Market – The GLA (Akademie Gläsernes Labor) Biotech and Pharma Summer School | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de

8.9.–10.9. Berlin
26th International Workshop on Single Molecule Spectroscopy and Super-Resolution Microscopy | Info: www.picoquant.com/events/de-tail/single-molecule-workshop

12.9.–15.9. Berlin
EMBO Workshop: Molecular and Cell Biology of Septins | Info: <https://meetings.embo.org/event/20-septins>

19.9.–23.9. Berlin
International Complement Workshop: Bring Complement Back to Its Roots | Info: www.icw2021berlin.de

20.9.–23.9. Konstanz
EMBO Workshop: The Cell Cycle – One Engine, Many Cycles | Info: <https://coming-soon.embo.org/w21-27>

20.9.–24.9. Les Diablerets (CH)
EMBO Workshop: DNA Topology in Genomic Transactions | Info: <https://coming-soon.embo.org/w21-64>

21.9.–24.9. Martinsried
EMBO Workshop: The Inflammation – The Next Frontier | Info: <https://meetings.embo.org/events>

26.9.–29.9. Heidelberg
EMBL Workshop: The Mobile Genome – Genetic and Physiological Impacts of Transposable Elements | Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/mge21-01/

26.9.–1.10. Pamhagen (AT)
EMBO Workshop: Meiosis | Info: <https://coming-soon.embo.org/w21-24>

29.9.–1.10. Mainz/Online
Gutenberg Workshop in the Life Sciences: Aging in Social Insects | Info: <https://gutenberg-workshops.uni-mainz.de/workshops>

10.10.–15.10. Merseburg
12. Herbstschule der Deutschen Gesellschaft für Immunologie | Info: <https://dgfi.org/akademie-fuer-immunologie/autumn-school>

13.10.–15.10. Mainz
Gutenberg Workshop: The Rise and Fall of Mutualisms – Ecological and Evolutionary Dynamics of Host-Microbe Symbioses | Info: <https://gutenberg-workshops.uni-mainz.de/rise-and-fall-of-mutualisms-nov-2020>

Fortbildungen, Kurse

BIOCHEMIE

10.6. Online
Lab-Academy-Crashkurs Proteine |
 Info: www.lab-academy.de

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

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/zertifikatskurse/chemie

5.5.–7.5. Online
Klinkner-Fortbildung: Grundkurs HPLC |
 Info: www.klinkner.de/fortbildung

IMMUNOLOGIE

17.5. Online
Lab-Academy-Crashkurs Immunologie I: Grundlagen |
 Info: www.lab-academy.de

18.5. Online
Lab-Academy-Crashkurs Immunologie II: Vertiefung |
 Info: www.lab-academy.de

19.5. Online
Lab-Academy-Crashkurs Immunologie III: Mechanismen |
 Info: www.lab-academy.de

9.6. Online
Lab-Academy-Crashkurs Antikörper |
 Info: www.lab-academy.de

IN SILICO

19.4.–29.4. Online
G-Node Advanced Neural Data Analysis Course (ANDA 2021) |
 Info: www.g-node.org/anda

28.4.–30.4. Online
EcSeq-Kurs: A Practical Introduction to NGS Data Analysis |
 Info: www.ecseq.com/workshops/ngs-data-analysis-courses

3.5.–6.5. Online
EcSeq-Kurs: Bioinformatics Pipeline Development with Nextflow |
 Info: www.ecseq.com/workshops/ngs-data-analysis-courses

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

KARRIERE

19.4. Online
DHV-Online-Seminar: Karrierewege zur Professur | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

20.4. Online
DHV-Online-Seminar: Berufungsverhandlungen effektiv führen |
 Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

23.4. Online
DHV-Online-Seminar: Planung und Gestaltung von virtuellen Lehrveranstaltungen | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

26.4. Online
DHV-Online-Seminar: Verhandlungen bei Erstberufung | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

27.4. Online
DHV-Online-Seminar: Neue Wege des wissenschaftlichen Publizierens I (Fachartikel in Zeitschriften) |
 Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

29.4. Online
DHV-Online-Seminar: Forschung visualisieren – Grundlagen der Gestaltung | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

29.4. Online
DHV-Online-Seminar: Onlineprüfungen in Zeiten von Corona im Fokus des Datenschutz- und Prüfungsrechts | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

30.4. Online
DHV-Online-Seminar: Bewerbung um eine Professur | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

KARRIERE

5.5. Online
DHV-Online-Seminar: Berufungspraxis aktuell | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

7.5. Online
DHV-Online-Seminar: Planung und Gestaltung von virtuellen Lehrveranstaltungen | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

11.5. Online
DHV-Online-Seminar: Die Professur – Rechte und Pflichten |
 Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

21.5. Online
DHV-Online-Seminar: Wege aus der Wissenschaft – Unterstützung für die alternativen Karrierewege von Wissenschaftler/innen |
 Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

25.5. Online
DHV-Online-Seminar: Lehrkompetenz und Forschungserfahrung im Bewerbungsverfahren – die Anfertigung eines schriftlichen Forschungs- und Lehrkonzeptes |
 Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

28.5. Online
DHV-Online-Seminar: Neue Wege des wissenschaftlichen Publizierens II (Bücher und Hochschulverlag) |
 Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

9.6. Online
DHV-Online-Seminar: Wissenschaftlerinnen auf dem Weg zur Professur |
 Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

MIKROSKOPIE

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

6.6.–11.6. Heidelberg
EMBL Course: Advanced Fluorescence Imaging Techniques | Info: www.embl.de/training/events/2021/MIC21-02

LABOR-MANAGEMENT

15.4.–16.4. Online
EMBO Laboratory Management Course: Communicating Research: Paper Writing & Short Presentations for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/comm-research>

15.4.–16.4. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

20.4.–22.4. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

21.4.–22.4. Essen
Springer Campus: Führungstraining für Laborleiter | Info: www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse/personal

22.4.–23.4. Online
EMBO Laboratory Management Course: Scientific Integrity: How to Publish Reproducible Results |
 Info: <https://lab-management.embo.org/dates/sci-integrity>

27.4.–29.4. Online
EMBO Laboratory Management Course: Negotiation for Scientists |
 Info: <https://lab-management.embo.org/dates/tr-slf-all-2021-online>

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>

18.5.–20.5. Online
EMBO Laboratory Management Course: Project Management for Scientists | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

LABOR-MANAGEMENT

18.5.–20.5. Online
EMBL Course: Managing a Bioinformatics Core Facility | Info: www.ebi.ac.uk/training-beta/events/managing-bioinformatics-core-facility

20.5.–21.5. Online
EMBO Laboratory Management Course: How to Review a Scientific Paper | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/review>

8.6.–10.6. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

MIKROBIOLOGIE

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

19.4.–20.4. München
Lab-Academy-Grundkurs: Mikrobiologie | Info: www.lab-academy.de

26.4.–27.4. München
Lab-Academy-Grundkurs: Mikrobielle Qualitätskontrolle | Info: www.lab-academy.de

10.5.–11.5. Online
Lab-Academy-Grundkurs: Mikrobiologie | Info: www.lab-academy.de

19.5.–20.5. Online
Lab-Academy-Grundkurs: Mikrobiologische Qualitätskontrolle | Info: www.lab-academy.de

MOLEKULARBIOLOGIE

22.4.–23.4. München
Lab-Academy-Grundkurs: Next-Generation-Sequencing und Einzelmolekül-Sequenzierung | Info: www.lab-academy.de

25.4.–30.4. Heidelberg
EMBO Practical Course: Molecular Geobiology | Info: www.embl.de/training/events/2021/GEO21-01

26.4.–30.4. Online
EMBL Course: Single-cell RNA-seq & Network Analysis Using Galaxy and Cytoscape | Info: www.ebi.ac.uk/training/events/2021/single-cell-rna-seq-analysis-interpretation-virtual

MOLEKULARBIOLOGIE

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

3.5. Online
Lab-Academy-Crashkurs: RNA-Interferenz | Info: www.lab-academy.de

4.5. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Genome Editing mit CRISPR | Info: www.lab-academy.de

17.5.–25.5. Online
EMBO Practical Course: Measuring Translational Dynamics by Ribosome Profiling | Info: 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

30.5.–5.6. Online
EMBO Practical Course: Integrative Modelling of Biomolecular Interactions | Info: <https://meetings.embo.org/event/20-biomolecular-interactions>

7.6. Online
Lab-Academy-Crashkurs Molekularbiologie I: Grundlagen | Info: www.lab-academy.de

8.6. Online
Lab-Academy-Crashkurs Molekularbiologie II: Methoden | Info: www.lab-academy.de

9.6. Online
Lab-Academy-Crashkurs Sequenzierungstechniken | Info: www.lab-academy.de

PCR

7.6.–8.6. Online
Lab-Academy-Basiskurs Real-time (q)PCR | Info: www.lab-academy.de

12.6.–13.6. Bielefeld
DVTA-Seminar: Die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) in der medizinischen Diagnostik | Info: <https://dvta.de/die-polymerase-ketten-reaktion-pcr-der-medizinischen-diagnostik-10>

ZELLEN UND GEWEBE

14.4.–16.4. München
Lab-Academy-Grundkurs: Assays in d. Zellkultur | Info: www.lab-academy.de

5.5.–6.5. Online
Lab-Academy-Grundkurs Zellkultur | Info: www.lab-academy.de

7.5. Heidelberg
DVTA-Seminar: Durchflusszytometrie für Anfänger | Info: <https://dvta.de/durchflusszytometrie-f-r-anf-nger-5>

20.5. Online
Lab-Academy-Crashkurs Zellkultur | Info: www.lab-academy.de

RANDGEBIETE

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

SONSTIGE

19.4.–20.4. Online
Akademie Gläsernes Labor: Pharmacokinetics – Essentials for Project Managers in Biotech Companies | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/seminar_pharmacokinetics

26.4. Online
Klinkner-Fortbildung: Messunsicherheit und Validierung – Statistische Grundlagen | Info: www.klinkner.de/fortbildung

SONSTIGES

26.4.–28.4. Online
Klinkner-Fortbildung: Messunsicherheit und Validierung | Info: www.klinkner.de/fortbildung

27.4. Online
Klinkner-Fortbildung: Messunsicherheit und Validierung – Ermittlung von Messunsicherheiten | Info: www.klinkner.de/fortbildung

27.4. Online
Klinkner-Fortbildung: Messunsicherheit und Validierung – Praktische Anwendung | Info: www.klinkner.de/fortbildung

5.5. Online
Lab-Academy-Crashkurs Methodvalidierung | Info: www.lab-academy.de

11.5. Berlin/Online
DIW-MTA-Weiterbildung: Praxis wissenschaftlichen Arbeitens, Recherche und Schreibprozess (Blended Learning) | Info: <https://diw-mta.de/gesamtuebersicht-all-er-seminare>

7.6.–8.6. Online
Akademie Gläsernes Labor: Protecting Your Innovation – Workshop on Intellectual Property and Regulatory Exclusivity in Biotech and Pharma | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/intellectual-property

10.6.–11.6. Online
Lab-Academy-Kurs: Validierung bioanalytischer Methoden | Info: www.lab-academy.de

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

LABORJOURNAL

LJ-Verlag, Seitzstraße 8, 79115 Freiburg
 E-Mail: verlag@laborjournal.de

Stellenanzeigen

PASSION FOR PERFORMANCE

GEMEINSAM GEGEN COVID-19

Wir suchen Dich!

Laborant/TA (m/w/d)
 Prozessingenieur (m/w/d)
 Prozessmanager (m/w/d)
 Manager Quality (m/w/d)

Erfahre mehr auf unserer Website!

Rentschler Biopharma SE
 Erwin-Rentschler-Str. 21
 88471 Laupheim
 welcome@rentschler-biopharma.com

**Deutschlands
begehrteste
Arbeitgeber**

Basis: Arbeitgeberreputation
10 | 2020
www.faz.net/begehrteste-Arbeitgeber

**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

Application deadline:
May 2, 2021

Next deadline:
November, 2021

www.fmi.ch

Affiliated Institute of the University of Basel
Affiliated with the Novartis Institutes for BioMedical Research

NEU: Stellenmarkt-Newsletter

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

» Hier anmelden:

www.laborjournal.de/stellen

Sie können den Newsletter jederzeit problemlos wieder abbestellen.

LABOR JOURNAL newsletter Stellen

Lieber Leser, liebe Leserin,

hier die aktuellen Job-Angebote aus dem Laborjournal-Stellenmarkt. Alle Angebote wurden nach dem 13.3.2021 eingegeben:

Premium-Job

BioAgilytix **Principal Investigator / Associate Principal Investigator (m/f/d) (full time)**

Job Description: Develop and validate biomarker, cell-based, immunogenicity, immuno- and enzymatic assays for support of preclinical, clinical and product release studies / Supervise the development and validation of multiple assays / Conduct routine analysis / Supervise the sample testing in GxP regulated environments / Write plans/reports for method validations and sample analysis / Fulfill the role of SD/PIA/PML/CL for multiple projects / Serve in a supervisor role and leading teams... [mehr](#)

BioAgilytix
📍 Hamburg 📅 25.03.2021

Premium-Job

EUROIMMUN **MTA, MTLA, Biologielaorant Allergiediagnostik Oberlausitz, Landkreis Görlitz (m/w/d)**

Aufgaben: In der Allergiediagnostik entwickeln, produzieren und analysieren medizinische Tests zum Nachweis verschiedener Allergene. Sie planen und koordinieren die Produktion der Immunassays und Membran-Teststreifen / Für die unterschiedlichen Testsysteme bringen Sie Antigene auf die Membrane bzw. Objektträger auf / In dem Sie Probebeschichtungen und Tests durchführen, prüfen Sie die hergestellten Produkte hinsichtlich ihrer Qualität / Die Untersuchungsabläufe dokumentieren Sie und werten die Ergebnisse aus... [mehr](#)

Euroimmun AG
📍 Bernstadt a. d. Eigen / Herrnhut-Rennersdorf 📅 02.03.2021

HOX **Mitarbeiter*in mit Analytikerfahrung für Pharma-QM**

Aufgaben: Etablierung & Betreuung von LIMS-Prozessen / Betreuung der angebundenen Analysegeräte (Kalibrierung, Qualifizierung) / Koordination & Durchführung von LIMS-Schulungen / Betreuung des Systems für Prüfvorgängen und Analysevorschriften / Erstellung von Validierungsdokumenten in Englisch / Vorbereitung von Audits... [mehr](#)

HOX Life Science GmbH
📍 Frankfurt 📅 25.03.2021

Mitarbeiter*in mit Analytikerfahrung für Pharma-QM in Frankfurt

 M/W/D


Ihre Aufgaben

- Etablierung & Betreuung von LIMS-Prozessen
- Betreuung der angebundenen Analysegeräte (Kalibrierung, Qualifizierung)
- Koordination & Durchführung von LIMS-Schulungen
- Betreuung des Systems für Prüfanweisungen und Analysevorschriften
- Erstellung von Validierungsdokumenten in Englisch
- Vorbereitung von Audits

Ihre Expertise

- Abgeschlossene Ausbildung zur TA*/ Laborant*in
- Fundierte Erfahrung in instrumenteller Analytik (HPLC, GC, IR, UV)
- Praxiserprobte GMP-Kenntnisse



Kontakt

✉ Delia.Heeger-Hess@hox.de
☎ +49 698700664 11

PREISE FÜR STELLENANZEIGEN

» Print

Format (Breite x Höhe in mm)	s/w	farbig
1/1 Seite (185 x 260)	€ 2.150,-	€ 2.890,-
1/2 Seite (90 x 260 oder 185 x 130)	€ 1.150,-	€ 1.630,-
1/3 Seite (90 x 195)	€ 910,-	€ 1.330,-
1/4 Seite (90 x 130)	€ 650,-	€ 970,-
1/8 Seite (90 x 65)	€ 440,-	€ 640,-

Millimeterpreis	s/w	farbig
90 mm breit	€ 6,80	€ 9,90
185 mm breit	€ 13,60	€ 18,80

Eine Veröffentlichung auf unserem Online-Stellenmarkt (Laufzeit: 1 Monat) ist bei Printanzeigen inklusive. Auf Wunsch gestalten wir die Anzeigen nach Ihren Vorgaben. Dieser Service ist im Preis inbegriffen. Bei Rückfragen erreichen Sie uns unter der Telefonnummer +49(0)761/292 5885 oder unter der E-Mail-Adresse stellen@laborjournal.de

» Online

Online Classic (PDF-, HTML-Format):	€ 430,-/Monat
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. Senden Sie die Dateien bitte per E-Mail an stellen@laborjournal.de oder rufen Sie an (+49 761 292 5885). Die Gestaltung ist im Preis inbegriffen.

ANZEIGENSCHLUSSTERMINE IM SERVICETEIL

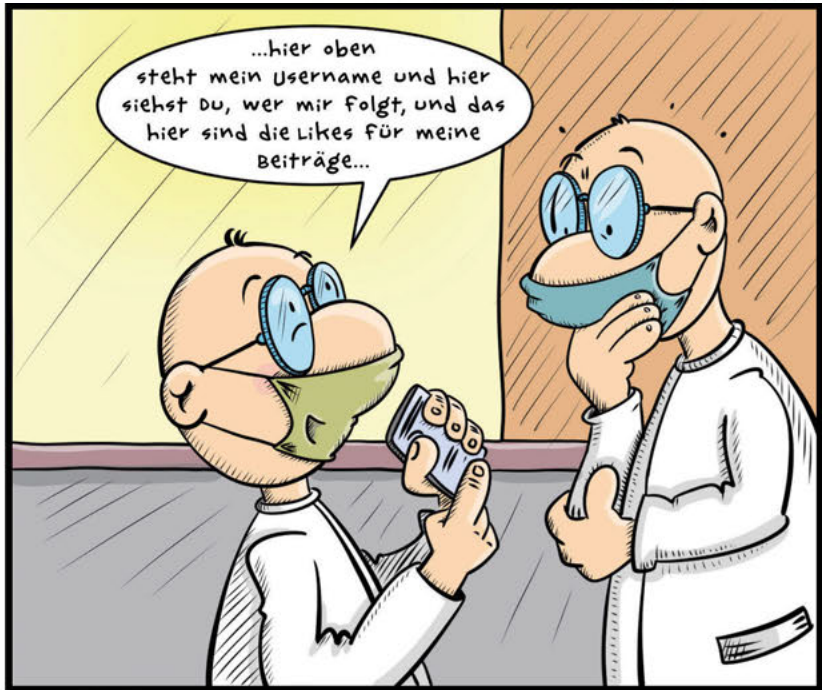
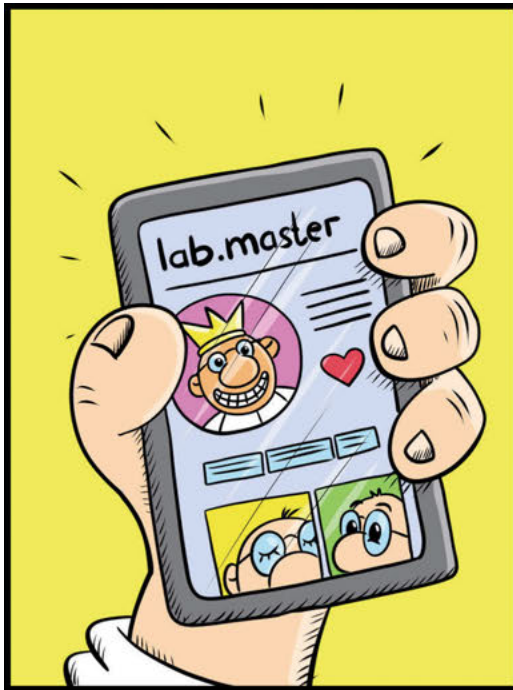
Ausgabe 5-2021 (erscheint am 10.5.2021)	22.4.2021
Ausgabe 6-2021 (erscheint am 14.6.2021)	25.5.2021

Sie suchen einen neuen Job?



Bitte beachten Sie auch unseren Online-Stellenmarkt, wo Sie mehr Job-Angebote finden (www.laborjournal.de/stellen bzw. über www.laborjournal.de). Wie in der Printausgabe können Sie auch dort gestaltete Anzeigen (im PDF-Format bzw. als HTML-Datei) aufgeben. Kontakt: Tel. +49 761 292 5885 oder unter E-Mail-Adresse stellen@laborjournal.de

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





ROTHERZONE

ROTI®CONTIPLATE

ABKLATSCHPADDEL

HANDHYGIENE

ABKLATSCHPLATTEN

HYGIENE BEI WASSER-
UND KÜHLANLAGEN

WE  PROTECT

READY-TO-USE
PROBENNAHMESYSTEME

HYGIENE IN DER
LEBENSMITTELPRODUKTION

**Stopp für Bakterien,
Keime und Viren.**

HANDEDESINFEKTION

TROCKENNÄHRMEDIEN

ROTI®PLATE90

DIPSLIDES

Unsere Produkte und unsere kompetente Beratung sind DER Erfolgsfaktor im Hygiene Monitoring. Unsere Spezialisten unterstützen Sie jederzeit. Die **Highprotection Zone**. Made by ROTH.

FERTIGNÄHRMEDIEN

carlroth.de
[#rothezone](https://twitter.com/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)



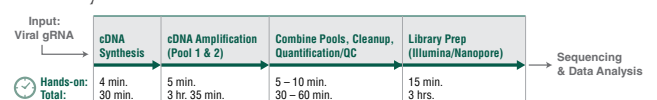
Vakzinentwicklung
(mRNA Synthese und mehr)

Informieren Sie sich noch heute unter:

www.neb-online.de/Covid19

SARS-CoV-2 Sequenzierung mit NEBNext ARTIC Kits für Illumina und Oxford Nanopore Technologies:

Fast 1-day Workflow:



Unparalleled Robust Genome Coverage:

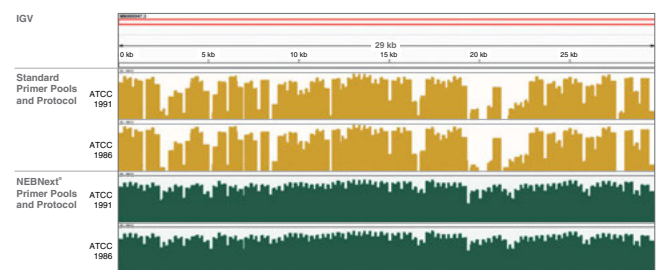


Abbildung aus dem Integrative Genome Viewer mit der Abdeckung des SARS-CoV-2-Genoms. 1.000 Kopien SARS-CoV-2 gRNA wurden mit 100 ng universeller humaner Referenz-RNA kombiniert, und Amplikons wurden durch Verwendung des IDT ARTIC nCoV-2019 V3 Panels („Standard“) bzw. der NEBNext balancierten ARTIC SARS-CoV-2 Primer-Pools generiert. Weitere experimentelle Details finden Sie unter: www.neb.com/E7660